



Viernes 2 de febrero de 2018

Seminario:

Probióticos: luces y sombras

Ponente/monitora:

■ **Beatriz Espín Jaime**

Gastroenteróloga Pediátrica. Hospital Materno-Infantil Virgen del Rocío. Sevilla.

Textos disponibles en
www.aepap.org

¿Cómo citar este artículo?

Espín Jaime B. Probióticos: luces y sombras. En: AEPap (ed.). Curso de Actualización Pediatría 2018. Madrid: Lúa Ediciones 3.0; 2018. p. 191-200.

Probióticos: luces y sombras

Beatriz Espín Jaime

Gastroenteróloga Pediátrica.

Hospital Materno-Infantil Virgen del Rocío. Sevilla.

beatriz.espin.sspa@juntadeandalucia.es

RESUMEN

El uso de probióticos en la práctica clínica cada vez está más extendido. No obstante, los estudios publicados hasta la fecha tienen una gran diversidad en su diseño, y muestran en muchas ocasiones resultados poco concluyentes, originando una importante dificultad para desarrollar guías definitivas de tratamiento que faciliten un uso racional de los mismos.

El presente artículo trata de revisar la evidencia existente y las recomendaciones que las Sociedades Científicas realizan en la actualidad sobre el uso de probióticos en el niño.

INTRODUCCIÓN

Los probióticos son microorganismos vivos que, ingeridos en cantidad adecuada, tienen un efecto beneficioso sobre la salud del individuo¹. Como características fundamentales deben cumplir:

- La ausencia de virulencia bajo (casi) cualquier circunstancia, lo que les permite ser catalogados como organismos *Generally Regarded As Safe* (GRAS) por la Food and Drug Administration de EE. UU. y *Qualified Presumption of Safety* (QPS) por la European Food Safety Authority.
- La capacidad de resistencia al paso por los tramos altos del tubo digestivo, de adherencia al epitelio intestinal y finalmente de

colonización, pasos imprescindibles para que consigan generar sustancias que teóricamente pueden tener efecto antimicrobiano, actuar como moduladoras de respuestas inmunitarias o tener capacidad de influir en algunos procesos metabólicos.

- La existencia de ensayos clínicos que certifiquen que las expectativas derivadas de sus propiedades *in vitro* se cumplen tras su administración en humanos.

Los más empleados en la práctica clínica incluyen levaduras (*Saccharomyces cerevisiae*) y bacterias de diferentes géneros (*Lactobacillus*, *Streptococcus*, *Enterococcus*, *Pediococcus*, *Bifidobacterium*, *Propionibacterium*, *Bacillus*, *Escherichia*). Todos ellos claramente cumplen los dos primeros requisitos, siendo el tercero el más controvertido y en ocasiones difícil de establecer: Los efectos clínicos de los probióticos

se consideran cepa-específicos y dosis-dependientes, circunstancias que siempre deben tenerse en cuenta a la hora de interpretar la evidencia científica y llevar a cabo su indicación en la práctica clínica. En este sentido, las recomendaciones de las sociedades científicas se basan en metaanálisis y revisiones sistemáticas publicadas sobre los beneficios encontrados en el empleo de cepas específicas, a dosis determinadas, en patologías concretas mientras que la Organización Mundial de Gastroenterología actualiza periódicamente los niveles de evidencia publicados, habiendo realizado la última revisión en este año².

INDICACIONES CLÍNICAS

En las Tablas 1 y 2 aparecen resumidas las situaciones en las que hay evidencia de al menos un ensayo clínico bien

Tabla 1. Evidencias y recomendaciones en el empleo de probióticos (cepas y dosis) para el tratamiento de patologías específicas

