

ACTUALIZACIÓN

Probióticos en niños con diarrea aguda

Drs. María Verónica Contardo¹, Gonzalo Bustamante² y Jaime Rodríguez^{1,3}

¹Departamento de Pediatría y Cirugía Infantil, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

²Centro de Salud Familiar La Reina.

³Unidad de Aislamiento, Servicio de Pediatría, Hospital de Niños Dr. Roberto del Río.

Resumen

Los probióticos, definidos como preparaciones de células microbianas o componentes de ellas que tienen efecto benéfico para la salud, se han utilizado tradicionalmente para tratar prevenir diferentes tipos de infecciones.

Los efectos positivos de los probióticos en diarrea aguda infecciosa en niños se ha demostrado especialmente en diarrea por rotavirus y probablemente extensible a otras etiologías virales y sin efecto en diarrea bacteriana invasiva. Factores importantes en el efecto terapéutico de los prebióticos son la dosis, cepa utilizada y la precocidad del uso. Efecto en la prevención de diarrea nosocomial se ha demostrado con cepas de *Lactobacillus* GG, *B.bifidum* y *Streptococcus termophilum*. Estudios randomizados muestran un modesto efecto en la prevención de diarrea de la comunidad cuando se utilizan cepas de *Lactobacillus* GG, *Lactobacillus reuteri*, *Bifidobacterium lactis*.

Palabras clave: Probióticos, diarrea, niños, revisión.

La apertura de la medicina tradicional a las prácticas complementarias, así como el rápido desarrollo de resistencia a antimicrobianos, exigen el investigar medidas alternativas o coadyuvantes a los clásicos antibióticos para el tratamiento de las infecciones. Los probióticos componen una alternativa emergente y atractiva para el manejo de las enfermedades gastrointestinales.

Se define como probiótico a un microorganismo vivo que, administrado en cantidades adecuadas, tienen un efecto benéfico en la salud del huésped (1) y tienen las siguientes características: origen humano, propiedades no patogénicas, resistencia a productos tecnológicos y

viabilidad en productos comerciales, estabilidad en secreciones gástricas y biliares, adherencia al epitelio intestinal, habilidad para persistir dentro del tracto gastrointestinal, producción de sustancias antimicrobianas, habilidad para modular el sistema inmune y para influenciar actividades metabólicas (2).

Los microorganismos más comúnmente utilizados pertenecen a los géneros *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Enterococcus*, *Lactococcus*, *Streptococcus*, *Bacillus* y *Saccharomyces*, los cuales ejercen su función de una manera directa o indirecta a través de la modificación de la flora entérica endógena, o bien realizando un efecto inmunomodulador. Existen a su vez diferentes grupos de probióticos.

- 1. Probióticos naturales:** Corresponden principalmente a productos lácteos fermentados (yogures, leche y quesos), vegetales, carnes y pescados fermentados. La cantidad de microorganismos que contienen es muy baja.
- 2. Probióticos comercializados:** productos naturales comercializados (sintetizados a partir de diferentes cepas de microorganismos, que los contienen en forma más concentrada). Ejemplos de estos son: Uno al día®, Chamyto® y NAN 2®.
- 3. Suplementos alimenticios que contienen probióticos:** La única diferencia con los anteriores está en que el probiótico no está contenido en el alimento, sino que está encapsulado y separado. Agentes bioterapéuticos, son microorganismos que tienen un efecto terapéutico demostrado. Dentro de estos tenemos como ejemplos Perenteryl® (*Saccharomyces boulardii*) y Biolactus® (*Lactobacillus rhamnosus*).

El uso de probióticos ha sido estudiado en varias enfermedades digestivas, entre ellas las que presentan alteración en el equilibrio de la flora gastrointestinal. Su indicación se ha basado en que pueden modificar la composición de la microflora y actuar contra los patógenos entéricos, sin embargo se desconocen los mecanismos exactos de acción en humanos. Se han propuesto distintos mecanismos: a) síntesis de sustancias antimicrobianas, b) competencia por nutrientes requeridos para el crecimiento de los patógenos, c) competencia inhibitoria en la adhesión de los patógenos y d) modificación de toxinas o receptores de estas. También estudios han mostrado que los probióticos modifican la respuesta inmune no específica y específica, aumentando el número de linfocitos circulantes, estimulando la fagocitosis, la secreción de citoquinas, el rol defensivo de la mucosa y la protección contra el daño estructural y funcional secundario a patógenos enterovirulentos.

