



## Pediatría

# Probióticos en la diarrea aguda y asociada al uso de antibióticos en pediatría

Carlos Pérez

Servicio de Pediatría Hospital de Cabueñes. Gijón. España.

### Resumen

Los probióticos son beneficiosos en el tratamiento de la diarrea aguda. Una revisión sistemática demuestra que el uso de probióticos reduce en un día la duración de la diarrea y disminuye el 59% el riesgo de que la diarrea persista más allá de 4 días. También disminuye en 24 horas la duración de la estancia hospitalaria. El efecto beneficioso de los probióticos es específico para cada especie. *Lactobacillus rhamnosus* GG y *Saccharomyces boulardii* son los dos probióticos que han demostrado su eficacia en la diarrea aguda. El uso de probióticos disminuye en un 50% la incidencia diarrea asociada a antibióticos. No se han descrito efectos secundarios de importancia en los ensayos clínicos realizados aunque se han descrito infecciones invasivas en niños inmunodeprimidos o portadores de vías centrales.

(Nutr Hosp 2015;31(Supl. 1):64-67)

DOI:10.3305/nh.2015.31.sup1.8709

Palabras clave: *Diarrea infecciosa. Diarrea asociada a antibióticos. Probióticos.*

Los probióticos son microorganismos vivos, no patógenos, que consumidos en cantidades adecuadas producen un efecto beneficioso en la salud y el bienestar del huésped<sup>1,2</sup>. Aunque los probióticos son un tema de actualidad, hace ya más de 2000 años el autor romano Plinio el Viejo ya recomendaba el uso de leche fermentada para el tratamiento de la diarrea aguda<sup>3</sup>. Revisamos a continuación los conocimientos actuales sobre el uso de probióticos en la diarrea aguda adquirida en la comunidad y en la diarrea asociada al uso de antibióticos en la población pediátrica.

**Correspondencia:** Carlos Pérez.  
E-mail: perezmendez.carlos@gmail.com

### PROBIOTICS FOR THE TREATING ACUTE DIARRHEA AND PREVENTING ANTIBIOTIC-ASSOCIATED DIARRHEA IN CHILDREN

#### Abstract

Probiotics are helpful in the treatment of acute diarrhea. Several systematic reviews show that the use of probiotics shortens the duration of diarrhea in one day and reduces by 59% the risk of diarrhea lasting longer than 4 days. Hospital stay is 24 hours shorter in children treated with probiotics. The beneficial effect of probiotics is species-specific; *Lactobacillus rhamnosus* GG and *Saccharomyces boulardii* are the two species with proven efficacy in the treatment of acute diarrhea. The use of probiotics reduces by 50% the risk of antibiotic-associated diarrhea. No significant side effects were found in the clinical trials but rare cases of invasive infections have been reported in immunosuppressed children or those with indwelling central venous catheters.

(Nutr Hosp 2015;31(Supl. 1):64-67)

DOI:10.3305/nh.2015.31.sup1.8709

Key words: *Infectious diarrhea. Antibiotic associated diarrhea. Probiotics.*

#### Diarrea aguda

La diarrea aguda se define como una disminución en la consistencia de las deposiciones (líquidas o blandas, es decir, que adoptan la forma del recipiente) y/o un aumento de su número (típicamente tres o más en 24 horas). El cambio en la consistencia de las heces en relación con el patrón habitual en el niño es un indicador más preciso de diarrea, sobre todo en los primeros meses de vida. La diarrea aguda dura habitualmente menos de 7 días y siempre menos de 14 días<sup>4</sup>.

La incidencia de diarrea en niños menores de 3 años en Europa oscila entre 0.5 y 2 episodios por niño y año<sup>4</sup>. El agente etiológico más frecuente de la diarrea aguda en la edad pediátrica es el rotavirus. En un estudio realizado en una población de atención primaria en Valencia, la incidencia de gastroenteritis por rota-

virus en un año fue de 15/1000 en niños menores de 5 años y de 31/1000 en menores de un año<sup>5</sup>. Rotavirus es también la causa más frecuente de diarrea nosocomial en España<sup>6</sup>. Norovirus está emergiendo como la causa más frecuente de diarrea aguda en algunas regiones de Europa con una alta cobertura de vacuna frente a rotavirus. La diarrea aguda por parásitos es excepcional en niños sanos.

La base del tratamiento de la diarrea es la rehidratación oral y la realimentación precoz; el uso de zinc puede ser beneficioso en niños mayores de seis meses en países en vías de desarrollo pero no es de esperar que aporte ningún beneficio en las regiones en las que el déficit de zinc es excepcional<sup>4</sup>.

