

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Probióticos y micronutrientos

¿Son útiles para el tratamiento de la diarrea aguda?

Probiotics and micronutrients: Are they useful for the treatment of acute diarrhea?

María Guadalupe Miranda-Novales

Unidad de Investigación en Epidemiología Hospitalaria, Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, México, D. F., México.

Resumen

La diarrea aguda es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad a nivel mundial, sus complicaciones son responsables de la muerte de 2 a 3 millones de niños en países en desarrollo. La base fundamental para el tratamiento es la administración adecuada de líquidos y electrolitos, sin embargo, otros productos han sido evaluados con la finalidad de ofrecer una alternativa que pretende disminuir las complicaciones. Aplicando los criterios de la disciplina medicina basada en la evidencia, de acuerdo con las revisiones sistemáticas y meta-análisis disponibles, el uso de probióticos se ubica dentro de calidad de la evidencia grado I y fuerza de recomendación B. Sin embargo, cuando se analiza el beneficio desde el punto de vista clínico, es difícil establecer una recomendación para su utilización en forma rutinaria. Con respecto a su utilidad para la prevención de diarrea asociada al uso de antibióticos, la información aún no es concluyente. En general los probióticos son seguros, sin embargo, no son inocuos y deben considerarse los factores de riesgo subyacentes. Finalmente, no es posible establecer aún el impacto de los micronutrientos como medida general en población abierta para disminuir la morbilidad y mortalidad asociada a diarrea aguda.

Palabras clave. Probióticos; prebióticos; diarrea aguda; micronutrientos.

Summary

Acute diarrhea is one of the main causes of morbidity and mortality worldwide, the associated complications are responsible for the death of 2 to 3 million children in developing countries. The cornerstone of the treatment is an adequate administration of fluids and electrolytes, even though, other products are being evaluated with the intention to offer an alternative to reduce the complications. Using the criteria of evidence-based medicine, according to available systematic reviews and meta-analysis, the use of probiotics corresponds to a quality of evidence grade I and strength of recommendation B. Nevertheless, when the clinical benefit is analyzed, it is difficult to establish a recommendation for its routine use. In reference to the utility to prevent antibiotic associated diarrhea, the information is not conclusive. In general, the use of probiotics is safe, but they are not harmless and underlying risks factors of the patient need to be considered. Finally, it is not possible to establish the impact of micronutrients as a preventive measure in general population to reduce the morbidity and mortality associated to acute diarrhea.

Key words. Probiotics; prebiotics; acute diarrhea; micronutrients.

www.medigraphic.com

Solicitud de sobretiros: Dra. María Guadalupe Miranda Novales, Unidad de Investigación en Epidemiología Hospitalaria, Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS, Av. Cuauhtémoc Núm. 330, Col. Doctores, Deleg. Cuauhtémoc, C. P. 06720, México, D. F., México.

Fecha de recepción: 04-03-2008.

Fecha de aprobación: 10-04-2008.

La diarrea aguda se define por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como la presencia de tres o más evacuaciones disminuidas de consistencia en un período de 24 horas. Se considera diarrea aguda si tiene una duración menor a 14 días. Es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad a nivel mundial. Se calcula que sus complicaciones son responsables de la muerte de dos a tres millones de niños en los países en desarrollo; 10% de todas las hospitalizaciones en niños menores de cinco años se deben a complicaciones de la diarrea. Un niño menor de tres años tiene de 1.2 a 3.5 episodios de diarrea al año, frecuencia que se incrementa en aquellos que acuden a guarderías (10 a 12 episodios).¹ En México, la mortalidad asociada a diarrea aguda disminuyó a partir de la década de los años noventa, pero aún existen zonas geográficas donde la mortalidad en menores de cinco años es de 50 por 100 000 habitantes. En los países desarrollados, el grupo con mayor mortalidad es el de los mayores de 65 años.

Las causas varían de acuerdo al país, época del año y población. Existe un incremento en el número de agentes reconocidos como causantes de diarrea (virus, bacterias, parásitos). El mecanismo de transmisión es similar, a través de agua o alimentos contaminados de una persona a otra. Es común que se clasifique a todo episodio de diarrea como de origen infeccioso, si bien no se realizan estudios para conocer la etiología.

La base fundamental para el tratamiento de la diarrea aguda es la administración adecuada de líquidos y electrolitos, para prevenir o corregir la deshidratación. Sin embargo, otros productos han sido evaluados en años recientes, con la finalidad de ofrecer una alternativa que pretende disminuir las complicaciones. Esta revisión se enfocará a dos de ellos: probióticos y los micronutrientos.

