

GASTROENTEROLOGÍA

EFECTO DEL USO DE PROBIÓTICOS EN EL MANEJO DE LA ENFERMEDAD DIARREICA AGUDA

Jessica Navarro Ramírez*

SUMMARY

Probiotics have demonstrated beneficial effects in the treatment of acute diarrhea, particularly in that secondary to *Clostridium difficile*. However, more studies must be done to define a specific dose able to produce the desired effects in the patient.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad diarreica aguda es definida por la Organización de la Salud como: la eliminación de heces líquidas o semilíquidas en número de tres o más en 12 horas, o bien una sola con moco, sangre o pus durante un máximo de dos semanas. Según esta entidad es la segunda mayor causa

de muerte de niños menores de cinco años, y ocasiona la muerte de 1,5 millones de niños cada año. Dentro de las causas de la diarrea se encuentran infecciones, radiación, alimentación por tubo, y el uso de antibióticos, los cuales se asocian a la diarrea con una frecuencia del 20% al 26% durante el inicio del internamiento, de un 13% a un 29% durante endémicos y menos de 0,1% a 5% en pacientes ambulatorios (10). A través de análisis de laboratorio se puede determinar un tercio de los patógenos que causan el padecimiento, de los que un 10% son bacterianos en los países industrializados. Los virus son también agentes etiológicos, dentro los

cuales el rotavirus es de especial importancia en niños. Hay diarreas producidas por protozoarios, aunque estos agentes son menos comunes (8). En estos lugares las bacterias entero patógenas causan poco menos de la mitad de los casos de diarrea pediátrica endémica y aproximadamente la mitad de los casos de diarrea entre los viajeros a estas zonas (Naraya et al 2010). Dentro de los oportunistas patógenos comunes se encuentran el *Clostridium difficile*, la *Salmonella*, el *staphylococcus aureus* y el *clostridium perfringens* (5). En Costa Rica se reportaron 178 987 casos de diarrea en el 2009, según el departamento de estadísticas del Ministerio de

* Médico Cirujano, Código: 8348, Licenciada en Nutrición, Código 657-10, Labora en Área de Salud Alajuelita, CCSS, y como profesora de los cursos de Anatomía y Fisiología General en la Universidad Santa Paula, Artículo de Revisión. Teléfono 83-73-60-66

Salud. En nuestro país dicha patología es de reporte obligatorio, sin embargo es posible que existan más casos, pero los mismos no son notificados.

DIARREA ASOCIADA A ANTIBIÓTICOS

La diarrea constituye un signo común, consecuencia de la antibioticoterapia. Origina costos elevados a los servicios de salud por los internamientos prolongados en los distintos centros hospitalarios. Estos medicamentos junto con la edad avanzada y la hospitalización constituyen un factor de riesgo para la aparición de la diarrea. Los antibióticos interrumpen la micro flora intestinal y alteran el metabolismo de los carbohidratos y la actividad antimicrobiana del colon. Esto origina una diarrea osmótica y causada por bacterias patógenas (5). Los adultos mayores constituyen una población vulnerable, ya que presentan cambios en la micro flora intestinal: en ellos hay una disminución en el número total de especies de bifidobacterias asociadas, lo que produce un aumento en el número de anaerobios facultativos como: eufobactrias, clostridia y eubacteria. Los fármacos que aumentan la motilidad intestinal empeoran las causas de diarrea, como por ejemplo la eritromicina y el clavulánico(5). Por lo general la diarrea va de dos a tres semanas después del uso de antibióticos, más

que durante el tratamiento (5).

CLOSTRIDIUM DIFFICILE Y DIARREA

El colon es un órgano perteneciente al tracto gastrointestinal. Este permite la comunicación entre el medio ambiente y el cuerpo humano. Tiene una longitud aproximada de metro y medio, y seis centímetros y medio de diámetro, lo que permite explicar que este colonizado por 10 trillones de bacterias, las cuales representan de 1 a 2 kg del peso corporal total (10). En aproximadamente el 3% de las personas sanas adultas y 66% de los niños encontramos al *clostridium difficile*, bacteria gran positiva, como parte de la flora intestinal normal. Sin embargo, en casos en que se dé un desequilibrio de las bacterias intestinales, por lo general secundario al uso de antibióticos, esta puede multiplicarse y producir una diarrea que puede ir desde un cuadro relativamente benigno hasta una colitis pseudomembranosa, la cual podría causar incluso la muerte. El *C. difficile* causa del 10% al 20% de todos los casos de diarrea y puede aparecer hasta 8 semanas después de la terapia antibiótica (5). En los Estados Unidos de América el manejo de la infección anual por *C. difficile* tiene un costo de 3.2 millardos de dólares, o 2 454 dólares por paciente (5).

