



Sábado 4 de marzo de 2023

Mesa redonda:
Flashes pediátricos

Moderadora:

Ana Gallego Iborra

Pediatra AP. UAIT. Málaga. Profesora Asociada de Pediatría. Universidad de Málaga. Comité Científico del Congreso Actualización en Pediatría AEPap.

Ponentes/monitores:

■ **Evidencias sobre probióticos en Pediatría**

Beatriz Espín Jaime

Gastroenteróloga pediátrica. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.

■ **Manejo del dolor en AP**

M.ª Concepción Míguez Navarro

Pediatra de Urgencias. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid. Coordinadora del Grupo de Trabajo de Analgesia y Sedación de la SEUP.

■ **Test de diagnóstico rápido**

César García Vera

Pediatra. CS José Ramón Muñoz Fernández. Zaragoza. Miembro del Grupo de Patología Infecciosa de la AEPap.

Textos disponibles en
www.aepap.org

¿Cómo citar este artículo?

Espín Jaime B. Evidencias sobre probióticos en Pediatría. En: AEPap (ed.). Congreso de Actualización en Pediatría 2023. Madrid: Lúa Ediciones 3.0; 2023. p. 33-44.



Comisión de Formación Continua
de los Profesores Sanitarios de la Comunidad de Madrid

Evidencias sobre probióticos en Pediatría

Beatriz Espín Jaime

Hospital Universitario Infantil Virgen del Rocío. Sevilla.
beatriz.espin.sspa@juntadeandalucia.es

RESUMEN

Los probióticos se definen como microorganismos vivos que, cuando se administran en cantidades adecuadas, confieren un beneficio para la salud del huésped. En la práctica clínica son ampliamente utilizados y, a pesar del creciente número de publicaciones sobre el papel que pueden tener en diversas patologías, en la actualidad persisten incertidumbres sobre su eficacia, con recomendaciones sobre su uso, en algunos casos, contradictorias.

En el presente artículo se revisan las últimas recomendaciones que sobre el uso de probióticos en el niño realizan las Sociedades Científicas en base a las evidencias existentes.

INTRODUCCIÓN

Los probióticos se definen como microorganismos que viven en simbiosis con el huésped humano y que cuando se ingieren en cantidades adecuadas pueden aportar beneficios para su salud¹.

En un gran número de enfermedades crónicas la composición de la microbiota juega un papel importante en su desarrollo, expresión clínica y su posterior evolución. Por tanto, resulta razonable que el uso de probióticos se plantee como una opción terapéutica en ellas. El mercado de los probióticos en los últimos años ha crecido exponencialmente, de forma pa-

ralea a su uso clínico y al número de patologías en las que se postula que pueden ser beneficiosos. En ese sentido, el pediatra, a la hora de decidir cómo y cuándo emplearlos, debe tener en cuenta una serie de condicionantes:

- Gran parte del conocimiento sobre los mecanismos de los probióticos se basa en investigaciones que utilizan modelos *in vitro*, animales, de cultivo celular o *ex vivo*, cuyos hallazgos no prueban su eficacia clínica *in vivo*.
- Los beneficios de cada probiótico deben establecerse en base a ensayos clínicos en humanos (ECA) diseñados para valorar la eficacia de cepas específicas, con determinadas dosis y en patologías concretas.
- Actualmente se considera que existen beneficios generales ligados a mecanismos de acción que prácticamente todos los probióticos estudiados son capaces de llevar a cabo. Sin embargo, cuanto más definido y específico sea el efecto clínico que queramos obtener, más limitado será el número de cepas concretas que sean capaces de conseguirlo. Es por ello por lo que no se considera adecuado extrapolar los resultados obtenidos en una patología con una determinada cepa a otras diferentes.
- Las sociedades científicas promueven el uso racional de los probióticos y establecen recomendaciones en base a la evidencia clínica disponible. No obstante, los estudios publicados sobre la eficacia de determinados probióticos en diferentes patologías con frecuencia muestran una gran heterogeneidad (en cepas, dosis, diseño y población de estudio) y no siempre los criterios de selección establecidos por las revisiones sistemáticas y metanálisis son uniformes. Es por ello por lo que, en la actualidad, podemos encontrarnos situaciones contradictorias, como que dos sociedades científicas establezcan recomendaciones opuestas sobre el uso de probióticos para una misma patología.

- No se debe recomendar el uso de probióticos en patologías en las que no se hayan documentado efectos beneficiosos con su empleo.

USO DE PROBIÓTICOS EN EL TRATAMIENTO DE LA GASTROENTERITIS AGUDA (GEA)

Desde 2019, se han publicado varios metanálisis centrados en el uso de probióticos para el tratamiento de la diarrea infecciosa aguda, destacando una revisión Cochrane actualizada publicada en 2020 que incluye 82 ECA con 12 127 participantes, la mayoría niños ($n = 11\,526$)². Los probióticos, como grupo general, redujeron el riesgo de diarrea de ≥ 48 h de duración y redujeron la duración media de la diarrea. Sin embargo, centran-do el análisis en ensayos con bajo riesgo de sesgo, los revisores concluyeron que los probióticos probablemente tienen poco o ningún efecto sobre el riesgo de diarrea de ≥ 48 h o sobre la duración de esta. En base a los datos obtenidos por cinco o más ECA, se evaluaron tres cepas. El riesgo de diarrea que duró ≥ 48 h se redujo solo con *Lactobacillus rhamnosus* GG mientras que la duración se redujo con *Lactobacillus rhamnosus* GG, *Saccharomyces boulardii* y *Lactobacillus reuteri*.