Probióticos

Se definen como preparaciones o componentes de células microbianas viables, que administrados en dosis adecuadas tienen un efecto benéfico en la sa-

lud del hospedero. Su uso como fermentadores para incrementar el sabor y el valor nutricional es común en la industria alimenticia. Debido a la gran cantidad de compuestos que existen en el mercado, se ha propuesto una definición más estricta para los probióticos: deben ser de origen humano, no patógenos, resistentes al procesamiento, estables en secreciones ácidas y biliares, adherirse a la pared epitelial, tener capacidad de persistir en el tracto gastrointestinal y tener influencia en la actividad metabólica local.² Los dos géneros bacterianos principales que cumplen con estas características son *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*, y aunque la mayoría derivan de la microbiota intestinal de humanos sanos, también se han utilizado cepas no humanas que son usadas en la fermentación de productos lácteos. Las especies del género *Streptococcus*, *Bacillus* y *Enterococcus* se han incluido en diversos estudios. No todas las especies tienen las mismas propiedades y siempre debe identificarse la que se utiliza en los ensayos clínicos, de preferencia mediante métodos fenotípicos y genotípicos (biología molecular). El hongo *Saccharomyces boulardii* también es un probiótico. Con respecto a las dosis recomendadas o adecuadas para obtener beneficios se considera una dosis de cinco mil millones de unidades formadoras de colonias (UFC) al día (5×10^9), por al menos cinco días.³

La razón para utilizar los probióticos en la diarrea infecciosa se fundamenta en la competencia por los nutrientes y sitios de unión intestinal que establecen con los enteropatógenos, además de que crean un microambiente ácido y estimulan mecanismos de defensa específicos y no específicos.

Los prebióticos se definen como sustancias que no se digieren ni se absorben, y al llegar al colon estimulan selectivamente a una bacteria o grupo de bacterias que traen beneficios para el hospedero. Los simbióticos se definen como los productos que tienen prebióticos y probióticos.²

Los probióticos han sido evaluados en dos situaciones clínicas: tratamiento de diarrea aguda y prevención de diarrea.

Tratamiento de diarrea aguda

Los estudios que utilizan probióticos para el tratamiento de la diarrea aguda han sido evaluados por diferentes grupos con la finalidad de establecer recomendaciones puntuales. La revisión publicada por el grupo Cochrane en 2003 incluyó 23 estudios con un total de 1 917 participantes.⁴ Los ensayos tuvieron diferente calidad metodológica, tipo de suplemento utilizado, dosis, definición de diarrea y desenlaces. Solamente dos estudios fueron realizados en países que registran mortalidad elevada en niños y adultos. Cinco se efectuaron en países con mortalidad baja en niños y adultos, y uno en un país con mortalidad baja en niños y alta en adultos. Catorce se efectuaron en países con muy baja mortalidad en ambos grupos, y un estudio multicéntrico obtuvo datos de países con tasas elevadas y bajas de mortalidad. De los 1 917 participantes, 1 449 eran menores de 18 años (740 en el grupo que recibió probiótico y 709 en el grupo control), y 468 fueron adultos. Cuatro estudios incluyeron, específicamente, niños con desnutrición, tres estudios excluyeron a los niños con desnutrición, y uno excluyó a los niños con desnutrición moderada. Algunos estudios no hacen referencia al estado nutricional, pero excluyen a pacientes con enfermedades crónicas o graves. No se hace mención si se excluyen a pacientes con diarrea del viajero. En la mayoría de los estudios se excluyen los pacientes con evacuaciones con sangre, pero especifican si el síndrome disentérico fue un criterio de exclusión.

Los probióticos incluidos en los estudios fueron lactobacilos, con excepción de dos estudios donde se utilizó el hongo *S. boulardii*. Pocos estudios reportaron detalles específicos de la identificación del probiótico, y tampoco realizaron análisis para confirmar la identidad o viabilidad del organismo. También hubo gran variación en los esquemas de tratamiento, dosis, duración de la intervención y forma de administración.

Hubo tres o más estudios que emplearon *Lactobacillus casei* cepa GG (ahora *rhamnosus*) y *Ente-*

rococcus LAB cepa SF68 que reportaron efectos benéficos. Aunque la combinación de *Lactobacillus acidophilus* y *Lactobacillus bifidus* fue muy efectiva, este compuesto se administró a pocos participantes. En contraste, el estudio que empleó *Streptococcus thermophilus* y *Lactobacillus bulgaricus* no tuvo efecto benéfico, pero el número de pacientes incluidos fue insuficiente para obtener conclusiones.