PROBIÓTICOS

La Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura (FAO) define a los probióticos como microorganismos vivos que, cuando son suministrados en cantidades adecuadas, promueven beneficios en la salud del organismo huésped. Dentro de los probióticos más estudiados se encuentran: el *lactobacillus rhamnous* GG, varios *lactobacillus*, el *bifidobacterium* y el *saccharomyces boulardii*. El primero y el último son de los que más evidencia hay (5). Los efectos de cada probiótico son específicos, por lo que no se pueden extrapolar a otras especies o especies. Por ejemplo, *L. rhamnous* se asocia al tratamiento de diarrea secundaria a antibióticos, mientras que otros *lactobacillus* no tienen acción probiótica por no tener resistencia al ácido gástrico y biliar, habilidad para colonizar la mucosa ni actividad antimicrobiana(5). Para que una sustancia pueda ser considerada probiótico debe de cumplir con algunas características, como: ser inocuo y tener efectos beneficiosos, ya sea al suministrarse solo o junto con antibióticos; los microorganismos activos que lo componen deben sobrevivir al ambiente ácido del estómago, a la presencia de sales biliares y al proceso digestivo; sus componentes deben ser capaces de colonizar el intestino y formar una barrera protectora contra las

bacterias patógenas como la escherichia coli, la salmonella, la staphilococcus, la cándida, entre otras; debe ayudar a metabolizar los carbohidratos y a absorber las vitaminas en el tracto intestinal, así como alterar, equilibrar y fortalecer la flora intestinal al mismo tiempo que estimular las defensas naturales del cuerpo; debe inducir efectos locales o sistémicos beneficiosos para la salud del huésped, más allá de los meramente nutritivos y disminuir y prevenir el riesgo de contraer enfermedades además de mejorar el estado de salud. (10).

PROBIÓTICOS Y DIARREA AGUDA

En el año 2008 Goldinet y Gorbach llevaron a cabo un estudio en 40 niños en Pakistán, a los cuales se les dio *Lactobacillus GG*. Se encontró que los que tomaron probióticos presentaron diarrea menos persistente y menos episodios de fiebre y vómito que aquellos que solo recibieron terapia de rehidratación oral más placebo. Los lactobacilos ayudan al digerir y absorber nutrientes y disminuyen el pH intestinal al producir abundante lactato, lo cual limita el crecimiento de algunos patógenos. También juega un papel inmunoregulador al aumentar la actividad de los macrófagos (5). Estos mismos investigadores realizaron otro estudio con 119 niños tratados con antibióticos

para una infección respiratoria durante las dos primeras semanas que siguieron al inicio de la antibioticoterapia. El *Lactobacillus GG* disminuyó en un 70% los síntomas de diarrea en comparación con los que recibieron placebo. (2). Hickson et al publicaron en mayo de 2007 que al suministrar 97 ml de una sustancia probiótica que contenía 100 gramos de *lactobacillus bulgaris*, *lactobacillus casei* y *streptococcus thermophilus* 2 veces al día durante el tratamiento con antibióticos, de forma aleatoria y a doble ciego, un 12% de los pacientes que tomaron probiótico presentaron diarrea al igual que el 34% de los pacientes que tomaron únicamente placebo, pero de los que asociaron diarrea con el probiótico en ninguno se encontró que esta fuera secundaria a *clostridium difficile*, mientras que en 17% de los manejados con placebo si se comprobó asociación con la bacteria. En otro estudio clínico, controlado y aleatorio que se publicó en junio del 2007, se evidenció que en niños de entre 3 y 36 meses de edad que fueron estudiados por 12 meses hubo una disminución en la duración de la diarrea de 115 horas en aquellos tratados con solo suero de rehidratación oral y de 78 horas en los que recibieron *lactobacillus rhamnosus GG*, disuelto en 20cc de agua por cinco días; y de 70 horas los que recibieron una mezcla de 4 probióticos, también disueltos en 20cc de agua. Ambos

productos probióticos fueron comprados en farmacias comunes. (4) Rerksuppaphol publicó en 2010 un metanálisis aleatorio, a doble ciego, realizado en niños con edades entre los 2 meses y los 7 años de edad con diarrea aguda que recibieron *Infloran®*, sustancia compuesta por *lactobacillus acidophilus* y *bifidobacterium bifidum* como tratamiento adicional. A un grupo se le suministró dicho probiótico a temperatura ambiente, a otro a 4° C y al control no se le suministró. Se acortaron los episodios de diarrea a 34.1 y 34.8 horas con *Infloran®* a 4°C y a temperatura ambiente, vs 58 hrs con placebo, y disminuyó el número de deposiciones de 15.9 a 7.3, sin haberse visto afectada la eficacia por la temperatura de almacenamiento del probiótico. Giuseppe Grandy et al en el 2010 realizó un estudio sobre el tratamiento agudo de la diarrea por rotavirus asociada a probióticos, aleatorio, a doble ciego, controlado con dos preparaciones de probióticos en niños bolivianos de edades comprendidas entre el mes y los veintitrés meses. Se organizaron tres grupos: el primero recibió terapia de rehidratación oral más placebo, el segundo terapia de rehidratación oral más *saccharomyces* y el tercero terapia de rehidratación oral más un probiótico mixto, el cual contenía: *lactobacillus acidophilus*, *lactobacillus rhamnosus*, *bifidobacterium longum*, *saccharomyces boulardii*.

