

EVALUACIÓN DE LOS PROBIÓTICOS EN LA DIARREA AGUDA INFECCIOSA DE LA INFANCIA: ESTADO ACTUAL

CARLOS CASTAÑEDA GUILLOT, M.D.

RESUMEN

Introducción: Las enfermedades diarreicas agudas infecciosas en la infancia continúan representando una importante causa de morbilidad y mortalidad a escala mundial. Los probióticos usados como adyuvantes a las sales de rehidratación oral en su tratamiento han resultado efectivos, lo que motiva la presente evaluación sobre los criterios de elección alcanzados hasta final del año 2015. **Objetivos:** Determinar el papel y evaluar la selección de los probióticos aceptados en el tratamiento de la Gastroenteritis Aguda (GEA) infecciosa en la infancia al finalizar el año 2015, siguiendo las publicaciones y metanálisis más recientes de los últimos años. **Material y Método:** Se realiza revisión de las más importantes y trascendentes revisiones sistemáticas con el uso de probióticos en la infancia en los últimos diez años reportados por distintos grupos de expertos, talleres y en publicaciones acerca GEA infecciosas y otras causas de diarrea aguda en la infancia realizadas hasta el año 2015. **Resultados:** Los principales estudios e investigaciones revisadas demuestran la evidente efectividad en tres probióticos bacterianos y uno de levadura, el *Saccharomyces boulardii*; con disminución promedio de dos días en el cese de las diarreas desde el inicio del episodio. **Conclusiones:** En todos los estudios se puso en evidencia el valor de los probióticos en el tratamiento de la GEA infecciosa junto a las sales de rehidratación oral y enfatizando no interrumpir la alimentación, en el caso de lactancia materna en lactantes y sólida en el niño mayor.

Palabras claves: Diarreas Aguda Infecciosa en la infancia, probióticos.

INTRODUCCIÓN

La década de los años 90 del pasado siglo XX fue considerada la “época de los probióticos”. Hoy día resultado de los estudios realizados, investigaciones y

¹Profesor Principal Titular-Investigador. Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Regional Autónoma de Los Andes –UNIANDES–. Ambato, Ecuador. Profesor Consultante. Facultad de Medicina Gral. Calixto García. Universidad de Ciencias Médicas de La Habana, Cuba.

Recibido para publicación: diciembre 1, 2015
Aceptado para publicación: diciembre 15, 2015

SUMMARY

Introduction: Infectious acute diarrheal diseases in childhood continue to represent a major cause of morbidity and mortality worldwide. Probiotics used as adjuvants for oral rehydration salts have proven effective treatment, what motivates this assessment about selection criteria made until the end of 2015. **Objectives:** To determine the role and evaluate the selection of probiotics accepted in the treatment of Acute Gastroenteritis (GEA) infectious childhood at the end of 2015, following the most recent in the last years publications and meta-analysis. **Material and Methods:** Review of the most important and transcendental systematic reviews were performed with the use of probiotics in children in the past ten years reported by various expert groups, workshops and publications on infectious GEA and other causes of acute diarrhea in the childhood made until 2015. **Results:** The main studies and reviewed research shows the evident effectiveness in three bacterial probiotic and one yeast *Saccharomyces boulardii*; with an average decrease of two days in the cessation of diarrhea since the beginning of the episode. **Conclusions:** In all studies highlighted the value of probiotics in the treatment of infectious GEA along with oral rehydration salts and emphasizing not interrupt power in case of breastfeeding in infants and strong in the older child.

Key words: Acute infectious diarrhea, probiotics

metanálisis concernientes a su indicación han sido debidamente evaluados en distintas enfermedades del Sistema Digestivo. Recientemente el pasado mes de noviembre del año 2015 se celebró en Lima el XX Congreso Latinoamericano y XI Ibero-Latinoamericano de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica en el cual se expusieron por reconocidos especialistas y expertos en simposios y ponencias en sesiones plenarias los aspectos más actualizados acerca su uso en las afecciones digestivas en la infancia, en especial en la gastroenteritis aguda.