Agente etiológico

En los cuatro estudios que incluyen niños con diarrea por rotavirus, la duración de la misma se redujo 38.1 horas, Isolauri y col.,⁵ en 1994, también reportaron que el riesgo de duración de la diarrea de tres días o más se redujo notablemente (0.22; intervalo de confianza 95% [IC95%] 0.05 a 0.91), pero este hallazgo se observó en pocos participantes. Guandalini y col.,⁶ en 2000, reportaron que la frecuencia de las evacuaciones disminuyó en el día tres en el grupo que recibió *L. casei* cepa GG (0.4, n =46), comparado con los controles (0.2, n =45, P <0.05), lo cual es superior a lo registrado para diarrea por cualquier causa. Shornikova y col.,⁷ en 1997, reportaron menos contenido líquido en las evacuaciones de 13 niños que recibieron este mismo probiótico (P =0.02), pero no se anotan los datos en detalle. Sólo dos estudios confirmaron diarrea de etiología bacteriana, ambos administraron *L. casei* cepa GG (Guandalini y Shornikova), y no encontraron mejoría en los pacientes del grupo que recibió probiótico.

Desenlace

Hubo variaciones con respecto a la definición de resolución de la diarrea. El criterio más común fue la apariencia de menor contenido líquido en la evacuación, o las primeras heces formadas. Algunos estudios mencionaron la consistencia y la frecuencia, y otros incluyeron los síntomas asociados. A excepción de un estudio, todos reportaron un efecto benéfico con el uso de probióticos. La

presencia de diarrea al tercer día y la duración de la diarrea por más de cuatro días fueron dos de los desenlaces objetivos más frecuentemente registrados. Se concluyó, por los resultados en 15 estudios, que los probióticos reducen el riesgo de diarrea al tercer día (riesgo relativo 0.66, IC95% 0.55 a 0.77) y el promedio de duración de la diarrea en 30.48 horas (IC 5% 18.51 a 42.46 horas) por los hallazgos en 12 estudios. En general, los probióticos fueron de mayor utilidad para la reducción de la diarrea en adultos que en niños, sobre todo en la evaluación a los cuatro días o más.

Efectos adversos

Sólo 12 estudios reportaron que no hubo efectos adversos, en ocho no se registró la información o bien no los reportaron, y en tres se informó al vómito como un efecto adverso, sin embargo, no fue atribuido al uso de probióticos y se registró con mayor frecuencia en el grupo que recibió placebo. Ningún paciente falleció.

Posterior a este estudio, un meta-análisis que solamente incluyó cinco ensayos utilizando *S. boulardii* (619 pacientes pediátricos), mostró que se redujo significativamente la duración de la diarrea en comparación con los controles, con una diferencia media de -1.1 día (IC95% -1.3 a -0.8), el riesgo de diarrea en los días tres, seis y siete, y finalmente, el riesgo de diarrea por más de siete días (RR 0.25, IC95% 0.08-0.83).⁸

Numerosos artículos de revisión indican los efectos benéficos que han mostrado los diversos estudios, sin embargo, en meta-análisis y revisiones sistemáticas donde se efectúa el análisis metodológico de las publicaciones, se insiste en tomar los resultados con suma precaución, ya que las variaciones en los tipos de estudio, población incluida, definición de diarrea, y evaluación de desenlaces impiden hacer una recomendación generalizada.

A la fecha se han agregado dos ensayos clínicos más para la evaluación de probióticos en niños

con diarrea aguda. Salazar-Lindo⁹ en Perú, llevó a cabo un ensayo en 80 niños menores de cuatro años a los que administró *Lactobacillus LB* contra placebo, observando una reducción en la duración de la diarrea de 6.6 horas en el grupo que recibió lactobacilos. En pacientes de tres meses a dos años, la reducción fue de dos horas, y en mayores de dos a cuatro años fue de 20.5 horas. La diferencia no fue estadísticamente significativa. No hubo diferencia cuando se comparó la resolución total del episodio diarréico por grupo. En 58 pacientes que tenían más de 24 horas de duración de la diarrea en el momento de la inclusión al estudio, hubo una diferencia a favor del grupo que recibió probiótico ($P =0.044$), con reducción de la diarrea de más de 22 horas. No se encontraron efectos secundarios importantes.

El segundo ensayo clínico se llevó a cabo con 600 pacientes en Italia,¹⁰ los pacientes fueron aleatorizados en cinco grupos para recibir probióticos (habitualmente disponibles en las farmacias sin prescripción médica), y un grupo más que recibió sólo rehidratación oral. Todos los grupos recibieron solución de rehidratación y alimentación de acuerdo a su edad. Los grupos con probiótico recibieron uno de los siguientes: *Lactobacillus GG*, *S. boulardii*, *Bacillus clausii*, una mezcla de *L. delbrueckii var bulgaricus*, *Streptococcus thermophilus*, *L. acidophilus* y *Bifidobacterium bifidum*, o *E. faecium* cepa SF68. La duración total de la diarrea fue significativamente menor en el grupo de niños que recibieron *Lactobacillus GG*, y la mezcla de probióticos. Los otros tres grupos no tuvieron diferencias con respecto al grupo que sólo recibió solución de rehidratación. El gasto fecal diario fue menor en los niños con *Lactobacillus GG* y la mezcla de probióticos. No se observaron efectos secundarios.