Los probióticos pueden ser beneficiosos en el tratamiento de la diarrea aguda estimulando el sistema inmunitario, compitiendo con los microorganismos patógenos por los nutrientes y los sitios de adherencia en las células intestinales, acidificando el contenido intestinal y elaborando sustancias neutralizantes de los patógenos intestinales<sup>8</sup>.

Diversos metaanálisis y revisiones sistemáticas concluyen que el uso de probióticos tiene un efecto beneficioso moderado en el tratamiento de la diarrea aguda en la infancia<sup>8-12</sup>.

Una revisión Cochrane analizó 63 estudios, (56 de ellos pediátricos) incluyendo un total de 8014 pacientes<sup>8</sup>. Casi todos los estudios demostraron una reducción en la duración de la diarrea y en la frecuencia de las deposiciones en los pacientes que recibieron probióticos comparados con los controles. Globalmente, el uso de probióticos redujo la duración de la diarrea en 25 horas (diferencia media: 24 horas; intervalo de confianza 95% 15,9 a 33,6 horas; n= 4555, estudios =35); el riesgo de que la diarrea se prolongase más allá de 4 días en un 59% (RR 0,41; 0,32 a 0,53; n=2853, estudios =29) y aproximadamente en uno el número de deposiciones el día 2 después de la intervención (diferencia media: 0,8; 0,45 a 1,14; n =2751, estudios =20). Sin embargo, existieron grandes diferencias en el tamaño del efecto entre los distintos estudios, no explicables por la calidad de los estudios, la cepa de probiótico utilizada o su dosis, la viabilidad de los organismos, la causa de la diarrea o el entorno (países desarrollados o en vías de desarrollo) en el que se realizó el estudio. Por ello, los autores concluyen que aunque los resultados con alentadores y sugieren que los probióticos son seguros y parecen tener efectos beneficiosos acortando la duración de la diarrea y la frecuencia de las deposiciones, es necesaria más investigación para identificar qué probióticos deben utilizarse y en qué grupos de pacientes, así como para evaluar el coste-eficacia de este tratamiento<sup>8</sup>.

La revisión de Salari observó una disminución de la duración de la estancia hospitalaria en el grupo tratado con probióticos comparado con el grupo placebo de algo más de un día (diferencia media: -1,12 con IC95% = -1,87 a -0,38) en 10 ensayos clínicos que analizaban este marcador. Aunque los datos sobre reducción de

la estancia hospitalaria no son concluyentes, el uso de probióticos en esa situación podría suponer una reducción importante en los costes sanitarios asociados a la diarrea aguda<sup>10</sup>.

Un metaanálisis más reciente centrado en *Saccharomyces boulardii* observó también un modesto efecto beneficioso del uso del probiótico comparado con placebo<sup>11</sup>. El uso de *S. boulardii* redujo en aproximadamente un día la duración de la diarrea (diferencia media: -0,99; IC95% = -1,4 a -0,58) y el tiempo de hospitalización (diferencia media: -0,84; IC95% = -1,14 a -0,54). Más del 50% de los niños en el grupo tratado ya no tenían diarrea el día 3 (RR: 0,52; 0,42-0,65). Este estudio mostró de nuevo una gran heterogeneidad en los estudios, así como un posible sesgo de publicación<sup>11</sup>.

El efecto de los probióticos depende de la especie y de la cepa utilizada y los efectos de un microorganismo no pueden ser extrapolados a especies o cepas distintas<sup>4,13,14</sup>. Los probióticos que han demostrado claramente su eficacia son fundamentalmente *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG) y *S. boulardii*. Este efecto parece ser dosis-dependiente, siendo más eficaces las dosis más elevadas. También son más útiles cuando se emplean precozmente en el curso de la diarrea<sup>3,14</sup>. Su eficacia también parece ser mayor en las gastroenteritis por virus que en las diarreas bacterianas y en las que afectan a niños en países desarrollados comparados con los países en vías de desarrollo, probablemente en relación con la diferente etiología y el estado nutricional en uno y otro caso<sup>3,15,16</sup>.