Hoy día está bien establecido el uso del probiótico y su eficacia está relacionada con el género, especie y cepa. Es importante considerar no todos los probióticos tienen similar efecto y no en todos se han demostrado sus beneficios para una misma afección. Es necesario identificar por parte del médico el efecto del producto unido a la concentración de la dosis a administrar en relación a la edad del paciente^{1,2}.

La indicación de los probióticos en la enfermedad diarreaica aguda en la infancia es reconocida como terapia eficaz, junto al uso de las Sales de Rehidratación Oral y el mantener la lactancia materna en los lactantes y la alimentación en el niño mayor. Se ha postulado la reducción del proceso de la crisis de diarreas en menos de dos días en los niños que reciben probióticos desde el inicio del episodio diarreaico. Al respecto es necesario identificar cuáles probióticos, siguiendo los estudios e investigaciones más recientes deben resultar de elección³.

Las enfermedades diarreaicas son una de las tres principales causas de muerte en la infancia menor de cinco años de edad a nivel mundial. Anualmente en el orbe se producen unos 1,700 millones de casos de gastroenteritis aguda, las mismas son causa de mortalidad en 760,000 niños menores de cinco años cada año y representan una de las principales causas de malnutrición en los niños menores de dicha edad. De acuerdo con la OPS, la Gastroenteritis Aguda (GEA) infecciosa se presenta, mayormente, en los países en vías de desarrollo, es la causante de muerte más frecuente en niños menores de 5 años e históricamente en la región latinoamericana ha constituido una principal causa de morbilidad y mortalidad infantil.

La diarrea aguda es definida como la presencia de tres o más evacuaciones líquidas durante 24 horas. Esta enfermedad se trata de una patología de relevante importancia sanitaria, puede ser curada y tratada por un personal capacitado y, a su vez, requiere del uso de agua potable y condiciones higiénicas, ya que es fácil de propagar por vía fecal-oral⁴⁻⁷.

La enfermedad diarrea puede ser debida a distintas causas y diferentes organismos. Los episodios de GEA infecciosa pueden ser variados en el curso de un año, muchos son auto-limitados y usualmente no se realiza estudio para identificar el agente infeccioso causante de la diarrea⁸.

Está bien establecido en la GEA se debe continuar la alimentación, y la misma no es un factor para su interrupción. La lactancia materna no debe ser suspendida. En caso se haya suspendido por hidratación debe ser incorporada tan pronto sea factible la misma y debe ser reiniciada según los patrones alimentarios, dietéticos y culturales. La alimentación con productos no lácteos dependerá de la edad del niño. La diarrea es causa principal de malnutrición en niños menores de cinco años de edad^{7,8}.

MATERIAL Y MÉTODO

Se realiza búsqueda en la literatura médica especializada en gastroenterología, pediatría y terapéutica referente a publicaciones de ensayos clínicos y metanálisis relacionados con el uso de probióticos en la GEA infecciosa en los últimos diez años. Las bases de información consultadas corresponden a Cochrane Library (www.cochrane.org), al Registro Central de Meta-análisis de Estudios Controlados (www.controlled-trials.com/mrct) PubMed, Latindex y sCielo. Además se procedió a la revisión de informes de conocidos estudiosos en el tema de los metanálisis de probióticos en la GEA infecciosa de la infancia.

RESULTADOS

La administración de los probióticos puede ser realizada en distintas formas. Se han reportado los *Lactobacillus* GG vivos, *Lactobacillus acidophilus* muertos LB, *Saccharomyces boulardii* para ser ingeridos con Sales de Rehidratación Oral, o en fórmulas glucosadas, en leche pasteurizada fermentada con cepas vivas de *L. acidophilus* y *L. casei* y en jugos como el *S. boulardii*, entre otros^{1,2,9}.