El estudio corroboró la utilidad de *Lactobacillus GG* en el tratamiento de la diarrea, no se encontró el mismo efecto para *S. boulardii*, a pesar que en varios ensayos se ha identificado un efecto benéfico. Los autores concluyen que las preparacio-

nes de probióticos deberían considerarse como medicamentos y ajustarse a las recomendaciones que han demostrado eficacia, para que el médico pueda utilizar la que sea más útil, de acuerdo a la condición clínica.

Prevención de diarrea

Los resultados de los estudios que utilizan probióticos para la prevención de diarrea han sido analizados en tres meta-análisis publicados,¹¹⁻¹³ y una revisión sistemática por el grupo Cochrane.¹⁴

El primer estudio publicado en 2002 incluyó nueve artículos (1 214 pacientes), dos de ellos incluyeron niños.¹¹ Se encontró que el uso de probióticos fue más efectivo que el placebo en la prevención de la diarrea (razón de momios [RM] 0.37, IC95% 0.26 a 0.53). En cuatro estudios se utilizó *S. boulardii*, también con resultados a favor (RM 0.39, IC95% 0.25 a 0.62). En 2006, Sazawal y col.¹² incluyeron 34 de un total de 690 publicaciones disponibles. La edad de los individuos fue de seis meses a 71 años, sólo un estudio se realizó en un país en vías de desarrollo; 12 estudios se efectuaron en menores de 18 años y 21 en adultos. La mayoría de los probióticos utilizados fueron *S. boulardii*, *L. rhamnosus* GG, *L. acidophilus* y *L. bulgaricus*. Sólo cuatro estudios se efectuaron en la comunidad, el resto en unidades médicas. De 19 estudios para prevención de diarrea asociada a antibióticos, hubo resultados positivos en 18, en seis de ellos la diferencia fue estadísticamente significativa, con una reducción global de 52% ($P < 0.001$), de seis estudios para diarrea del viajero, tres tuvieron resultados positivos, pero ninguno con diferencia significativa (reducción 8%). De nueve ensayos que incluyeron otros tipos de diarrea, siete tuvieron resultados positivos y cuatro de ellos con diferencia estadísticamente significativa (reducción 34%, $P = 0.013$). Al separar los estudios en niños, la reducción global fue de 57% ($P < 0.001$), y en los adultos, la reducción fue de 26% ($P = 0.011$).

Los estudios que utilizaron *S. boulardii* tuvieron una reducción de 52%, $P = 0.037$, los que utilizaron *L. rhamnosus* GG mostraron una reducción de 28% ($P = 0.011$). Aquellos estudios que utilizaron combinaciones también registraron efectos positivos.

Los autores enfatizaron que solamente un estudio fue llevado a cabo en un país en desarrollo. Los ensayos efectuados tienen variación en el tiempo de administración, el momento de inicio (antes del viaje, del inicio de antimicrobianos, junto con tratamiento para *Helicobacter pylori*), por lo que al tratar de extrapolar estos resultados deben tenerse en cuenta estos factores. El análisis global demuestra que los probióticos son útiles para la prevención de diarrea, en porcentajes variables, con el efecto más importante en la diarrea asociada a antimicrobianos (18 ensayos clínicos). La evidencia aún no es concluyente para prevención de diarrea del viajero (sólo seis estudios), y al parecer tienen un efecto moderado en diarrea por otras causas.

El efecto parece ser mayor en los niños que en los adultos. El análisis no incluye la prevención en niños de 6 a 12 meses que reciben leche materna y las infecciones nosocomiales. No se observó diferencia con los diferentes tipos de probióticos utilizados.

El tercer meta-análisis incluyó estudios en niños (dos semanas a 15 años de edad) para la prevención de diarrea asociada a antibióticos. De un total de 520 estudios, solamente seis cumplieron con los criterios para ser analizados, tres no fueron incluidos en el meta-análisis previo (total 836 participantes). Todos los niños recibieron el probiótico al inicio del tratamiento antimicrobiano y hasta el final del mismo (7-14 días). Los resultados mostraron efecto favorable para el uso de probióticos (RM 0.43, IC95% 0.25-0.75) con un número necesario a tratar de seis individuos para prevenir un caso de diarrea. No se establece una dosis mínima efectiva para la prevención de diarrea. No se menciona la

presencia de efectos adversos. Los autores consideran que los resultados son prometedores pero no concluyentes, y que el aspecto de la seguridad requiere de evaluaciones con un número mayor de pacientes.