Diarrea aguda viral		
<i>Saccharomyces boulardii</i> : 250-750 mg/día (5-7 días)	Reducción en la intensidad y duración de la diarrea (aproximadamente 1 día)	Recomendación ESPGHAN, ESPID, AAP; puede emplearse como tratamiento adyuvante a las soluciones de rehidratación
<i>Lactobacillus GG</i> : $\geq 10^{10}$ ufc/día (5-7 días)		
<i>Lactobacillus reuteri</i> DSM 17938: 10^9 - 4×10^8 ufc/día (5-7 días)		
Cólico del lactante		
<i>Lactobacillus reuteri</i> DSM 17938: 10^8 ufc/día (21 días)	Reducción del tiempo medio de llanto a las 3 semanas en alimentados con lactancia materna	Metaanálisis
Infección por <i>Helicobacter pylori</i>		
<i>Saccharomyces boulardii</i> : 250 mg c/12 h (2-4 semanas)	Menores efectos secundarios ligados al tratamiento eradicator	Metaanálisis
<i>Lactobacillus casei</i> DN-114 001: en leche fermentada: 10^{10} ufc/día (2 semanas)		
Trastornos funcionales gastrointestinales ligados al dolor abdominal		
<i>Lactobacillus GG</i> : 10^{10} - 10^{11} ufc, dos veces al día durante 4-8 semanas	Disminución en la intensidad del dolor en niños con síndrome de intestino irritable	Metaanálisis (<i>Lactobacillus GG</i>)
<i>Lactobacillus reuteri</i> DSM 17938: 10^8 ufc/día durante 4 semanas		
VSL#3: 1 sobre/día en niños de 4-11 años de edad; 1 sobre/12 h para los de 12-18 años durante 6 semanas		
Enfermedad inflamatoria intestinal		
VSL#3: 4.9×10^{11} ufc, dos veces al día	Junto a salicilatos en el brote leve de colitis ulcerosa, mejores tasas de inducción de remisión y mantenimiento al año de seguimiento frente a placebo	Recomendación ECCO/ESPGHAN: puede emplearse en casos de brote leve de colitis ulcerosa con intolerancia a salicilatos

VSL#3: *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus delbrueckii subsp. bulgaricus*, *Bifidobacterium infantis*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium breve* y *Streptococcus salivarius subsp. thermophilus*.

diseñado que indica la eficacia de un determinado probiótico y aquellas en las que existe un metaanálisis que refleja el efecto beneficioso de una cepa en concreto.

- **Diarrea aguda viral:** su tratamiento fundamental es la rehidratación oral, pero existen claras evidencias sobre que el empleo adyuvante de determinadas cepas reduce la intensidad de los síntomas y acorta la duración de la diarrea en aproximadamente un día. Varias sociedades científicas, entre ellas ESPGHAN, ESPID y AAP^{3,4}, reconocen este efecto y recomiendan el empleo de aquellos probióticos sobre los que hay mayor evidencia en relación con la dosis y eficacia.
- **Diarrea asociada a antibióticos (DAA):** existen varios metaanálisis publicados sobre el efecto preventivo de los probióticos en el desarrollo de DAA, mostrando todos

ellos fuertes evidencias de su eficacia. En 2016 el grupo de trabajo de la ESPGHAN publica una revisión sistemática de 21 estudios con 3255 niños estimando que, comparado con placebo o no intervención, el uso de probióticos durante la antibioterapia reduce el riesgo de DAA en un 52% (21,2 frente a 9,1%)⁵. Junto con la AAP, recomiendan valorar según las características del paciente y el tipo de antibiótico la decisión de indicar el probiótico⁴⁵. En caso de emplearlo, se primarán aquellos en los que hay evidencia clara y su administración deberá realizarse siempre al principio del tratamiento y no cuando se haya desencadenado el cuadro diarreico, por carecer entonces de utilidad. Además, en aquellas situaciones en las que se empleen probióticos con bacterias sensibles a los antibióticos que toma el paciente, se deberá separar la ingesta de uno y otro por lo menos dos horas. De forma similar, en los casos en los que se

Tabla 2. Evidencias y recomendaciones para el uso de probióticos (cepas y dosis) en la prevención de patologías específicas