En el año 2007 en el Segundo Taller acerca el “Uso Clínico de Probióticos” realizado en la Universidad de Yale, E.U.A., se expusieron diversas recomendaciones. En esta ocasión la evidencia calificada para las diarreas agudas infecciosas en adultos y niños resultó “A”, lo cual se interpretó expresión de argumento sólido e irrefutable de los informes realizados en estudios controlados bien conducidos¹⁰.

Al año siguiente, en el 2008 la Sociedad Europea de Gastroenterología Pediátrica, Hepatología y Nutrición (ESPGHAN), publicó las evidencias para el manejo de

la GEA en los niños europeos por En esta ocasión los resultados expuestos resultaron similares los acuerdos del Taller de Yale¹¹.

En el año 2010 se publicó la “Guía Práctica Clínica Ibero-Latinoamericana” acerca el manejo de la GEA en menores de 5 años realizada por expertos de ambas regiones y presidida por Gutiérrez (México), Polanco (España) y Salazar-Lindo (Perú). Los participantes por Latinoamérica eran de los siguientes países: Argentina, Brasil, Colombia, Costa Rica, Chile, Ecuador; El Salvador Guatemala, Honduras, México, Panamá, Paraguay. Perú, R. Dominicana, Uruguay, Venezuela. Los ibéricos correspondían a España y Portugal¹².

En este enfoque basado también en la evidencia se enfatiza el rol de las SRO como elemento decisivo en la población infantil con GEA, y es recomendado de nuevo el uso de los probióticos referidos con un nivel de evidencia I.A, como adyuvantes para la misma. En dicha guía se expresa la falta de evidencias suficientes y seguridad para el resto de los probióticos disponibles por la industria farmacéutica en el mercado, que pudiesen ser recomendados. En esta guía se postula *Lactobacillus* GG (Nivel de evidencia I, A) y *Saccharomyces boulardii* (Nivel de evidencia I, A) como probióticos que han demostrado beneficios como adyuvantes en el tratamiento de la GEA en niños. Se argumentó también no existía suficiente evidencia en cuanto a eficacia y seguridad para el resto de los probióticos para ser recomendados como adyuvantes en el tratamiento integral de la GEA en niños (Nivel de evidencia II, B)¹².

En marzo de 2015, cinco años después del consenso anterior, fue publicado en línea otro artículo por Grupo de expertos Latinoamericanos procedentes de los siguientes países: Argentina, Bolivia, Brasil, Chile, Colombia, El Salvador, Guatemala, México, Perú y

Venezuela., presidido por Sylvia Cruchet (Chile) acerca el “Uso de probióticos en Gastroenterología con revisión de la literatura y recomendaciones de los expertos latinoamericanos”. En dicho documento se hace estudio acerca las indicaciones en la prevención y tratamiento de los probióticos en distintas afecciones digestivas en el niño. Se enfatiza de nuevo el uso de SRO en combinación con probióticos específicos para la GEA de causa infecciosa, principalmente por causa viral y parasitaria. Los probióticos más estudiados y beneficiosos efectos resultaron LGG, *L. reuteri* y *S. boulardii* (Tabla 1)³.

Evaluación de metanálisis

Resultan de gran interés los informes acerca estudios de meta-análisis realizados por expertos como McFarland y Swajewska para evidenciar el efecto beneficioso de los probióticos en la GEA infecciosa, en especial el tiempo de reducción de la diarrea (Tabla 2).

Los meta-análisis revisados reportan la utilidad y eficacia de los probióticos en la diarrea aguda en la infancia para su prevención y tratamiento. Los probióticos han sido usados también en otras causas de diarrea como la Diarrea Asociada a Antibióticos, las Enfermedades Inflammatorias Intestinales (Colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn); la Enterocolitis Necrosante, la Alergia Intestinal y el Síndrome del Intestino Irritable con resultados diversos, predominando su efectividad en los estudios realizados en distintas de dichas afecciones, con ausencia de efectos adversos o un mínimo índice de casos reportados^{1,3}.