Recientemente se ha publicado una revisión sobre los efectos del uso de *Lactobacillus rhamnosus* GG en niños con GEA que incluye 19 ECA³. Un análisis de subgrupos según el entorno geográfico de los estudios mostró una mayor eficacia del *Lactobacillus rhamnosus* GG en ECA realizados en países europeos y países asiáticos en comparación con otros continentes

En 2020, la Asociación Estadounidense de Gastroenterología (AGA), basándose en la evaluación de 89 ensayos, y a diferencia de lo publicado por el resto de las Sociedades Científicas hasta la fecha, hizo una recomendación condicional contra el uso de probióticos en niños con GEA en los Estados Unidos y Canadá⁴. La justificación de esta recomendación negativa fue que dos grandes ensayos de alta calidad, realizados en Canadá y Estados Unidos, no mostraron ningún beneficio, mientras que la mayoría de los estudios que obtenían beneficios se habían realizado fuera de América del Norte.

El primero, un ECA canadiense multicéntrico asignó aleatoriamente a niños hospitalizados con GEA a un tratamiento con dos cepas probióticas: *Lactobacillus rhamnosus* y *Lactobacillus helveticus* frente a placebo⁵. El segundo, un ECA multicéntrico similar asignó al azar a 940 niños estadounidenses a *Lactobacillus* GG o placebo⁶. En ninguno de ellos se observaron diferencias significativas en los vómitos, la frecuencia, duración o gravedad de la diarrea entre los dos grupos. La AGA atribuyó la divergencia en la evidencia de eficacia a las diferencias entre América del Norte y las otras regiones del mundo en cuanto a la genética del huésped, la dieta, el saneamiento, el estado vacunal y los enteropatógenos endémicos.

Por el contrario, la Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (ESPGHAN) ha publicado recientemente una actualización sobre sus recomendaciones en el uso de probióticos en patologías digestivas y mantiene su recomendación positiva sobre el uso de determinados probióticos en niños con GEA⁷ (Tabla 1). Indica que, junto a los factores reseñados por la AGA que pueden haber influido en el resultado negativo encontrado con los estudios reseñados, la tardanza en el inicio del tratamiento puede también ser uno de ellos, ya que la mayoría de los niños fueron reclutados cuando llevaban más de 2 días con diarrea.

Tabla 1. Recomendaciones sobre el uso de probióticos en el niño con gastroenteritis aguda^{4,7}

ESPGHAN 2022	AGA 2020
<p>Recomendaciones a favor del uso de los siguientes probióticos:</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ <i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG ATCC 53103: $\geq 10^{10}$ UFC/día, 5-7 días (nivel de evidencia: baja; grado de recomendación: débil) ■ <i>Saccharomyces boulardii</i> CNCM I-745: 250-750 mg/día, 5-7 días (nivel de evidencia: baja; grado de recomendación: débil) ■ <i>Lactobacillus reuteri</i> DSM 17938: 1×10^8 - 4×10^8 UFC/día, 5 días (nivel de evidencia: muy baja; grado de recomendación: débil) ■ <i>Lactobacillus rhamnosus</i> 19070-2 + <i>Lactobacillus reuteri</i> DSM 12246: 2×10^{10} UFC por cada cepa/día, 5 días (nivel de evidencia: muy baja; grado de recomendación: débil) 	<p>Recomendaciones en contra del uso de los siguientes probióticos:</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ <i>Lactobacillus helveticus</i> R0052 + <i>Lactobacillus rhamnosus</i> R0011 (nivel de evidencia: moderada; grado de recomendación: fuerte) ■ <i>Basillus clausii</i>, cepas O/C, SIN, N/R y T (nivel de evidencia: muy baja; grado de recomendación: débil)
	<p>No se recomienda el uso de probióticos (nivel de evidencia: moderada; grado de recomendación: condicional)</p>

USO DE PROBIÓTICOS EN TRATAMIENTOS CON ANTIBIÓTICOS

La última revisión Cochrane sobre el papel de los probióticos en la prevención de la diarrea asociada a antibióticos (DAA), publicada en 2019, incluye 33 ECA y 6352 participantes⁸. Los autores encontraron una reducción estadísticamente significativa en la

incidencia DAA en el grupo tratado con probióticos en comparación con el no tratado o con la toma de placebo, con un número necesario a tratar (NNT) de 9. En los estudios de dosis altas, en torno a ≥ 5 mil millones de unidades formadoras de colonias (UFC) por día, la incidencia de DAA se redujo igualmente con un NNT 6.

Todos los datos de los que disponemos en la actualidad avalan el uso de los probióticos para prevenir la DAA, aunque algunas revisiones resaltan que aún existe una heterogeneidad sustancial en la definición, duración y gravedad de la diarrea, así como en los resultados por lo que, a la hora de la práctica clínica, es preciso ponderar posibles riesgos-costes/beneficios⁹.

Así, ESPGHAN recomienda realizar la indicación del uso concomitante de probióticos durante antibioterapia para prevenir la DAA en base a la existencia o no de factores de riesgo tales como la clase de antibióticos, la duración del tratamiento, la edad, la necesidad de hospitalización, las comorbilidades o episodios previos de DAA⁷ (Tabla 2).