Basándose en estos datos, varias sociedades científicas aconsejan el uso de determinadas cepas de probióticos, utilizadas precozmente, en el tratamiento de la diarrea aguda en los niños. La European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN) recomienda considerar el uso de LGG y *Saccharomyces boulardii*, junto con la terapia de rehidratación, en niños con diarrea aguda<sup>4</sup>. La recomendación es más débil para *L. reuteri* DSM 17938 y para otra cepa de probióticos inactivada por calor (*L. acidophilus* LB) aunque esta última no puede considerarse un probiótico ya que no se trata de un microorganismo vivo. Para el resto de cepas, considera que aún no existen suficientes datos para hacer una recomendación. La Academia Americana de Pediatría apoya el uso de probióticos, específicamente LGG, en el tratamiento de la diarrea aguda con el objetivo de disminuir los síntomas en un día<sup>14</sup>. También la guía de práctica clínica elaborada conjuntamente por la Sociedad Española de Gastroenterología, Nutrición y Hepatología y por la Sociedad Española de Infectología Pediátrica considera el uso de LGG y *S. boulardii* en el tratamiento de la gastroenteritis aguda en los niños<sup>17</sup>.

En la tabla I se recogen los probióticos y las dosis recomendadas en las guías de práctica clínica de la ESPGHAN<sup>4</sup>.

No existen en este momento datos suficientes para recomendar el uso de probióticos en la prevención de la diarrea aguda<sup>4,14</sup>.

**Tabla I**  
Nivel de recomendación y dosis aconsejada para los distintos tipos de probióticos. Adaptado de la referencia<sup>4</sup>

Probiótico	Nivel de recomendación	Dosis
LGG	Fuerte	≥10 ufc/día 5-7 días
<i>Saccharomyces boulardii</i>	Fuerte	250-750 mg/día, 5-7 días
<i>Lactobacillus reuteri</i> DSM 17938	Débil	10 <sup>8</sup> -4 x 10 <sup>8</sup> ufc/día, 5-7 días
<i>Lactobacillus acidophilus</i> inactivado por calor	Débil	Mínimo: 5 dosis de 10 <sup>10</sup> ufc durante 2 días Máximo: 9 dosis de 10 <sup>10</sup> ufc durante 4 días y medio

### Diarrea asociada a antibióticos

Más de 500 especies de bacterias habitan el tracto digestivo humano y su equilibrio es vital para una función gastrointestinal normal; las bacterias patógenas superan a los microbios “beneficiosos” en una proporción de diez a uno. El tratamiento con antibióticos altera la microflora intestinal, lo que resulta en un abanico de síntomas, especialmente diarrea<sup>18</sup>. La prevalencia de diarrea asociada a antibióticos (DAA) en la edad pediátrica oscila entre 6% y 29%<sup>19</sup>. En un estudio de 650 niños no hospitalizados tratados con antibióticos, el 11% presentó un cuadro de diarrea en los 7 días siguientes; la frecuencia fue aún mayor (18%) en los niños menores de dos años. La incidencia de diarrea llegó hasta el 23% con algunos antibióticos, como amoxicilina-clavulánico<sup>20</sup>; otras aminopenicilinas, las cefalosporinas y la clindamicina también se asocian con frecuencia con diarrea<sup>21</sup>. El tratamiento más eficaz de la DAA es la retirada del antibiótico que la desencadena tan pronto como sea posible.

Una revisión Cochrane analizó la utilidad de los probióticos para prevenir la DAA<sup>21</sup>. Incluyó 16 estudios con un total de 3432 niños que comparaban la incidencia de DAA en niños tratados con distintos probióticos comparados con un grupo control, tratado con placebo o sin tratamiento. Los participantes recibieron distintos probióticos (*Lactobacillus spp*, *Bifidobacterium spp*, *Streptococcus spp* o *S. boulardii*) solos o en combinación y con dosis variables; siete de los dieciséis ensayos clínicos estudiaron *L. rhamnosus* o *S. boulardii*. La incidencia de DAA fue de 9% en el grupo tratado con probióticos comparada con 18% en el grupo control (RR 0,52; IC95% 0,38 a 0,72). Al analizar por subgrupos, se observó que este efecto fue más marcado en el grupo de niños tratados con dosis altas de probióticos (≥ 5 x 10<sup>9</sup> ufc/día) que en los tratados con dosis más bajas. Así, en el subgrupo de dosis altas la incidencia de DAA fue de 8% en el grupo de probióticos frente a 22% en el grupo control (RR: 0,40; IC95% 0,29 a 0,55); en el subgrupo de dosis bajas, la incidencia de DAA fue de 8% en el grupo de probióticos frente a 11% en el grupo control (RR: 0,80; IC95% 0,53 a 1,21). El número de niños que necesitarían tratarse con altas dosis de probióticos para prevenir un caso de DAA es 7 (NNT 7; IC95% 6 a 10). La alta tasa de pérdidas en el se-