En los ensayos clínicos se puede apreciar en muchas ocasiones no se especifica la causa de la diarrea, ya bien sea viral, bacteriana o parasitaria, lo cual es interpretado

Tabla 1

RECOMENDACIONES USO PROBIÓTICOSEN DIARREA AGUDA INFECCIOSA EN LA INFANCIA	
PROBIÓTICOS	GRADO RECOMENDACIÓN
L G G S. boulardii	1a
L. reuteri	1b

Tabla 2

META-ANÁLISIS EN DIARREA AGUDA INFECCIOSA EN LA INFANCIA				
Autores / Año	Estudios	Probióticos usados	Características	Nivel de Evidencia
Van Niel et al. 2002 (16)	8 ECCA	<i>Lactobacillus</i> <i>vs. control</i>	Reducción diarrea: 0,7 días	1, A
Huang et al. 2002 (17)	18 ECCA: -16 hospitalizado -2 ambulatorio (1-60 meses)	<i>Lactobacillus</i> <i>Solo o cepas combinadas</i>	Reducción diarrea: 0,8 días	1, A
Allen et al. 2004 (18)	23 ECCA -1449 lactantes y < 18 años.	Todos estudios <i>Lactobacillus</i> . Solo 2: <i>S. boul.</i>	Variabilidad en dosis, inicio y duración tto.	
Swajewska 2007 (19)	5 ECCA: Muestra: -310 probióticos -309 controles -2 países -3 países sub- des.	<i>S. boulardii</i> <i>vs. Control</i> No efectos adversos.	Reducción diarrea: 1,1 día Frecuencia: ? IC95 %: 1,3 a 0,83	1, A
Swajewska 2007 (20)	8 ECCA: 988 niños (1-36 meses) Países Europa: 4 Países Vías desa- rrollo: 4 (Brasil, Pakistán, Uruguay)	<i>Lactobacillus</i> <i>GG</i> <i>vs. Control</i> No efectos adversos.	Reducción diarrea: 1,1 día IC 95%: 1,9 a 0,3 solo en Países Europa.	1, A

como rasgo de heterogeneidad, al igual que los posibles sesgos de la propia publicación. Hay acuerdo en aceptar entre los factores beneficiosos de los probióticos los argumentos acerca los efectos en la recuperación de la diarrea a través de la regulación y equilibrio de la microbiota intestinal por su actividad antimicrobiana a los gérmenes patógenos, actividades inmunoestimulante, enzimática, antitoxínica y metabólica unido a la intensificación de la función de barrera¹.

La reducción en días del episodio diarreico ya bien sea ambulatorio u hospitalizado conlleva no sólo la pronta recuperación de la salud, sino además el impacto para la misma relacionado en el costo-beneficio con la consiguiente repercusión social y económica^{1,2}.

DISCUSIÓN

Es de importancia médica evaluar y enfatizar el desarrollo del conocimiento de las estrategias propuestas por los expertos y los criterios más actualizados en las distintas enfermedades y en particular las relacionadas acerca los tratamientos en distintas afecciones del humano en general.

En el contexto de la Gastroenterología Pediátrica la gastroenteritis aguda como afección con elevada morbilidad y mortalidad a nivel mundial representa un objetivo de interés permanente, donde el uso de los probióticos ha representado un nuevo aporte terapéutico desde la década de los años 90s del pasado siglo y reconocido por la comunidad médica¹⁻³.

Los datos aportados por los diferentes metanálisis productos de ensayos clínicos aleatorizados y controlados apoyan la indicación de los probióticos asociados a SRO para el control de la diarrea aguda infecciosa. Las investigaciones reportadas por Szajewska y McFarland sustentan el efecto beneficioso de dos probióticos en especial, de levadura, el *Saccharomyces boulardii* y otro bacteriano el *Lactobacillus GG*. con efectos beneficiosos en enfermedades digestivas¹³.

Es importante tener en consideración que se han publicados numerosos ensayos clínicos para el proceso de evaluación de diferentes probióticos en el tratamiento de la GEA, informando acerca el nivel de evidencia con el uso de los mismos, pero los resultados han variado en

relación a las cepas usadas, dosis, la calidad de la metodología aplicada, los criterios para definir las diarreas y los resultados¹⁴⁻²⁰.