Tabla 2. Recomendaciones sobre el uso de probióticos en el niño con antibioterapia^{4,7}

ESPGHAN 2022	AGA 2020
<p>Considerar el uso de probióticos para prevenir la diarrea asociada a antibióticos en base a la existencia de factores de riesgo como la clase de antibiótico(s), la duración del tratamiento antibiótico, la edad, la necesidad de hospitalización, las comorbilidades o los episodios previos de diarrea asociada a antibióticos</p> <p>Recomendaciones a favor de los siguientes probióticos:</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ <i>Saccharomyces boulardii</i> CNCM I-745 o <i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG a dosis altas (≥5 mil millones de UFC por día) simultáneamente con el tratamiento antibiótico (nivel de evidencia: moderada; grado de recomendación: moderada) 	<p>En los pacientes que tienen un mayor riesgo de complicaciones (particularmente aquellos con enfermedades graves) o un riesgo pequeño de desarrollo de diarrea por <i>Clostridium difficile</i> (particularmente en el ámbito ambulatorio) no se recomienda el empleo de probióticos para su prevención</p> <p>En adultos y niños en tratamiento antibiótico con riesgo moderado/alto de desarrollar una diarrea por <i>Clostridium difficile</i>, se recomienda emplear preferentemente los siguientes probióticos para su prevención:</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ <i>Saccharomyces boulardii</i> ■ <i>Lactobacillus acidophilus</i> CL1285 y <i>Lactobacillus casei</i> LBC80R ■ <i>Lactobacillus acidophilus</i>, <i>Lactobacillus delbrueckii</i> subespecie <i>bulgaricus</i> y <i>Bifidobacterium bifidum</i> ■ <i>Lactobacillus acidophilus</i>, <i>Lactobacillus delbrueckii</i> subespecie <i>bulgaricus</i>, <i>Bifidobacterium bifidum</i> y <i>Streptococcus salivarius</i> subespecie <i>thermophilus</i> (nivel de evidencia bajo; grado de recomendación: condicional)

La AGA⁴ no formula ninguna recomendación sobre el uso de probióticos para prevenir la DAA, aunque recomienda ciertos probióticos para la prevención de la infección por *Clostridium difficile* en niños que reciben tratamiento con antibióticos. Destacan que el efecto beneficioso de los probióticos se observa principalmente en pacientes con riesgo muy alto de desarrollar infección por *Clostridium difficile* (>15% de riesgo inicial) por lo que la indicación debe considerarse solo en esos, evitándola en casos con enfermedades graves (especialmente aquellos pacientes inmunocomprometidos) y en los que tienen un riesgo bajo de desarrollar infección por *Clostridium difficile* (principalmente pacientes ambulatorios)¹⁰ (Tabla 2).

USO DE PROBIÓTICOS EN EL CÓLICO DEL LACTANTE

La evidencia disponible muestra un efecto beneficioso en lactantes que reciben *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 a una dosis de 1×10^8 UFC respecto a los que reciben placebo, referido a una reducción del tiempo de llanto a las 3 semanas de vida, aunque el efecto se aprecia principalmente en aquellos niños alimentados con lactancia materna exclusiva¹¹.

En los últimos años se han publicado resultados similares empleando *Bifidobacterium lactis* BB-12 a dosis de 10^9 UFC/día, también en lactantes con lactancia materna^{12,13}.

Las recomendaciones actuales, por tanto, se limitan al empleo de probióticos para el tratamiento en lactantes alimentados exclusivamente con lactancia materna al no existir suficiente evidencia en lactantes alimentados con fórmula ni en el apartado de la prevención⁷ (Tabla 3).

USO DE PROBIÓTICOS EN LOS TRASTORNOS FUNCIONALES GASTROINTESTINALES DEL NIÑO MAYOR

Sobre los beneficios que pueden aportar los probióticos en el tratamiento de los trastornos funcionales gastrointestinales ligados al dolor abdominal, los datos más recientes de los que disponemos proceden de dos metanálisis publicados en 2021.

El primero se centra en el papel de los probióticos en el tratamiento del dolor abdominal funcional en niños e incluye nueve ECA¹⁴. En comparación con el placebo, en los niños que tomaron *Lactobacillus reuteri* DSM 17938, hubo una reducción significativa en la intensidad del dolor y un aumento en el número de días sin dolor. Para todos los demás resultados, no hubo diferencia entre los grupos de probióticos y placebo.

El segundo evalúa la eficacia de la terapia adyuvante con probióticos en el síndrome de intestino irritable (SII) infantil¹⁵. Valora nueve ECA, aunque es de destacar que tres de los mismos incluyeron poblaciones mixtas, a saber, sujetos con SII y sujetos con dolor abdominal funcional y hubo una amplia diversidad en el uso de las cepas probióticas. La revisión concluyó que los probióticos son efectivos para tratar el dolor abdomi-

Tabla 3. Recomendaciones sobre uso de probióticos en niños con trastornos funcionales gastrointestinales^{4,7}