En la revisión sistemática de 652 artículos se seleccionaron 27 ensayos clínicos aleatorizados controlados, de los cuales solamente 10 cumplieron con los criterios metodológicos necesarios para la revisión (incluyendo dos estudios que no se revisaron en los meta-análisis previos).¹⁴ Todos los estudios fueron llevados a cabo en pacientes pediátricos que recibieron antibióticos por 5 a 15 días, en uno, la administración fue intravenosa (IV). Los antibióticos incluyeron beta-lactámicos y macrólidos principalmente. Los probióticos administrados incluyeron: *Lactobacillus* sp., *Bifidobacterium* sp., *Streptococcus* sp., o *S. boulardii*. Las cepas y dosis fueron: *Lactobacillus GG*, 20 a 40 mil millones de UFC de bacterias por día; *S. boulardii*, 4.5 mil millones de UFC de levaduras al día; *S. boulardii*, cinco mil millones de UFC de levaduras al día; *L. acidophilus* y *B. bifidus* tres mil millones de UFC de bacterias por día; *Bifidobacterium lactis* y *S. thermophilus*, 825 millones de UFC de bacterias al día; *L. acidophilus* y *Bifidobacterium infantis*, en dosis no reportada; *S. boulardii*, 10 mil millones de UFC de levaduras al día; *Lactobacillus sporogenes* y fructo-oligosacáridos (un prebiótico), 5.5 mil millones de UFC de bacterias por día y 250 mg de prebiótico por día; *L. acidophilus* y *L. bulgaricus*, dos mil millones de UFC de bacteria por día; y *Lactobacillus GG* e inulina (prebiótico), 10 a 20 mil millones de UFC de bacterias por día, y 225 mg de prebiótico.

Cuando se contactó a los autores de los estudios, tres revelaron que el placebo utilizado contenía una cantidad inerte de inulina (prebiótico), otros tres que contenía “azúcar”, *Saccharum lactis*, o lactosa. Otro estudio comparó el probiótico contra una droga antiespasmódica y uno más contra una fórmula que contenía vitaminas, minerales y proteínas.

Desenlace

Los desenlaces incluyeron incidencia de la diarrea (nueve estudios), duración promedio de la diarrea (cuatro), efectos adversos (tres) y frecuencia de evacuaciones (tres). Dos hicieron estudios microbiológicos en las heces. Un estudio reportó la frecuencia de deshidratación. En contraste con los meta-análisis, esta revisión incluyó el resultado del análisis por intención a tratar, además de los análisis por protocolo y por subgrupos. Los resultados de nueve estudios mostraron que el uso de probiótico disminuyó la incidencia de diarrea (RM 0.29, IC95% 0.32 a 0.74), el número de individuos que deben recibir probióticos para evitar un caso de diarrea es de 10 (NNT 10, IC95% 7 a 18). Considerando los desenlaces secundarios, la duración de la diarrea disminuyó con diferencia estadísticamente significativa (diferencia media -0.78, IC95% -1.37,-0.19), pero no la frecuencia de las evacuaciones.

En los estudios con pacientes pediátricos, sólo dos efectuaron búsqueda de *C. difficile* en heces (una de las principales causas de diarrea asociada al uso de antibióticos).

No fue posible establecer la dosis mínima efectiva de un probiótico para prevenir la diarrea asociada a antibióticos en niños. En un análisis de subgrupos, separando los que recibieron más o menos de cinco mil millones de UFC de bacterias por día, se encontró el efecto protector con dosis de 5 a 40 mil millones UFC de bacterias por día (cinco estudios, RM 0.35, IC95% 0.25 a 0.47). Se explica que cantidades menores no son capaces de colonizar el intestino. No fue posible establecer diferencias con respecto al tipo de antibiótico administrado.

Los autores consideran que debido a la gran cantidad de pérdidas de pacientes en el seguimiento, el análisis de intención a tratar (que no mostró diferencia estadísticamente significativa) no es adecuado. Hasta el momento, consideran que la única evidencia que se obtuvo de los mejores estudios puede esperarse con el uso de *Lactobacillus*

GG, y *S. boulardii* en dosis de 5-40 mil millones de UFC por día. Si bien los datos son alentadores, se requiere que las definiciones, desenlaces reportados, efectos adversos, dosis y tipo de probióticos, así como grupos de edad, y características del antimicrobiano utilizado, sean incluidos de manera uniforme en los ensayos clínicos que pretendan evaluar el beneficio de estos suplementos.

Riesgos asociados al uso de probióticos

Como se mencionó, algunos de los géneros bacterianos utilizados como probióticos contienen cepas patógenas para el humano (por ej. el género *Enterococcus*). Debido a su clasificación como suplementos alimenticios, en la mayoría de los países no están sujetos a la aprobación por las instancias que regulan la comercialización de los productos farmacéuticos. Ya se ha demostrado que varios productos en el mercado no contienen lo que se declara en las etiquetas. Aunque la mayoría de las cepas que se utilizan se consideran seguras, el mayor riesgo es la infección. La información de seguridad proviene incluso de su administración en poblaciones de riesgo, por ejemplo individuos infectados con el virus de inmunodeficiencia humana (VIH-1) y neonatos a término y prematuros.¹⁵

Su principal cualidad, que es la adherencia a la mucosa intestinal, es también la principal desventaja cuando una cepa patógena coloniza eficientemente el intestino y posteriormente ocasiona bacteriemia y sepsis en un paciente con alteraciones de la respuesta inmune.