En la evaluación de los hallazgos hay que tener en consideración distintos indicadores, como: 1) la calidad de los estudios, 2) cepa del probiótico usado; 3) el número de las diferentes cepas, 4) la causa de la diarrea, 5) severidad clínica, 6) pacientes ambulatorios u hospitalizados 7) la procedencia del estudio, ya bien sea un país en vías de desarrollo o un país desarrollado (índice de desarrollo humano elevado). Estos aspectos resultan de mucho interés al momento de la interpretación de los resultados²¹⁻²⁶.

En el presente artículo se pone en evidencia el valor de los probióticos para la diarrea aguda infecciosa en la infancia. Los resultados obtenidos respaldan los criterios de su utilidad en la reducción de la diarrea en su duración en un período de 24 horas con cepas seleccionadas de *Lactobacillus GG*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus bulgaricus*, *Lactobacillus reuteri*, y *Bacillus clausii*, todos probióticos bacterianos y del probiótico de levadura *Saccharomyces boulardii*³.

Todos los meta-análisis mostraron heterogeneidad o diferencias importantes en las variables estudiadas. La causa de la enfermedad diarreica, la necesidad de hidratación y la vía utilizada junto el estado nutricional del paciente son factores a tener en consideración para la evaluación de los probióticos.

CONCLUSIÓN

Los argumentos expuestos en esta revisión sugieren la importancia del papel coadyuvante de los probióticos junto a la sales de hidratación oral en el manejo terapéutico de la GEA infecciosa en la infancia y nos actualiza de los resultados alcanzados y acerca cuáles probióticos a la luz de los conocimientos más recientes resultan ser los más beneficiosos para el referido tratamiento de la GEA infecciosa.

En este enfoque basado también en la evidencia se enfatiza el rol de las SRO como elemento terapéutico decisivo en la enfermedad diarreica aguda en la infancia en la prevención y tratamiento de los eventos relacionados con el estado de hidratación en el curso de la diarrea aguda.