	ESPGHAN 2022	AGA 2020
Cólico del lactante	<p>Para el tratamiento del cólico en lactantes alimentados con lactancia materna:</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ <i>Lactobacillus reuteri</i> DSM 17938: 10⁸ UFC/día durante al menos 21 días (nivel de evidencia: moderada; grado de recomendación: débil) <p>No se puede hacer ninguna recomendación a favor o en contra del uso de <i>Lactobacillus reuteri</i> DSM 17938 para el tratamiento del cólico en lactantes alimentados con fórmula debido a evidencia insuficiente</p> <p>Para el tratamiento del cólico en lactantes alimentados con lactancia materna:</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ <i>Bifidobacterium lactis</i> BB-12: 10⁸ UFC/día, durante 21-28 días (nivel de evidencia: moderada; grado de recomendación: débil) 	
Trastorno funcional gastrointestinal relacionado con el dolor abdominal	<p>Para la reducción de la intensidad del dolor en niños con dolor abdominal funcional:</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ <i>Lactobacillus reuteri</i> DSM 17938: 10⁸ UFC a 2 x 10⁹ UFC/día (nivel de evidencia: moderada; grado de recomendación: débil) <p>Para reducir la frecuencia y la intensidad del dolor en niños con SII:</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ <i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG: 10⁹ UFC a 3 x 10⁹ UFC dos veces al día (nivel de evidencia: moderada; grado de recomendación: débil) 	En niños y adultos sintomáticos con SII, se recomienda el uso de probióticos solo en el contexto de un ensayo clínico

nal causado por el SII en los niños, pero las limitaciones referidas requieren una interpretación cautelosa de los resultados.

Al igual que en otras patologías, en esta existen diferencias en las recomendaciones establecidas por las diferentes Sociedades Científicas. La AGA 2020 señala con respecto al SII que, si bien hay muchos estudios, especialmente en adultos, la interpretación de los resultados está sesgada por la heterogeneidad en el diseño de estos y la falta de datos claros sobre cepas concretas, lo que los lleva a no recomendar su uso en niños y adultos sintomáticos con SII a no ser que se realice en el contexto de un ensayo clínico⁴. La ESPGHAN por el contrario, en 2022, incluye con un grado de recomendación débil, el empleo de *L. reuteri* en niños con dolor abdominal funcional⁷(Tabla 3).

El efecto de los probióticos frente al placebo o al tratamiento con laxantes en pacientes con estreñimiento funcional ha sido evaluada recientemente en un metanálisis que incluye 12 estudios (n = 965 niños), y dos estudios de seguimiento (n = 166 niños)¹⁶. Los únicos probióticos que se evaluaron en al menos dos ECA fueron *Lactobacillus casei rhamnosus* Lcr35 (dos ECA) y *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 (cinco ECA). Si bien algunos resultados parecen favorables, la gran heterogeneidad de los estudios y la baja calidad de algunos hace que a día de hoy no se recomiende el uso de probióticos como terapia única o adyuvante para el tratamiento del estreñimiento funcional en niños⁷.

USO DE PROBIÓTICOS EN LA INFECCIÓN POR *HELICOBACTER PYLORI*

Las guías de la ESPGHAN y la Sociedad Norteamericana de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (NASPGHAN) publicadas en el 2017 sobre el manejo de *H. pylori* en niños y adolescentes no recomiendan la adición rutinaria de probióticos únicos o combinados a la terapia de erradicación para reducir los efectos secundarios y/o mejorar las tasas de erradicación¹⁷. En 2022 ESPGHAN incluye una recomendación positiva basada en niveles de evidencia muy bajos, sobre todo en base a metanálisis que refieren que, en comparación con placebo o ninguna intervención, *Saccharomyces boulardii* y determinados *Lactobacillus*, administrados junto con el tratamiento erradicador, reduce significativamente el riesgo de efectos adversos y podrían mejorar la eficacia de la triple terapia¹⁸⁻²⁰ (Tabla 4).

Por su parte, la Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (SEGHP) señala que si bien, en los últimos 5 años, varios estudios y revisiones sistemáticas con metanálisis muestran resultados contradictorios sobre la eficacia de diferentes cepas como terapia adyuvante durante el tratamiento de erradicación de *H. pylori*, algunos estudios han encontrado efectos beneficiosos en la prevención de eventos adversos asociados con el tratamiento con antibióticos. Por ello, plantean que la administración de probióticos puede ser útil para mejorar la adherencia y, por tanto, la probabilidad de éxito del tratamiento²¹.

Tabla 4. Recomendaciones sobre uso de probióticos en niños con infección por *Helicobacter pylori*⁷

	ESPGHAN 2022
Infección por <i>Helicobacter pylori</i>	Para aumentar las tasas de erradicación y disminuir los efectos adversos gastrointestinales relacionados con la terapia antibiótica: ■ <i>Saccharomyces boulardii</i> CNCM I-745 (nivel de evidencia: muy baja; grado de recomendación: bajo)

USO DE PROBIÓTICOS EN LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

Los probióticos se han planteado como posibles medidas terapéuticas para la inducción de remisión y tratamiento en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal y especialmente para la prevención y control de la reservoritis (inflamación del reservorio ileoanal creado tras la realización de una proctocolectomía) aunque existe controversia sobre su beneficio en la práctica clínica.

Las directrices de la ESPGHAN y la Organización Europea de Crohn y Colitis (ECCO), publicadas en 2018 sobre el manejo de la colitis ulcerosa en niños y adultos si bien sugieren que algunos probióticos pueden considerarse en la inducción de la remisión de la colitis ulcerosa leve (como terapia adyuvante o en aquellos pacientes intolerantes a 5-ASA), subrayan que la evidencia disponible es pobre, sobre todo limitada a estudios en adultos, no estando claro si sus resultados se podrían aplicar a los niños o incluso a

los pacientes que se sometieron a una anastomosis anal-reservorio ileal por afecciones distintas a la colitis ulcerosa crónica, como la poliposis adenomatosa familiar²². Cuatro años después, la propia ESPGHAN mantiene que al no existir al menos dos ECA con un mismo probiótico que muestren beneficios en el tratamiento de niños con colitis ulcerosa y/o reservoritis, no es posible establecer ninguna recomendación positiva⁷.