Se encontró que ambos grupos tratados con probióticos tuvieron una disminución en el tiempo de la diarrea, pero además el grupo que recibió el probiótico único disminuyeron además la duración de la fiebre. Sin embargo, después de analizar los estudios anteriores, surge la duda de cuál debería ser la dosis adecuada para obtener los beneficios de los probióticos. Este aspecto aún está por definirse, principalmente en sustancias probióticas compuestas por varios microorganismos. El no tener aún dosis establecida se debe a que las establecidas se basan en estudios con animales y van desde las 10 hasta las 6 (unidades formadoras de colonias) UFC 10 a la 12 UFC. Por ejemplo, algunos estudios indican que la mínima dosis es 6 x 10 a la ocho UFC, dos veces al día(3). En niños se sugiere al menos 10 billones UFC suministradas en las primeras 48 horas. El *S. boulardii* a dosis de 2 x 10 a la 10 al día más vancomicina y metronidazol, se asocian a una disminución en el riesgo de diarreas asociada a *Clostridium difficile* (10). Esto, gracias a que *S. boulardii* destruye el receptor de la toxina A y B del *C. difficile* al producir una proteasa (7). Sin embargo, no todos los datos son alentadores: existen reportes de endocarditis asociada a *Lactobacillus*, bacteremia en niños y adultos, y fungiemia por *Saccharomyces boulardii* secundaria a contaminación de catéter central en pacientes con cirugía

intestinal o muy enfermos. (10)

CONCLUSIÓN

Los probióticos son coadyuvantes en el manejo de la diarrea aguda al disminuir el número de deposiciones por evento. Sin embargo no sustituyen la terapia de rehidratación oral, la cual es el tratamiento por excelencia y el único capaz de evitar el deterioro en el paciente que pueda desencadenar inclusive la muerte. Aun faltan estudios para poder establecer una dosis de probióticos definitiva que produzca los efectos deseados y seguros en los diferentes grupos etáreos.

RESUMEN

Los probióticos han demostrado efectos beneficiosos en el tratamiento de la diarrea aguda, principalmente en la secundaria a *Clostridium difficile*. Sin embargo se deben realizar más estudios para poder definir una dosis específica capaz de producir los efectos deseados en el paciente.

Palabras clave: Probióticos, diarrea, tratamiento.

BIBLIOGRAFÍAS

- 1- Canani, Roberto, Cirillo, Pia, Terrin, Gianluca, Cesarano, Luisa, Spagnuolo, VincenzoAnna, Albano, FabioPassariello, F, Manguso, F et al (2007) Probiotics for treatment of acute diarrhoea in children: randomised clinical trial of five different preparations, *bmj*.39272.581736.55.
- 2- Goldin, B, Gorbach, S, (2008), Clinical Indications for Probiotics: An Overview, *Clinical Infectious Diseases*, 46:S96–100.
- 3- Grandy, Giuseppe, Medina, Marcos, Soria, Richard, Terán, Carlos, Araya, Magdalena, (2010), Probiotics in the treatment of acute rotavirus diarrhoea. A randomized, double-blind, controlled trial using two different probiotic preparations in Bolivian children, *Infectious Diseases*,10:253.
- 4- Hickson, D'Souza, Muthu, N, Rogers, T et al, (2007) Use of probiotic *Lactobacillus* preparation to prevent diarrhoea associated with antibiotics: randomised double blind placebo controlled trial, *bmj*.39231.599815.55.
- 5- Hickson, Mary. (2011) Probiotics in the prevention of antibiotic-associated diarrhea and *Clostridium difficile* infection. *Therapeutic Advances in Gastroenterology*. 4(3) 185_197.
- 6- Miller, Kennon, Fraser, Thomas. (2009) What is the role of probiotics in the treatment of acute *Clostridium difficile*-associated diarrhea? *Cleveland Clinic Journal of Medicine* Volume 76. Numero 7.
- 7- Narayan, Sujatha, Jalgaonkar Sharmila, (2010), Probiotics: current trends in the treatment of diarrhea, *Hong Kong Med J*, 16:213-8.
- 8- Rerkuppaphol, S L. Rerkuppaphol, (2010) *Lactobacillus acidophilus* and *Bifidobacterium bifidum* stored at ambient temperature are effective in the treatment of acute diarrhoea. *Annals of Tropical Paediatrics* 30, 299–304.
- 9- Song, Hyun, Kim, Jin, Jung, Sung, Kim, Seong, Park, Hye-Sook, Jeong, Yoolw, et al (2010). Effect of Probiotic *Lactobacillus* (Lacidofil® Cap) for the Prevention of Antibiotic associated Diarrhea: A Prospective, Randomized, Double-blind, Multicenter Study. *J Korean Med Sci* 2010; 25: 1784-1791.
- 10- Verna, Elizabeth, Lucak, Susan. (2010) Use of probiotics in gastrointestinal disorders: what to recommend? *Therapeutic Advances in Gastroenterology*. 3(5) 307_319.