guimiento hace que la significación estadística de estos resultados sea marginal. Los autores concluyen que *L. rhamnosus* y *S. boulardii* a una dosis alta (entre 5 x 10<sup>9</sup> y 40 x 10<sup>9</sup> UFC/día) pueden prevenir la aparición de diarrea asociada a antibióticos sin efectos secundarios destacables en niños por otra parte sanos. Este efecto beneficioso debería ser confirmado en un estudio prospectivo bien diseñado y con un tamaño muestral adecuado. No se pueden hacer recomendaciones sobre la eficacia de ninguno de los otros probióticos o de las combinaciones de estos. Estos resultados son similares a los de un metaanálisis previo; en este estudio otros dos probióticos, *Bifidobacterium lactis* y *Streptococcus thermophilus*, demostraron también ser efectivos<sup>22</sup>. La Academia Americana de Pediatría considera que hay datos para aconsejar el uso de probióticos para la prevención de la DAA<sup>14</sup>. El tratamiento debe comenzarse de forma precoz, al inicio del tratamiento antibiótico<sup>2,3,23</sup>; no existen datos que sugieran que los probióticos sean eficaces en el tratamiento de la DAA una vez establecida<sup>14</sup>.

*Clostridium difficile* forma parte de la flora transitoria del intestino grueso hasta en un 50% de los niños pequeños y es la primera causa identificable de diarrea en pacientes hospitalizados<sup>2</sup>. La diarrea asociada a *C. difficile* (DACD) es la más grave entre todas las DAA. Una revisión Cochrane analizó 23 ensayos clínicos, incluyendo 4213 participantes, que estudiaban el efecto beneficioso de los probióticos en la prevención de la DACD<sup>24</sup>. Concluye que el uso de probióticos reduce en un 64% (RR: 0,36; IC95%: 0,26 a 0,51) el riesgo de DACD, aunque no en la incidencia de infección por *C. difficile* (RR 0,89; IC95%: 0,64 a 1,24). El estudio no observó diferencias en los resultados entre los estudios que incluyen a población adulta y los realizados en niños. A pesar de estos datos, una reciente guía de la AAP desaconseja el empleo de probióticos tanto en la prevención como en el tratamiento de la infección por *C. difficile* en niños<sup>25</sup>.

### Seguridad de los probióticos

No se han observado efectos secundarios de importancia en ninguno de los ensayos clínicos publicados<sup>8,21</sup>. La posibilidad de efectos secundarios graves en la población pediátrica sin patología de base es ex-

tremadamente baja. Sí se han descrito casos aislados de bacteriemia por *Lactobacillus spp.* y, sobre todo, fungemia por *S. boulardii*, en niños de riesgo, fundamentalmente niños inmunodeprimidos o en portadores de catéteres centrales, por lo que deben extremarse las precauciones antes de decidir su utilización en estos grupos de riesgo<sup>3,14</sup>. Se han descrito casos de fungemia por *S. boulardii* en pacientes portadores de vías venosas centrales que no habían recibido el probiótico y cuyo único factor de riesgo era la apertura de una cápsula con el probiótico en su proximidad<sup>26</sup>.