BIBLIOGRAFÍAS

1. Castañeda C. Ecosistema Intestinal. Probióticos. Segunda edición. Editorial Mendieta: Quito 2014
2. de Vrese M, Schrezenmeir J. Probiotics, prebiotics, and synbiotics. *Adv Biochem Eng Biotechnol* 2008; 111: 1-66 doi: 10.1007/10_2008_097
3. Cruchet S, Furnes R, Maruy A, Hebel E, Palacios J, Medina F et al. Uso de probióticos en gastroenterología pediátrica: revisión de la literatura y recomendaciones de expertos latinoamericanos. *Pediatric Drugs* 2015; 12: 199-216
4. Lucero Y. Etiología y manejo de la Gastroenteritis Aguda infecciosa en niños y adultos. *Rev Med Clin Condes* 2014; 25: 463-472
5. Guerrant R, Van Gilder T, Steiner T. Practice Guidelines for the Management of Infectious Diarrhea. *Clinical Infectious Disease* 2001; 32: 331-350
6. González C, Badia C, Rojas R, Bernaola G, Chavez C. Guía de Práctica Clínica sobre el Diagnóstico y Tratamiento de la Diarrea Aguda Infecciosa en Pediatría Perú – 2011. *Rev Gastroenterol Perú* 2011; 31: 258-277
7. Kahn M, Fuentes F, Villarroel G. Probióticos en diarrea aguda infecciosa. *Rev Chilena Pediatr* 2009; 80: 129-136
8. Contardo MV, Bustamante G, Rodríguez J. Probióticos en niños con diarrea aguda. *Rev Pediatría Electrónica* 2005; 2
9. Canani RB, Cirilo P, Terrin G, Cesarano L, Spagnuolo MI, De Vincenzo A. Probiotics for treatment of acute diarrhoea in children: randomised clinical trial of five different preparation. *BMJ* 2007; 335: 340-347
10. Floch MH, Walker WA, Guandalini S, Hibberd P, Gorbach S, Srawicz C, et al. Recommendations of probiotics use 2008. *J Clin Gastroenterol* 2008; 42 (Suppl 2): S104-S111
11. Guarino A, Albano F, Ashkenazi S, Gendrel D, Hoekstra H, Shamir F, et al. Evidence-based guidelines for the management of acute gastroenteritis in children in Europe. Expert Workng Group: executive summary. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition/European Society for Pediatric Infectious Diseases (ESPGHAN/ESPID). *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008; 46: S81-S121
12. Gutiérrez P, Polanco I, Salazar-Lindo E. Manejo de la gastroenteritis aguda en menores de 5 años: Un enfoque basado en la evidencia. *Guía práctica clínica Ibero-Latinoamericana. An Pediatric (Barc)* 2010; 72: 220-240
13. Szajewska H, Mrukowicz JZ. Probiotics in the treatment and prevention of acute infectious diarrhea in infants and children: a systematic review of publisher randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001; 33 (Suppl 2): 517-525
14. Szajewska H., Mrukowicz J. Use of probiotics in children with acute diarrhea. *Pediatr Drugs* 2005; 7: 111-122
15. McFarland LV, Elmer GW, MccFarand M. Meta-analysis of probiotics for the prevention and treatment of acute pediatric diarrhea. *Internat J Probiotics and Prebiotics* 2006; 1: 63-76
16. Van Niel CW, Feudtner C, Garrison MM, Christakis DA. Lactobacillus therapy for acute infectious diarrhea in children: a meta-analysis *Pediatrics* 2002; 109: 678-684
17. Huang JS, Bousvaros A, Lee JW, Diaz A, Davidson.EJ. Efficacy of probiotic use in acute diarrhea in children: a meta-analysis. *Dig Dis Sci* 2002; 47: 2625-2634
18. Allen SI, Okoko B, Martínez E, Gregorio G, Dans LF. Probiotics for treating infectious diarrhoea. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; 2:CD003048
19. Szajewska H, Skorka A, Ruszczynski M, Gieruszczak-Bialek D. Meta-analysis: Lactobacillus GG for treating acute diarrhoea in children. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25: 871-881
20. Szajewska HA, Skorka A, Dylag M. Meta-analysis: Saccharomyces boulardii for treating acute diarrhoea in children. *Alim Pharmac Therap* 2007; 25: 257-264
21. Lievin-Le Moal V, Sarrazin-Davila LE, Servin AL. An experimental study and a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial to evaluate the antisecretory activity of Lactobacillus acidophilus strain LB against nonrotavirus diarrhea. *Pediatrics* 2007; 120: e795-e803
22. Htwe K, Yee M, Tin KS, Vandenplas Y. Effect of Saccharomyces boulardii in the treatment of acute watery diarrhea in Myanmar children: a randomized controlled study. *Am J Trop Med Hyg* 2008; 78: 214-216
23. Szymanski H, Pejcz J, Jawien M, Chmielarczyk A, Strus M, Heczko PB. Treatment of acute infectious diarrhoea in infants and children with a mixture of three Lactobacillus rhamnosus strains--a randomized, double-blind, placebo-controlled trial *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23: 247-253
24. Salazar-Lindo E, Miranda-Langschwager P, Campos-Sanchez M, Chea-Woo E, Sack R.B. Lactobacillus casei strain GG in-the treatment of infants with acute watery diarrhea: a rando mized, double-blind, placebo controlled clinical trial [ISRCTN67363048] *BMC Pediatr* 2004; 4: 18
25. Khanna V, Alam S, Malik A. Efficacy of tyndalized Lactobacillus acidophilus in acute diarrhea *Indian J Pediatr* 2005; 72: 935-938
26. Billoo AG, Memon MA, Khaskheli SA, Murtaza GK, Iqbal K, Saeed-Shekhani M. Role of a probiotic (Saccharomyces boulardii) in management and prevention of diarrhea. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 4557-4560