Diarrea asociada a antibióticos		
<i>Saccharomyces boulardii</i> : 250-500 mg/día <i>Lactobacillus</i> GG: $1-2 \times 10^{10}$ ufc/día	Reducción del riesgo de desarrollar diarrea asociada a antibióticos de 52% (9,1 probióticos frente a 21,2% placebo/no intervención)	Recomendación ESPGHAN, AAP
Trastornos funcionales gastrointestinales del lactante		
<i>Lactobacillus reuteri</i> DSM 17938: 10^8 ufc/día (3 meses)	A los 3 meses: menor tiempo de llanto/día, menor número de regurgitaciones/día y mayor número de deposiciones/día	Ensayo clínico
Diarrea nosocomial		
<i>Lactobacillus</i> GG: 10^{10} ufc/día <i>Bifidobacterium lactis</i> B12 + <i>Streptococcus thermophilus</i> : $10^8 + 10^7$ ufc/g de fórmula	Menor tasa de diarrea e infecciones por rotavirus sintomáticas	Metaanálisis (<i>Lactobacillus</i> GG)
Enfermedad inflamatoria intestinal: reservoritis		
VSL#3: $4-9 \times 10^{11}$ ufc, dos veces al día	Menor incidencia de reservoritis aguda al año de la colectomía Mayores tasas de remisión en pacientes con reservoritis crónica al año	Recomendación ECCO/ESPGHAN: puede valorarse su empleo en la prevención de la reservoritis aguda y en el tratamiento de mantenimiento de la reservoritis crónica
Enterocolitis necrotizante		
<i>L. acidophilus</i> + <i>B. infantis</i> (Infloran®): 10^8 ufc cada cepa, 2 veces/día <i>Bifidobacterium infantis</i> + <i>Bifidobacterium bifidum</i> + <i>Streptococcus thermophilus</i> : 10^9 ufc cada cepa, 1 vez/día <i>Bifidobacterium bifidum</i> NCDO 1453 + <i>Lactobacillus acidophilus</i> NCDO 1748: 10^9 ufc cada cepa, 2 veces/día	Reducción del riesgo de enterocolitis necrotizante y mortalidad en lactantes con peso al nacer < 1500 g	Metaanálisis Grupo de Nutrición y Metabolismo Neonatal de la SENEo

emplee *Saccharomyces boulardii* y el paciente esté tomando antifúngicos deberán separarse las ingestas para minimizar el efecto que pueda tener en la reducción de microorganismos viables.

- **Diarrea nosocomial.** Los datos sobre la eficacia de los probióticos en esta patología incluyen un metaanálisis publicado en 2011 con una muestra de 1092 niños correspondientes a tres ensayos clínicos en los que se compara la administración de *Lactobacillus* GG frente a placebo⁶. El empleo del probiótico en niños hospitalizados se asoció a menores tasas de diarrea e infecciones por rotavirus sintomáticas. No se aprecian sin embargo diferencias en el tiempo de hospitalización, la duración de la diarrea y la tasa de infecciones por rotavirus asintomáticas.
- **Infecciones respiratorias y gastrointestinales en niños que asisten a guarderías.** Una revisión de los estudios centrados en los beneficios que la administración a largo plazo de los probióticos puede otorgar, pone en evidencia que al menos un efecto beneficioso se observa en la mayoría de ellos, si bien es variable de unos a otros y discreto⁷ (Tabla 3). Por ello se conside-

ra que son necesarios más estudios para recomendarlos como prevención de infecciones tanto digestivas como respiratorias.

- **Infección por *Helicobacter pylori*.** No hay evidencias que apoyen la eficacia de un probiótico por sí solo, sin antibióticos concomitantes, en la erradicación del *Helicobacter pylori*. En 2016 se han publicado tres metaanálisis sobre el papel que pueden tener como adyuvantes a la antibioterapia, mostrando todos ellos una tendencia a la reducción de los efectos adversos ligados a los antibióticos y datos que sugieren que ciertos probióticos también podrían aumentar las tasas de erradicación^{8,9}. No obstante, los autores resaltan la gran heterogeneidad de las publicaciones incluidas, tanto en la población a estudio (niños y adultos), los métodos diagnósticos, las terapias de erradicación y las cepas empleadas, por lo que la calidad de la evidencia no se puede considerar adecuada como para establecer una recomendación.
- **Trastornos funcionales gastrointestinales del lactante.** El papel que los probióticos pueden tener en su tratamiento ha sido estudiado fundamentalmente en el