## Referencias

1. Guía Práctica de la Organización Mundial de Gastroenterología: Probióticos y Prebióticos. Octubre de 2011. [www.worldgastroenterology.org/probiotics-prebiotics.html](http://www.worldgastroenterology.org/probiotics-prebiotics.html).
2. Alvarez-Calatayud G, Pérez-Moreno J, Tolín M, Sánchez C. Aplicaciones clínicas del empleo de probióticos en pediatría. *Nutr Hosp* 2013; 28: 564-574.
3. Vandenplas V, De Greef E, Devreker T, Veereman-Wauters G, Hauser B. Probiotics and prebiotics in infants and children. *Curr Infect Dis Rep* 2013; 15: 251-262.
4. Guarino A, Ashkenazi S, Gendrel D, Lo Vecchio A, Shamir R, Szajewska H. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/European Society for Pediatric Infectious Diseases Evidence-Based Guidelines for the Management of Acute Gastroenteritis in Children in Europe: Update 2014. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014; 59: 132-152.
5. Díez-Domingo J, Oyagüez Martín I, Ballester Sanz A, González López A, Casani Martínez C, Pidró Boronat C et al. Rotavirus gastroenteritis among children under five years of age in Valencia, Spain. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25: 455-457.
6. Gutiérrez-Gimeno MV, Martín-Moreno JM, Díez-Domingo J, Asensi-Botet F, Hernández-Marco R, Correcher-Medina P, Sánchez-Fauquier A. Nosocomial rotavirus gastroenteritis in Spain: a multicenter prospective study. *Pediatr Infect Dis J* 2010; 29: 23-27.
7. Hemming M, Rasanen S, Huhti L, Paloniemi M, Salminen M, Vesikari T. Major reduction of rotavirus, but not norovirus, gastroenteritis in children seen in hospital after the introduction of RotaTeq vaccine into the National Immunization Programme in Finland. *Eur J Pediatr* 2013; 172: 739-746.
8. Allen SJ, Martinez EG, Gregorio GV, Dans LF. Probiotics for treating acute infectious diarrhea. *Cochrane Database System Rev* 2010; (11): CD003048.
9. Szajewska H, Skorka A, Ruszczynski M, Gieruszczak-Bialek D. Meta-analysis: *Lactobacillus GG* for treating acute diarrhea in children. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25: 871-881.
10. Salari P, Nikfar S, Abdollahi M. A meta-analysis and systematic review on the effect of probiotics in acute diarrhea. *Inflamm Allergy Drug Targets* 2012; 11: 3-14.
11. Dinleyici EC, Eren M, Oxen M, Yargic ZA, Vandenplas Y. Effectiveness and safety of *Saccharomyces boulardii* for acute infectious diarrhea. *Expert Opin Biol Ther* 2012; 12: 395-410.
12. Freedman SB, Ali S, Oleszczuk M, Gouin S, Hartling L. Treatment of acute gastroenteritis in children: an overview of systematic reviews of interventions commonly used in developed countries. *Evid Based Child Health* 2013; 8: 1123-1137.
13. Carvajal Encina F, Balaguer A. La eficacia de los probióticos en el tratamiento de la diarrea aguda difiere según la cepa utilizada. *Evid Pediatr* 2007; 3: 99.
14. Thomas DW, Greer FR. Probiotics and prebiotics in pediatrics. *Pediatrics* 2010; 126: 1217-1231.
15. Correa NB, Penna J, Lima FM, Nicoli JR, Filho LA. Treatment of acute diarrhea with *Saccharomyces boulardii* in infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011; 53: 497-501.
16. Hegar B, Waspada IMI, Gunardi H, Vandenplas Y. A double blind randomized trial showing probiotics to be ineffective in acute diarrhea in Indonesian children. *Indian J Pediatr* 2014 Abril 29 [Epub ahead of print].
17. Costa i Pagés J, Polanco Allué I, Rodrigo Gonzalo de Liria C. Guía de práctica clínica. Gastroenteritis aguda en el niño. Guía multidisciplinar SEGNHP-SEIP 2010. [www.guiasalud.es/GPC/GPC\\_464\\_Gastroenteritis.pdf](http://www.guiasalud.es/GPC/GPC_464_Gastroenteritis.pdf)
18. Rohde CL, Bartolini V, Jones N. The use of probiotics in the prevention and treatment of antibiotic-associated diarrhea with special interest in *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *Nutr Clin Pract* 2009; 24: 33-40.
19. Alam S, Mushtaq M. Antibiotic associated diarrhea in children. *Indian Pediatr* 2009; 46: 491-496.
20. Turck D, Bernet JP, Marx J, Kempf H, Giard P, Walbaum O, et al. Incidence and risk factors of oral antibiotic-associated diarrhea in an outpatient pediatric population. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003; 37: 22-26.
21. Johnstone BC, Goldenberg JZ, Vandvik PO, Sun X, Guyatt GH. Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea. *Cochrane Database System Rev* 2011; (11): CD004827.
22. Szajewska H, Ruszczynski M, Radzikowski A. Probiotics in the prevention of antibiotic-associated diarrhea in children: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Pediatr* 2006; 149: 367-372.
23. Boyanova L, Mitov I. Coadministration of probiotics with antibiotics: why, when and for how long? *Expert Rev Anti Infect Ther* 2012; 10: 407-409.
24. Goldenberg JZ, Ma SSS, Saxton JD, Martzen MR, Vandvik PO, Thorlund K, et al. Probiotics for the prevention of *Clostridium difficile*-associated diarrhea in adults and children. *Cochrane Database System Rev* 2013; (5): CD006095.
25. American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases. *Clostridium difficile* infection in infants and children. *Pediatrics* 2013; 131: 196-200.
26. Whelan K, Myers CE. Safety of probiotics in patients receiving nutritional support: a systematic review of case reports, randomized controlled trials, and nonrandomized trials. *Am J Clin Nutr* 2010; 91: 687-703.