A la fecha se han reportado casos de endocarditis y sepsis por especies de *Lactobacillus* en adultos y niños, aún sin el antecedente de haber recibido un probiótico. Otros reportes han demostrado, mediante biología molecular, que el probiótico administrado fue el mismo que ocasionó la infección. Hasta 2006 se habían reportado 12 casos de infecciones por *Lactobacillus GG* o *Bacillus subtilis* en los que tenían el antecedente

de la administración del probiótico. Cinco pacientes pediátricos (cuatro lactantes y un escolar) desarrollaron infección por *Lactobacillus GG*. Tres lactantes tenían como diagnóstico prematurow y síndrome de intestino corto, en dos se confirmó por métodos moleculares la identidad de la cepa. Otro lactante de cuatro meses, con cirugía cardiaca y diarrea por antibióticos, desarrolló endocarditis, el caso también se corroboró por biología molecular. El último paciente de seis años tenía parálisis cerebral, y se alimentaba por yeyunostomía, desarrolló bacteriemia por la misma cepa de *Lactobacillus GG* que recibía diariamente. Los cinco casos de bacteriemia por *B. subtilis* se presentaron en pacientes adultos y no hubo confirmación por métodos genotípicos.

Hay 24 casos reportados de fungemia por *S. boulardii*, cinco en pacientes pediátricos. Dos confirmados mediante electroforesis en gel por campos pulsados (análisis cromosómico de ADN). Todos los pacientes tenían uno o más factores de riesgo: desnutrición, síndrome de intestino corto, cirugía intestinal, catéter venoso central, neutropenia, entre otros. Debido a estos reportes, se considera que los probióticos pueden constituir un riesgo para pacientes con neoplasias, los que reciben drogas citotóxicas, prematuros, con catéter venoso central, intestino corto, administración de probiótico a través de sonda de yeyunostomía, y junto con antimicrobianos de amplio espectro, así como pacientes con defectos valvulares cardíacos (sólo *Lactobacillus*).

El problema principal es el uso generalizado que se le da a este recurso, que ha demostrado cierto beneficio en algunas entidades clínicas. En México, se dispone de varios productos comerciales que contienen probióticos solos o en combinación (Cuadro 1).

Aplicando los criterios de la disciplina médica basada en la evidencia, con las revisiones sistemáticas y meta-análisis disponibles, es posible considerar que el uso de probióticos, tanto para el tratamiento como para la prevención de la dia-

Cuadro 1. Probióticos disponibles en México

Presentación	Tipo de probiótico
Polvo para suspensión (sobres 1.5 g)	<i>Lactobacillus casei</i> variedad <i>rhamnosus</i> (equivalente a 8×10^8 UFC/g)
Cápsulas (250 mg)	<i>Lactobacillus casei</i> variedad <i>rhamnosus</i> (equivalente a 8×10^8 UFC/g)
Comprimidos	<i>Lactobacillus acidophilus</i> LA-5 1 $\times 10^6$ UFC en un comprimido
Cápsulas	<i>Lactobacillus acidophilus</i> (cepa <i>boucardii</i>) muertos (cinco mil millones) en 170 mg
Polvo para suspensión (sobres)	<i>Lactobacillus acidophyilus</i> (cepa <i>boucardii</i>) muertos (10 mil millones) en un sobre
Cápsulas	
	<i>Lactobacillus acidophilus</i> 2.0 $\times 10^8$ mo/g
	<i>Lactobacillus bulgaricus</i> 2.0 $\times 10^8$ mo/g
	<i>Lactobacillus casei</i> 2.0 $\times 10^{10}$ mo/g
	<i>Lactobacillus lactis</i> 5.0 $\times 10^7$ mo/g
	<i>Lactobacillus plantarum</i> 1.6 $\times 10^8$ mo/g
	<i>Streptococcus lactis</i> 2.0 $\times 10^3$ mo/g en una cápsula
Polvo para suspensión (sobres)	<i>Lactobacillus acidophilus</i> 2.0 $\times 10^8$ mo/g
	<i>Lactobacillus bulgaricus</i> 2.0 $\times 10^8$ mo/g
	<i>Lactobacillus casei</i> 2.0 $\times 10^{10}$ mo/g
	<i>Lactobacillus lactis</i> 5.0 $\times 10^7$ mo/g
	<i>Lactobacillus plantarum</i> 1.6 $\times 10^8$ mo/g
	<i>Streptococcus lactis</i> 2.0 $\times 10^3$ mo/g en un sobre de 1 g
Cápsula y sobres	Liofilizado de <i>Saccharomyces boulardii</i> (Hansen CBS 5926) 226 mg equivalente a 200 mg de células vivas (por sobre o cápsula)
Cápsulas	<i>Saccharomyces cerevisiae</i> híbridos esporulados y liofilizados 2 000 millones una cápsula
Ampolletas ingeribles	<i>Saccharomyces cerevisiae</i> 500 millones de levaduras viables en ampolletas de 17 y 5 mL