En la misma línea se posiciona la AGA, que solo admite la posible indicación de VSL#3, en base a evidencia de muy baja calidad, en casos de niños y adultos con reservoritis, pero en los que se valore previamente la disponibilidad y el coste que conlleva⁴.

La evidencia con respecto a la eficacia o seguridad de los probióticos, en comparación con el placebo, para la inducción de la remisión en pacientes con enfermedad de Crohn es aún menor que la referida en la colitis ulcerosa por lo que a día de hoy no se recomienda su uso^{4,7} (Tabla 5).

Tabla 5. Recomendaciones sobre uso de probióticos en niños con enfermedad inflamatoria intestinal^{4,7,22}

ESPGHAN 2022	AGA 2020	ESPGHAN/ECCO 2018
<p>No se puede hacer ninguna recomendación a favor o en contra del uso de los probióticos estudiados hasta ahora en el manejo de niños con colitis ulcerosa debido a evidencia insuficiente.</p> <p>No se pueden hacer recomendaciones a favor o en contra del uso de probióticos estudiados hasta ahora en el tratamiento de niños con enfermedad de Crohn debido a evidencia insuficiente.</p>	<p>En adultos y niños con colitis ulcerosa, se recomienda uso de probióticos solo en el contexto de un ensayo clínico.</p> <p>En adultos y niños con enfermedad de Crohn, se recomienda el uso de probióticos solo en el contexto de un ensayo clínico.</p> <p>En adultos y niños con reservoritis, valorar la facilidad y el costo de usar probióticos. Es razonable no indicarlas en aquellos casos en los que ambas cuestiones sean factores importantes. Se recomienda emplear sobre otros probióticos:</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ La combinación de 8 cepas VSL#3: <i>Lactobacillus paracasei</i> subespecie <i>paracasei</i>, <i>Lactobacillus plantarum</i>, <i>Lactobacillus acidophilus</i>, <i>Lactobacillus delbrueckii</i> subespecie <i>bulgaricus</i>, <i>Bifidobacterium longum</i> subespecie <i>longum</i>, <i>Bifidobacterium breve</i>, <i>Bifidobacterium longum</i> subespecie <i>infantis</i> y <i>Streptococcus salivarius</i> subespecie <i>thermophilus</i> (nivel de evidencia: muy baja; recomendación condicional) 	<p>Pueden considerarse en la inducción de remisión de la colitis ulcerosa leve como terapia adyuvante o en aquellos pacientes adultos intolerantes a 5-ASA los siguientes probióticos:</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ La combinación VSL#3: <i>Lactobacillus plantarum</i>, <i>Lactobacillus delbrueckii</i> subespecie <i>bulgaricus</i>, <i>Lactobacillus casei</i>, <i>Lactobacillus acidophilus</i>, <i>Bifidobacterium breve</i>, <i>Bifidobacterium longum</i>, <i>Bifidobacterium infantis</i> y <i>Streptococcus salivarius</i> subespecie <i>thermophilus</i>. ■ <i>Escherichia coli</i> Nissle 1917 ■ <i>Lactobacillus reuteri</i> ATCC 55730 <p>En reservoritis recurrente y/o crónica, VSL#3 es recomendado para mantener la remisión en adultos</p>

USO DE PROBIÓTICOS EN ENTEROCOLITIS NECROTIZANTE

Tanto la AGA como la ESPGHAN valoran de forma positiva el empleo de probióticos para prevenir la enterocolitis necrotizante, aunque difieren en cuáles podrían ser los más adecuados⁴⁷ (Tabla 6). Esta discrepancia se debe en parte al tipo de análisis en el que se basan, ya que mientras la ESPGHAN especialmente tuvo en cuenta los resultados de una revisión sistemática y metanálisis de cepas específicas²³, la AGA extrajo sus conclusiones de otra revisión sistemática y metanálisis en el que los datos analizados no fueron específicos de cepa, sino meramente específicos de especie o incluso agrupados solo por género, de tal forma que las combinaciones de cualquier *Lactobacillus* spp y cualquier *Bifidobacterium* spp en general parecieron más efectivas y se calificaron como evidencia de certeza alta²⁴.

USO DE PROBIÓTICOS EN ALTERACIONES HEPÁTICAS

Una reciente revisión recopila la evidencia disponible en la actualidad sobre el papel de los probióticos en el manejo de niños con esteatohepatitis²⁵. En total, incluye cuatro ECA con 238 pacientes pediátricos diagnosticados de hígado graso no alcohólico. Se emplearon tres probióticos diferentes, siendo en dos estudios la mezcla VSL#3. La suplementación con probióticos en comparación con el uso de placebo mostró una reducción estadísticamente significativa en los niveles de transaminasas, colesterol total, triglicéridos, índice de masa corporal. Solo en dos estudios se evaluaron datos ecográficos, mostrando ambos una mejoría significativa en el grupo suplementado con probióticos frente a los que recibieron placebo.