Utilidad de los probióticos en la práctica clínica

Prevención de la diarrea adquirida en la comunidad

La prevención es el más importante desafío en relación a la diarrea infantil, particularmente en los países en vías de desarrollo. Durante los últimos años se ha trabajado en este tema, específicamente en el desarrollo de vacunas contra infecciones entéricas, principalmente contra el rotavirus. Con este mismo propósito se ha estudiado la utilidad de los probióticos. En un estudio realizado en Perú (3), en lactantes que vivían en una comunidad con una alta tasa de diarrea, los lactantes que recibieron *Lactobacillus* GG (dosis 2×10^8 unidades formadoras de colonias (ufc) / día) presentaron menos episodios de diarrea por año (5,21 vs. 6,02 / año) en relación al grupo placebo. Otro estudio randomizado controlado, realizado en Israel (4), comparó la incidencia y duración de episodios de diarrea en lactantes de 4 a 10 meses, durante 12 semanas, que recibieron *Lactobacillus reuteri*, *Bifidobacterium lactis* y placebo, encontrando menos episodios de diarrea (0,02 vs. 0,13 vs. 0,31, respectivamente) y de menor duración (0,15 vs. 0,37 vs. 0,59 días, respectivamente). Ambos estudios muestran evidencia de un efecto modesto, estadísticamente significativo, pero con importancia clínica cuestionable en la prevención de cuadros diarreicos en lactantes y niños sanos.

Prevención de la diarrea asociada a antibióticos

La diarrea es una complicación frecuente asociada al uso de antibióticos. Ocurre en 8 a 30% de los niños que reciben antibioticoterapia de amplio espectro (5). El riesgo depende del agente antimicrobiano usado y de los factores del huésped. Cualquier antimicrobiano puede causar diarrea y colitis pseudomembranosa, pero la ampicilina, amoxicilina-ácido clavulámico, cefalosporinas y clindamicina son los más frecuentemente asociados.

La diarrea asociada a antibióticos ha sido asociada a un mayor número de días de hospitalización y a un alto costo en medicamentos. El mecanismo de esta patología está presumiblemente relacionado a alteraciones de la microflora intestinal y colonización por flora resistente, incluyendo *Clostridium difficile*. Basado en estos supuestos, los probióticos son usados en la prevención y tratamiento de la diarrea asociada a antibióticos.

Un meta-análisis de nueve estudios randomizados controlados, dos de ellos en población pediátrica, que estudiaron la eficacia de los probióticos en la prevención de la diarrea asociada a antibióticos, mostró beneficio con el uso de probióticos. El odds ratio combinado fue de 0,37 (0,26 a 0,53; $P < 0.001$) a favor del uso concomitante de prebióticos (6). Dos estudios randomizados controlados en población pediátrica mostraron que el *Lactobacillus* GG, administrado durante terapia antibiótica ambulatoria, redujo el riesgo de diarrea asociada a antibióticos comparado con placebo (6% vs. 22%; RR 0,29; 95%, 0,15-0,57) (5). Esta evidencia apoya asociar probióticos a la antibioticoterapia.

Diarrea asociada a *Clostridium difficile*

El uso de probióticos parece el paso lógico. La habilidad de los probióticos de prevenir la diarrea asociada a *Clostridium difficile* se respalda en un estudio de 138 adultos hospitalizados que recibieron antibióticos y que fueron randomizados para recibir probióticos. De los que desarrollaron diarrea, un 2,9% del grupo probiótico fue positivo para las toxinas *C. difficile*, comparado con 7,25% del grupo placebo. Cuando se analizaron todas las muestras de deposiciones, sólo un 46% fue positivo en el grupo probiótico versus un 78% en el grupo placebo. El uso de *S. boulardii* ha probado eficacia en reducir el riesgo de recurrencia de la diarrea por

C. difficile. No se reportan estudios randomizados controlados en niños.

Diarrea viral

La diarrea constituye la segunda enfermedad infecciosa más frecuente en niños, determinando un importante número de hospitalizaciones. En el mundo, tanto en países desarrollados como en desarrollo, la principal causa de diarrea aguda en niños es el rotavirus. Esta enfermedad es generalmente autolimitada.

Los principales objetivos del tratamiento son la prevención de la deshidratación, de la acidosis metabólica y de los trastornos hidroelectrolíticos. A pesar de la demostrada eficacia de las sales de rehidratación oral en el manejo de estos puntos, estas no reducen la frecuencia de movimientos intestinales, la pérdida de fluidos ni la duración de la enfermedad. Por esto, se hace necesario el estudio de agentes adicionales al tratamiento de la diarrea aguda, pudiendo ser los probióticos una alternativa. Un meta-análisis de diez estudios randomizados controlados revela que, comparado con placebo, los probióticos reducen significativamente el riesgo que la gastroenteritis se prolongue más allá de tres días, RR 0,40; 95% 0,28-0,57 (7). Este beneficio es más evidente en lactantes y niños pequeños que presentaron diarrea por rotavirus. La duración de la diarrea se reduce en un rango de 14 a 20 horas (7-9). Los beneficios son dosis dependiente (siendo mayor el efecto con dosis mayor a 10^{10} - 10^{11} ufc/48 hrs.) y variedad dependiente. Así mismo, los efectos serían más evidentes cuando los probióticos se inician precozmente en el curso de la diarrea. Por otra parte, se ha demostrado que los probióticos disminuyen y acortan la excreción del rotavirus, y por lo tanto la transmisión de la enfermedad de unos pacientes a otros, lo que podría tener una importante repercusión epidemiológica.