rrea aguda, se encuentra en una recomendación por calidad grado I, ya que existe más de un ensayo clínico controlado en el que se reporta la utilidad, y una fuerza de la recomendación moderada (B). Sin embargo, si se considera el beneficio desde el punto de vista clínico (aproximadamente un día menos de duración de la diarrea), una reducción del riesgo de continuar con diarrea después del cuarto día (tomando en cuenta el promedio de duración de un episodio sin complicaciones), y el hecho de que pocos estudios se han efectuado en países en desarrollo, nos lleva a reconsiderar sobre la utilización en forma rutinaria en la práctica clínica.¹⁶

De manera similar, si se administran con la intención de prevenir un episodio de diarrea asociada al uso de antimicrobianos, existe aún mayor variabilidad en los desenlaces, debido a la poca precisión con la cual se describen los resultados en la mayoría de los estudios. En este caso, el hecho de que para prevenir un caso de diarrea, de-

berán ser tratados 10 sujetos, y la poca precisión en las dosis recomendadas, también implica que la decisión de utilizar el probiótico para prevenir un episodio diarreico, deberá individualizarse de acuerdo al tipo de paciente y estado clínico.

Micronutrientos: suplementos de zinc

En la declaración conjunta de OMS y UNICEF publicada en mayo de 2004,¹⁷ se recomendó administrar diariamente 20 mg de suplementos de zinc durante 10 a 14 días a los niños y niñas que presentan diarrea aguda, y 10 mg diarios a los menores de seis meses, a fin de disminuir la gravedad de los episodios y prevenir la diarrea durante los dos a tres meses siguientes.

Esta recomendación se basó en el análisis de 12 estudios efectuados con suplementos de zinc para disminuir la diarrea aguda, 11 encontraron que la duración disminuyó, y en ocho de ellos la reducción fue estadísticamente significativa. El volumen

y frecuencia de las evacuaciones también disminuyeron con la administración de zinc, y además se presenta un efecto preventivo hasta dos a tres meses después del tratamiento.

Estos estudios fueron efectuados en países en desarrollo, donde la deficiencia de zinc es una condición prevalente, que se asocia a incremento en infecciones gastrointestinales y respiratorias. Posterior a la recomendación de la OMS, se han realizado evaluaciones para establecer la seguridad; en un estudio en Bangladesh,¹⁸ se observó que en un año, de 20 246 niños que recibieron zinc y se registraron los efectos adversos, 21.8% presentaron regurgitaciones o vómito, pero en más de 90% se presentó en sólo una ocasión y ningún niño requirió hospitalización por este efecto adverso.

En 2008 se publicó un meta-análisis que incluyó 16 estudios de diarrea aguda y seis de diarrea persistente.¹⁹ La duración promedio de la diarrea fue menor en pacientes que recibieron zinc comparado con placebo. En general, el efecto se observó al tercer día en los casos de diarrea persistente. Los pacientes que recibieron zinc tuvieron 18.8 y 12.5% de reducción en la frecuencia, y 15% reducción en la duración, en comparación con placebo. Hubo mayor frecuencia de vómito en los niños que recibieron zinc en comparación con el grupo placebo.

El zinc también se ha utilizado en combinación con suplemento de vitamina A para parasitos intestinales. Un estudio que se efectuó en México

con niños de zonas periurbanas, asignó a los sujetos a uno de cuatro grupos: vitamina A cada dos meses, un suplemento diario de zinc, una combinación de vitamina A y zinc o placebo, el seguimiento se efectuó durante un año.²⁰ Los resultados mostraron que el suplemento de zinc y vitamina A redujo la incidencia de infecciones por *Giardia lamblia*, pero la suplementación con zinc incrementó la incidencia de *Ascaris lumbricoides*, y redujo la incidencia de diarrea asociada a *Entamoeba histolytica*.

Las medidas que se recomiendan en forma generalizada para los países en desarrollo con la finalidad de disminuir la mortalidad y morbilidad asociada a diarrea aguda, requieren de evaluaciones periódicas para registrar efectos adversos, establecer el costo-beneficio, y la reducción real del efecto, una vez que se emplea de manera estandarizada.

En ningún momento se puede considerar que los suplementos sustituyen a las prácticas habituales de rehidratación oral y de la educación a los padres para evitar las complicaciones.