Tabla 6. Recomendaciones sobre uso de probióticos en neonatos para la prevención de la enterocolitis necrotizante

ESPGHAN 2022	AGA 2020
<p>Para reducir el riesgo de enterocolitis necrotizante en recién nacidos prematuros, siempre que se cumplan todos los aspectos de seguridad, se pueden recomendar:</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ <i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG ATCC53103: entre 1x10⁹ UFC y 6x10⁹ UFC (nivel de evidencia: baja; grado de recomendación: débil) ■ <i>Bifidobacterium infantis</i> BB-02, <i>Bifidobacterium lactis</i> BB-12 y <i>Streptococcus thermophilus</i> TH-4: entre 3,0 y 3,5x10⁹ UFC de cada cepa (nivel de evidencia: baja; grado de recomendación: débil) <p>Debido a la evidencia insuficiente, no se puede hacer una recomendación a favor o en contra sobre el uso de los siguientes probióticos:</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ <i>Lactobacillus reuteri</i> DSM 17938 (nivel de evidencia: muy baja) ■ <i>Bifidobacterium bifidum</i> NCD0 1453 y <i>Lactobacillus acidophilus</i> NCD0 1748 (nivel de evidencia: muy baja a moderada) <p>Debido a la falta de eficacia, no recomiendan los siguientes probióticos:</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ <i>Bifidobacterium breve</i> BBG-001 (nivel de evidencia: baja a moderada; grado de recomendación: débil) ■ <i>Saccharomyces boulardii</i> (nivel de evidencia: muy baja a moderada; grado de recomendación: débil) 	<p>En recién nacidos prematuros y en recién nacidos de bajo peso al nacer se recomiendan los siguientes probióticos:</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Una combinación de <i>Lactobacillus</i> spp y <i>Bifidobacterium</i> spp ■ <i>Lactobacillus rhamnosus</i> ATCC 53103 y <i>Bifidobacterium longum</i> subespecie <i>infantis</i> ■ <i>Lactobacillus casei</i> y <i>Bifidobacterium breve</i> ■ <i>Lactobacillus rhamnosus</i>, <i>Lactobacillus acidophilus</i>, <i>Lactobacillus casei</i>, <i>Bifidobacterium longum</i> subespecie <i>infantis</i>, <i>Bifidobacterium bifidum</i> y <i>Bifidobacterium longum</i> subespecie <i>longum</i> ■ <i>Lactobacillus acidophilus</i> y <i>Bifidobacterium longum</i> subespecie <i>infantis</i> ■ <i>Lactobacillus acidophilus</i> y <i>Bifidobacterium bifidum</i> ■ <i>Lactobacillus rhamnosus</i> ATCC 53103 y <i>Bifidobacterium longum</i> Reuter ATCC BAA-999 ■ <i>Lactobacillus acidophilus</i>, <i>Bifidobacterium bifidum</i>, <i>Bifidobacterium animalis</i> subespecie <i>lactis</i> y <i>Bifidobacterium longum</i> subespecie <i>longum</i> ■ <i>Bifidobacterium animalis</i> subespecie <i>lactis</i> (incluyendo DSM 15954) ■ <i>Lactobacillus reuteri</i> (DSM 17938 o ATCC 55730) ■ <i>Lactobacillus rhamnosus</i> (ATCC 53103 o ATC A07FA o LCR 35) (nivel de evidencia: moderada/alta; recomendación condicional)

A la vista de estos datos, los autores concluyeron que, especialmente la suplementación con *Lactobacillus acidophilus* en combinación con otras cepas de *Bifidobacterium* o *Lactobacillus*, podría ser beneficiosa en niños con esteatohepatitis, pero el poco número de estudios y la variedad de cepas empleadas en ellos no permite alcanzar aun una evidencia sólida sobre la que efectuar recomendaciones.

USO DE PROBIÓTICOS EN ENFERMEDADES ATÓPICAS

El papel que los probióticos pueden desempeñar en la prevención de las enfermedades atópicas es controvertido, existiendo solo datos favorables en cuanto a la reducción del riesgo de eccema, pero no de otras enfermedades alérgicas en los niños. Una de las últimas revisiones publicadas sobre el tema incluye 28 estudios en los que la administración de los probióticos se realiza antes y/o después del nacimiento en niños que no han sido diagnosticados previamente de dermatitis atópica. En comparación con los controles, el tratamiento con probióticos se asoció con un riesgo reducido de dermatitis atópica. El uso de probióticos tanto en el período prenatal como posnatal redujo significativamente la incidencia de esta; sin embargo, el análisis de los estudios que administraron los probióticos solo antes o después del nacimiento no alcanzó significación estadística. Los investigadores concluyeron que comenzar la suplementación con probióticos durante la gestación y continuar durante los primeros 6 meses de vida del bebé puede tener un impacto positivo en la prevención de la dermatitis atópica²⁶.

También la indicación de los probióticos en el tratamiento de la dermatitis atópica ha sido sujeto de amplia controversia, en gran medida debido a la gran heterogeneidad en cepas, dosis, combinación con prebióticos y duración de los tratamientos en los diferentes estudios.

Una revisión Cochrane del 2018 sobre el efecto de la suplementación con probióticos para tratar el eccema incluyó 39 ECA. Los probióticos evaluados pertenecían a las especies *Lactobacillus* o *Bifidobacteria*, solos o en

combinación, y las pautas de administración abarcan desde 4 semanas hasta 6 meses. En comparación con ningún probiótico, las cepas estudiadas no mostraron beneficios en la calidad de vida ni en la reducción de síntomas del eccema, como la picazón y la falta de sueño. Especialmente combinaciones de ambas especies podían reducir levemente el *score* de gravedad del eccema, aunque los propios autores indican que el valor desde el punto de vista clínico de este efecto probablemente tenga poco valor²⁷.