Diarrea bacteriana

La mayoría de los estudios no muestran beneficio del uso de probióticos en diarreas bacterianas distintas al *C. difficile*. En la diarrea del viajero, comúnmente causadas por *E. coli* enterotoxigénica, *Campylobacter* spp, *Shigella* spp y *Salmonella* spp, no hay estudios randomizados controlados que muestren eficacia en población pediátrica. En adultos se ha estudiado el uso de probióticos con resultados dispares.

Diarrea nosocomial

En niños, la diarrea nosocomial infecciosa es comúnmente causada por patógenos entéricos, especialmente rotavirus. Las tasas de incidencia reportadas varían entre un 4,5 a 22,6 episodios por cada 100 admisiones. Se han estudiado diferentes cepas de probióticos en la prevención de la diarrea nosocomial. Un estudio doble ciego de 81 niños (1-36 meses) mostró que aquellos que recibieron *Lactobacillus* GG en dosis de 6×10^9 ufc, redujeron significativamente el riesgo de diarrea nosocomial comparado con placebo, 6,7% vs. 33,3% (10). Sin embargo, la reducción porcentual de casos de diarrea en el grupo con probióticos, no representa necesariamente una disminución de la incidencia de diarrea (episodios de diarrea/ paciente/mes), método más apropiado para ensayos de prevención a largo plazo (5).

Diarrea en inmunodeprimidos

No se han reportado ensayos randomizados controlados del uso de probióticos en la prevención o tratamiento en poblaciones de alto riesgo, como inmunodeprimidos. Se necesitan más estudios, dado que la seguridad de los tratamientos es de especial importancia en estos pacientes.

Dosis

Las dosis usadas en estudios de prevención y tratamiento son diversas. La mínima dosis efectiva propuesta para el tratamiento corresponde a ingesta diaria de 10^6 a 10^9 ufc. En Chile los probióticos más utilizados son el Perenteryl® que contiene *Saccharomyces boulardii* en presentaciones de cápsulas y sobres de 250 mg, correspondientes a 5×10^8 - 5×10^{10} ufc, debiendo indicarse 1 sobre o cápsula cada 12 horas, y Biolactus® que contiene *Lactobacillus rhamnosus* en cápsulas de 250 mg y sobres de 1 g, con 8×10^8 ufc por gramo, debiendo utilizarse 500 mg a 1 g cada 8 horas por 3 a 6 días en niños y adultos, una hora antes o 3 horas después de las comidas.

Seguridad de los probióticos

Los probióticos en general son seguros y bien tolerados. Sin embargo existen potenciales riesgos como a) infección sistémica, principalmente en inmunodeprimidos, b) actividad metabólica deletérea, c) excesiva estimulación inmune en individuos susceptibles y d) transferencia de genes de resistencia bacteriana. Se ha descrito fungemia

por *Saccharomyces boulardii* en pacientes portadores de catéter venoso central, destacando como principal factor de riesgo la manipulación del medicamento cerca del catéter, facilitando su colonización. Estos pacientes respondieron rápidamente al tratamiento con antimicóticos. En relación al uso de *Lactobacillus* GG se han descrito casos de bacteriemia, endocarditis, meningitis, neumonía y sepsis.

Referencias.

1. Joint FAO/WHO Working Group Report on Drafting Guidelines for the Evaluation of Probiotics in Food London, Ontario, Canada, April 30 and May 1, 2002
2. Dunne C., O' Mahony L., Murphy E. et al. In vitro selection criteria for probiotic bacteria of human origin: correlation with in vivo findings. *Am J Clin Nutr* 2001; 73 (2): 386S-92S.
3. Oberhelman R., Gilman R., Sheen P. et al. A placebo-controlled trial of *Lactobacillus* GG to prevent diarrhea in undernourished Peruvian children. *J Pediatr* 1999; 134: 15-20.
4. Eximan Z., Asli G., Ahmed A. Effect of a probiotic infant formula on infections in child care centers: comparison of two probiotics agents. *Pediatrics* 2005; 115: 5-9.
5. Szajewska H., Mrukowicz J. Use of probiotics in children with acute diarrhea. *Pediatr Drugs* 2005; 7 (2): 111-122.
6. D' Souza A., Rajkumar C., Cooke J. et al. Probiotics in prevention of antibiotic associated diarrhea: meta-analysis. *BJM* 2002; 324: 1361-4.
7. Szajewska H., Mrukowicz J. Probiotics in the treatment and prevention of acute infectious diarrhea in infants and children: a systematic review of published randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001; 33: S17-25.
8. Huang J., Bousvaros A., Lee J. et al. Efficacy of probiotic use in acute diarrhea in children: a meta-analysis. *Dig Dis Sci* 2002; 47: 2625-34.
9. Van Niel C., Feudtner C., Garrison M. et al. *Lactobacillus* therapy for acute infectious diarrhea in children: a meta-analysis. *Pediatrics* 2002; 109: 678-84.
10. Szajewska H., Kotowska M., Mrukowicz J. et al. *Lactobacillus* GG in prevention of diarrhea in hospitalized children. *J Pediatr* 2001; 138: 361-5.