Antes de emplear los suplementos disponibles en el mercado (probióticos, prebióticos, micronutrientos), es necesario que el médico revise cuidadosamente las formulaciones, presentación, control de calidad, y efectos adversos registrados, para que elija el suplemento con la mayor eficacia de acuerdo al tipo de paciente, anticipa los efectos adversos y pueda detectar las complicaciones oportunamente.

Referencias

- Dennehy P. Acute diarrheal disease in children: Epidemiology, prevention, and treatment. Infect Dis Clin North Am. 2005; 19: 585-602.
- De Morais MB, Abe Jacob MC. The role of probiotics and prebiotics in pediatric practice. J Pediatr (Rio J). 2006; 82 Suppl 5: S189-97.
- Teitelbaum JE. Probiotics and the treatment of infections diarrhea. Pediatr Infect Dis J. 2005; 24: 267-8.
- Allen SJ, Okoko B, Martinez E, Gregorio G, Dans LF. Probiotics for treating infectious diarrhoea. Issue 4. Art. No.: CD003048. DOI: 10.1002/14651858.CD003048.pub2. Cochrane Database of Systematic Reviews; 2003.
- Isolauri E, Kaila M, Mykkänen H, Ling WH, Salminen S. Oral bacteriotherapy for viral gastroenteritis. Dig Dis Sci. 1994; 39: 2595-600.
- Guandalini S, Pernsabene L, Zikri MA, Dias JA, Casali LG, Hoestra H, et al. *Lactobacillus GG* administered in oral rehydration solution to children with acute diarrhea:

- a multicenter European trial. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2000; 30: 54-60.
7. Shornikova AV, Isolauri E, Burkanova L, Lukovnikova S, Vesikari T. A trial in the Karelian Republic of oral rehydration and *Lactobacillus GG* for treatment of acute diarrhoea. *Acta Paediatr.* 1997; 86: 460-5.
 8. Szajewska H, Skórka A, Dylag M. Meta-analysis: *Saccharomyces boulardii* for treating acute diarrhoea in children. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007; 25: 257-64.
 9. Salazar-Lindo E, Figueroa-Quintanilla D, Caciano MI, Reto-Valiente V, Chauviere G, Colin P for the Lacteal Study Group. Effectiveness and safety of *Lactobacillus LB* in the treatment of mild acute diarrhea in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2007; 44: 571-6.
 10. Canani RB, Cirillo P, Terrin G, Cesarano L, Spagnuolo MI, Vincenzo A, et al. Probiotics for treatment of acute diarrhoea in children: randomized clinical trial of five different preparations. *BMJ.* 2007; 335; 340.
 11. D'Souza AL, Rajkumar C, Cooke J, Bulpitt CJ. Probiotics in prevention of antibiotic associated diarrhoea: meta-analysis. *BMJ.* 2002; 324: 1361-4.
 12. Sazawal S, Hiremath G, Dhingra U, Malik P, Deb S, Black RE. Efficacy of probiotics in prevention of acute diarrhoea: a meta-analysis of masked, randomized, placebo-controlled trials. *Lancet Infect Dis.* 2006; 6: 374-82.
 13. Szajewska H, Ruszcyn-Ski H, Radzikowski A. Probiotics in the prevention of antibiotic-associated diarrhea in children: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Pediatr.* 2006; 149: 367-72.
 14. Johnston BC, Supina AL, Ospina M, Vohra S. Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea. Issue 2. Art. No.: CD004827. DOI: 10.1002/14651858.CD004827.pub2. Cochrane Database of Systematic Reviews; 2007.
 15. Boyle RJ, Robins-Browne RM, Tang MLK. Probiotic use in clinical practice: what are the risks? *Am J Clin Nutr.* 2006; 83: 1256-64.
 16. Goldin BR, Gorbach SL. Clinical indications for probiotics: an overview. *Clin Infect Dis.* 2008; 46 Suppl 2: S96-100.
 17. Declaración conjunta de la OMS y la UNICEF. Tratamiento de la diarrea aguda en niños. WHO/FCH/CAH/04.7 o UNICEF/PD/Diarrhoea/01; 2004
 18. Khan M, Larson CP, Faruque AS, Saha UR, Hoque AB, Alam UN, et al. Introduction of routine zinc therapy for children with diarrhoea: evaluation of safety. *J Health Popul Nutr.* 2007; 25: 127-33.
 19. Lukacik M, Thomas RL, Aranda JV. A meta-analysis of the effects of oral zinc in the treatment of acute and persistent diarrhea. *Pediatrics.* 2008; 121: 326-36.
 20. Long KZ, Rosado JL, Montoya Y, de Lourdes-Solano M, Hertzmark E, Dupont HL, et al. Effect of vitamin A and zinc supplementation on gastrointestinal parasitic infections among Mexican children. *Pediatrics.* 2007; 120: e846-55.