A la espera de obtener datos concluyentes en subgrupos de pacientes (por ejemplo, pacientes con atopia o alergias alimentarias, adultos) y estandarizar las dosis/concentraciones de los probióticos administrados, el uso de probióticos para el tratamiento del eccema actualmente no está basado en evidencia.

La mayoría de los estudios publicados hasta la fecha indican que los probióticos orales tienen poco o ningún efecto clínico sobre las enfermedades alérgicas respiratorias, por lo que la evidencia actual no respalda el uso rutinario de probióticos en el tratamiento del asma ni de la rinitis alérgica. De lo que sí disponemos es de datos prometedores en relación a su papel en el tratamiento de lactantes con alergia a las proteínas de la leche de vaca gracias a una revisión reciente que incluye un total de 10 ECA (n = 845), en la que el *Lactobacillus* GG ha sido el probiótico empleado en 8 de ellos²⁸.

Si bien los autores no se encontraron diferencias en relación al control de los síntomas al diagnóstico, un análisis de cuatro estudios en los que se valoró el tiempo de adquisición de tolerancia mostró que la suplementación con *Lactobacillus* GG se asoció con una mayor tasa de adquisición de tolerancia a las proteínas de la leche de vaca al final de los 3 años en comparación con el placebo. No obstante, los datos proceden exclusivamente de un único grupo investigador y se reducen a dos ECA, por lo que en la actualidad se considera que no existe aún suficiente evidencia que avale su empleo de forma sistemática en lactantes con alergia a las proteínas de la leche de vaca.

PROBIÓTICOS DE PRÓXIMA GENERACIÓN

La mayoría de las cepas probióticas bien caracterizadas que se comercializan actualmente pertenecen a los géneros *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Bacillus*, *Saccharomyces* y se denominan en conjunto “probióticos clásicos”. Si bien su uso, como se ha referido en los apartados previos, muestra algunos beneficios, se considera que son leves y que en realidad tienen muchas limitaciones a la hora de conseguir cambios importantes en la funcionalidad de la microbiota intestinal. Un concepto crucial en este planteamiento es el de “especie clave”, definida como una especie crítica para gestionar la diversidad y organización de la comunidad ecológica en la que habita. En este sentido, la característica esencial de una especie clave en el ecosistema de la microbiota intestinal es que, aun cuando su abundancia sea baja, muestra tener un efecto sustancial en la comunidad, resultando su eliminación o disminución en una pérdida de la biodiversidad y una alteración en la funcionalidad del ecosistema. Es por ello por lo que se propone en la actualidad la búsqueda de nuevos probióticos que demuestren ser especies claves y consigan resultados mejores y más específicos. Son los denominados: “probióticos de próxima generación”²⁹.

Entre las especies clave identificadas destacan dos por su posible aplicación como probióticos, especialmente dirigidos a la prevención y tratamiento de patologías inflamatorias y metabólicas, son las siguientes.

Akkermansia muciniphila

Es un residente común del intestino humano, que representa aproximadamente el 1-3% de la microbiota intestinal. Se considera un biomarcador de un perfil metabólico saludable y, de hecho, una reducción en su presencia en el intestino se ha relacionado con varias enfermedades metabólicas e inflamatorias como la obesidad, la diabetes tipo 2 y la enfermedad inflamatoria intestinal.

Sus efectos más relevantes son el fortalecimiento de la barrera epitelial intestinal junto a un perfil metabólico

mejorado (reducción del desarrollo de masa grasa sin interferir con la ingesta total de energía en el huésped, reducción de la dislipidemia, y mejora de la tolerancia a la insulina)²⁹.

Faecalibacterium prausnitzii

Esta especie bacteriana representa alrededor del 5-20% de la microbiota total en las heces de sujetos sanos. Es capaz de producir una amplia gama de ácidos grasos de cadena corta, sustancias con propiedades antiinflamatorias y fortalecer la barrera intestinal. Su presencia está reducida en ciertos trastornos, como el síndrome del intestino irritable, y la enfermedad inflamatoria intestinal²⁹.

BIBLIOGRAFÍA

1. Hill C, Guarner F, Reid G, Gibson GR, Merenstein DJ, Pot B, et al. Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014;11(8):506-14.
2. Collinson S, Deans A, Padua-Zamora A, et al. Probiotics for treating acute infectious diarrhoea. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;12(12):CD003048.
3. Li YT, Xu H, Ye JZ, Wu WR, Shi D, Fang DQ, et al. Efficacy of *Lactobacillus rhamnosus* GG in treatment of acute pediatric diarrhea: A systematic review with meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2019;25(33):4999-5016.
4. Su GL, Ko CW, Bercik P, Falck-Ytter Y, Sultan S, Weizman AV, et al. AGA Clinical Practice Guidelines on the Role of Probiotics in the Management of Gastrointestinal Disorders. *Gastroenterology*. 2020;159:697-705.
5. Freedman SB, Williamson-Urquhart S, Kin BS, Fariou KJ, Gouin S, Willan AR, et al. Multicenter trial of a combination probiotic for children with gastroenteritis. *N Engl J Med*. 2018;379:2015-26.