Tabla 3. Estudios aleatorizados sobre prevención de infecciones con probióticos⁷

Autor País	N (edad)	Probiótico (dosis) Control	Resultados
Hatakka et al., 2001 Finlandia	571 (1-6 años)	Leche + LGG (5-10 × 10 ⁵ ufc/ml) frente a placebo	No diferencias en días con diarrea No diferencias en días con síntomas respiratorios Menor prescripciones de antibióticos Menor número de días de absentismo
Thibault et al., 2004 Francia	971 (4-6 meses)	Fórmula con <i>Bifidobacterium breve</i> C50 + <i>Streptococcus thermophilus</i> 065 frente a fórmula estándar	Menor incidencia de diarrea Menor gravedad de los episodios de diarrea
Pedone et al., 2000 Francia	779 (6-24 meses)	<i>L. casei</i> DN-114 001 (3,2 × 10 ⁸ ufc/ml) frente a yogurt tradicional	Menor incidencia de diarrea
Weizman et al., 2005 Israel	210 (4-10 meses)	Fórmula con <i>Bifidobacterium lactis</i> Bb12 o <i>L. reuteri</i> (10 ⁷ ufc/g) o placebo	<i>B. lactis</i> y <i>L. reuteri</i> : menor número de episodios y de más corta duración <i>L. reuteri</i> : menor número de episodios febriles y de tratamiento antibiótico
Saavedra et al., 2004 Estados Unidos	118 (3-24 meses)	Fórmula con <i>Bifidobacterium lactis</i> Bb12 + <i>Streptococcus thermophilus</i> a dosis de 10 ⁷ ufc/g o a 10 ⁶ ufc/g o placebo	Menor frecuencia de tratamiento antibiótico

cólico. El análisis de los datos obtenidos en ensayos clínicos comparando *Lactobacillus reuteri* DSM17938 con placebo en lactantes alimentados con lactancia materna muestra una reducción del tiempo medio de llanto diario a los 21 días en 65,10 minutos/día respecto al control^{11,12}. No obstante, en 2014, Sung et al. publican un estudio con una muestra mayor que los estudios previos pero mucho más heterogénea en cuanto a edad, alimentación y medidas terapéuticas permitidas (Tabla 4) sin constatar diferencias entre el grupo que recibía el probiótico y el que recibía placebo¹³. Esta circunstancia ha avivado el debate sobre la eficacia del tratamiento con *Lactobacillus reuteri* DSM17938 en todos los casos de cólico o solo en un subgrupo y la posibilidad de que diversos factores, potenciales modificadores de la microbiota, como la historia familiar de alergia, el tipo de parto, la alimentación con una fórmula para lactantes o el uso de antiseoretos, puedan interferir. Se han publicado ocho estudios que valoran el papel preventivo en los trastornos funcionales gastrointestinales del lactante apreciando solo tres de ellos una disminución significativa al mes en el tiempo de llanto/día. El primero

emplea *Lactobacillus reuteri* ATCC5573, el segundo una mezcla de *Lactobacillus rhamnosus* LCS-742, *Bifidobacterium longum* ssp. *infantis* M63 y prebióticos y el tercero *Lactobacillus reuteri* DSM17938. Este último además de ser el que mayor muestra abarca, aprecia un efecto más amplio y prolongado ya que la administración de 10⁸ ufc/día durante 90 días se acompaña a los tres meses de una disminución en el tiempo de llanto/día (38 frente a 71 minutos/día; p < 0,01) junto con una reducción en el número de regurgitaciones/día (2,9 frente a 4,6; p < 0,01), y un aumento en el número de deposiciones/día (4,2 frente a 3,6; p < 0,01)¹⁴. Dichas evidencias sin embargo no alcanzan nivel suficiente como para recomendar su indicación de forma sistemática¹⁵.