6. Schnadower D, Tarr PI, Casper TC, Gorelick MH, Dean MD, O'Connell KJ, et al. *Lactobacillus rhamnosus* GG versus placebo for acute gastroenteritis in children. *N Engl J Med*. 2018;379:2002-14.
7. Szajewska H, Berni Canani R, Domellöf M, et al. Probiotics for the Management of Pediatric Gastrointestinal Disorders: Position Paper of the ESPGHAN Special Interest Group on Gut Microbiota and Modifications. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2023;76(2):232-47.
8. Guo Q, Goldenberg JZ, Humphrey C, El Dib R, Johnston BC. Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;4(4):CD004827.
9. Lukasiak J, Guo Q, Boulos L, Szajewska H, Johnston BC. Probiotics for the prevention of antibiotic-associated adverse events in children—A scoping review to inform development of a core outcome set. *PLoS One*. 2020;15(5):e0228824.
10. Goldenberg JZ, Yap C, Lytvyn L, Ka-Fung Lo C, Beardsley J, Mertz D, et al. Probiotics for the prevention of *Clostridium difficile*-associated diarrhea in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;12(12):CD006095.
11. Simonson J, Haglund K, Weber E, Fial A, Hanson L. Probiotics for the Management of Infantile Colic: A Systematic Review. *MCN Am J Matern Child Nurs*. 2021;46(2):88-96.
12. Nocerino R, De Filippis F, Cecere G, Marino A, Micillo M, Di Scala C, et al. The therapeutic efficacy of *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BB-12[®] in infant colic: A randomised, double blind, placebo-controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020;51(1):110-20.
13. Chen K, Zhang G, Xie H, You L, Zhang Y, Du C, et al. Efficacy of *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis*, BB-12[®] on infant colic - a randomised, double-blinded, placebo-controlled study. *Benef Microbes*. 2021;12(6):531-40.
14. Trivic I, Niseteo T, Jadresin O, Hojsak I. Use of probiotics in the treatment of functional abdominal pain in children—systematic review and meta-analysis. *Eur J Pediatr*. 2021;180(2):339-51.
15. Xu HL, Zou LL, Chen MB, Wang H, Shen WM, Zheng QH, et al. Efficacy of probiotic adjuvant therapy for irritable bowel syndrome in children: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2021;16(8):e0255160.
16. Wegh CAM, Baaleman DF, Tabbers MM, Smidt H, Benninga M. Nonpharmacologic Treatment for Children with Functional Constipation: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Pediatr*. 2022;240:136-149.e5.
17. Jones NL, Koletzko S, Goodman K, Bontems P, Cadranet S, Casswall T, et al. Joint ESPGHAN/NASPGHAN Guidelines for the Management of *Helicobacter pylori* in Children and Adolescents (Update 2016). *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017;64(6):991-1003.
18. Feng JR, Wang F, Qiu X, McFarland LV, Chen PF, Zhou R, et al. Efficacy and safety of probiotic-supplemented triple therapy for eradication of *Helicobacter pylori* in children: a systematic review and network meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol*. 2017;73(10):1199-208.
19. Zhou BG, Chen LX, Li B, Wan LY, Ai YW. *Saccharomyces boulardii* as an adjuvant therapy for *Helicobacter pylori* eradication: A systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis. *Helicobacter*. 2019;24(5):e12651.
20. Fang HR, Zhang GQ, Cheng JY, Li ZY. Efficacy of *Lactobacillus*-supplemented triple therapy for *Helicobacter pylori* infection in children: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Pediatr*. 2019;178(1):7-16.
21. Galicia Poblet G, Alarcón Cavero T, Alonso Pérez N, Borrell Martínez B, Botija Arcos G, Cilleruelo Pascual ML, et al. Manejo de la infección por *Helico-*

- bacter pylori* en la edad pediátrica. *An Pediatr (Barc)*. 2021;95:383.e1-383.e9.
22. Turner D, Ruemmele FM, Orlanski-Meyer E, Griffiths A, Martin de Carpi J, Bronski J, et al. Management of Paediatric Ulcerative Colitis, Part 1: Ambulatory Care-An Evidence-based Guideline From European Crohn's and Colitis Organization and European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2018;67(2):257-91.
 23. van den Akker CHP, van Goudoever JB, Szajewska H, Embleton ND, Hojsak I, Reid D, et al; ESPGHAN Working Group for Probiotics, Prebiotics & Committee on Nutrition. Probiotics for Preterm Infants: A Strain-Specific Systematic Review and Network Meta-analysis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2018;67(1):103-22.
 24. Morgan RL, Preidis GA, Kashyap PC, Weizman AV, Sadeghirad B; McMaster Probiotic, Prebiotic, and Synbiotic Work Group. Probiotics reduce mortality and morbidity in preterm, low-birthweight infants: a systematic review and network metaanalysis of randomized trials. *Gastroenterology*. 2020;159:467-80.
 25. Gkiourtzis N, Kalopitas G, Vadarlis A, Bakaloudi DR, Dionysopoulos G, Karanika E, et al. The Benefit of Probiotics in Pediatric Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Meta-analysis of Randomized Control Trials. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2022;75:e31-e37.
 26. Li L, Han Z, Niu X, Zhang G, Jia Y, Zhang S, et al. Probiotic Supplementation for Prevention of Atopic Dermatitis in Infants and Children: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Clin Dermatol*. 2019;20:367-77.
 27. Makrgeorgou A, Leonardi-Bee J, Bath-Hextall FJ, Murrell F, Tang ML, Roberts A, et al. Probiotics for treating eczema. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;11(11):CD006135.
 28. Qamer S, Deshmukh M, Patole S. Probiotics for cow's milk protein allergy: a systematic review of randomized controlled trials. *Eur J Pediatr*. 2019;178:1139-49.
 29. Almeida D, Machado D, Andrade JC, Mendo S, Gomes AM, Freitas AC. Evolving trends in next-generation probiotics: a 5W1H perspective. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2020;60(11):1783-96.