■ Trastornos funcionales gastrointestinales ligados al dolor abdominal. En este apartado, *Lactobacillus* GG, *Lactobacillus reuteri* DSM17938 y la mezcla VSL#3 son los probióticos más empleados. Un metaanálisis de 23 estudios con 2575 niños y adultos con síndrome de intestino irritable (SII) encuentra que su uso mejora de forma global los síntomas, el meteorismo y la

Tabla 4. Estudios doble ciego controlados con placebo sobre eficacia del *Lactobacillus reuteri* DSM17938 (10⁸ ufc/d) en el tratamiento del cólico del lactante¹¹

	Savino, 2010	Szajewska, 2013	Sung, 2014	Chau, 2015
Empleo de fórmulas con otros probióticos	No	No	33%	No
Dieta materna sin proteínas de leche vaca	Sí	No	No	No
Fórmula hipoalérgica	No	No	15%	No
Uso de inhibidores bomba de protones	No	No	30%	No
Muestra	46	80	167	52
Lactancia materna exclusiva	46	69	68	52
Edad media (semanas)	4,4	4,9	7,4	5,9
Historia familiar de atopía	42%	35%	60%	39%
Cesárea	38%	15%	40%	21%
Llanto (min)/día (Lr/C)				
■ Basal	370/300 n.s.	240/240 n.s.	176/160 n.s.	131/122 n.s.
■ 21 días	35/90 p = 0,022	75/128 p < 0,001	70/88 n.s.	60/102 p = 0,045
N.º respondedores (Lr/C)				
■ 7 días	20/8 p = 0,006	6/0 p = 0,026	-	4/1 n.s.
■ 21 días	24/15 p = 0,036	39/15 p < 0,001	27/29 n.s.	17/6 p = 0,035

C: control; Lr: *Lactobacillus reuteri*; n.s.: no significativo.

flatulencia, comparados con placebo (NNT = 7), si bien la calidad de los estudios se consideró baja. Un segundo metaanálisis en niños muestra mayores tasas de respondedores respecto al placebo en forma de disminución en la intensidad del dolor aunque no en la frecuencia del mismo^{16,17}. Cuando el análisis se centra en las entidades clínicas, solo se aprecia mejoría significativa en pacientes con SII sin encontrar en ninguno de los estudios efecto beneficioso en relación a las características o la frecuencia de las deposiciones ni en niños con otras entidades clínicas como la dispepsia o el dolor abdominal funcional. Por tanto, aunque los probióticos parecen un tratamiento prometedor y razonable en pacientes con trastornos funcionales ligados al dolor abdominal, especialmente el SII, la evidencia que existe en la actualidad en la edad pediátrica es débil^{15,18}.

- **Enfermedad inflamatoria intestinal.** Hay escasas evidencias sobre las que recomendar el uso de probióticos en la colitis ulcerosa en la edad pediátrica. Un único estudio con 29 niños muestra que el empleo de la mezcla VSL#3 junto al tratamiento con salicilatos obtiene en casos de actividad inflamatoria leve mejores tasas de inducción de remisión y mantenimiento al año de seguimiento frente a placebo¹⁹. Más evidencias existen en pacientes adultos²⁰ y actualmente se contempla la posibilidad de tratamiento con probiótico en aquellos casos de colitis ulcerosa leve que muestran intolerancia a los salicilatos²¹. Junto a ello, la reservoritis (una complicación que puede aparecer con el tiempo en pacientes colectomizados) puede beneficiarse del empleo de probióticos. Concretamente la mezcla VSL#3 puede ayudar a prevenir su aparición o la de recaídas tras un primer episodio de reservoritis²¹. Por el contrario, en la enfermedad de Crohn los ensayos clínicos sobre el empleo de probióticos han mostrado resultados dispares, no recomendándose su indicación para el control de esta entidad.
- **Enterocolitis necrotizante.** En el momento actual, los ensayos clínicos van aportando cada vez más evidencias sobre la utilidad y la seguridad de los probióticos en los recién nacidos pretérminos. Los metaanálisis de dichos ensayos muestran que el empleo de algunas

cepas en prematuros menores de 34 semanas y 1500 gramos disminuye la mortalidad y la incidencia de enterocolitis necrotizante establecida alrededor de un 30% siendo la combinación de lactobacilos y bifidobacterias la que ha demostrado ser más eficaz. La suplementación debe indicarse precozmente, en cuando el neonato inicia la nutrición enteral y mantenerse hasta alcanzar una edad gestacional corregida de 36-37 semanas o hasta el alta^{22,23}. Ante estos resultados, la Cochrane Neonatal Review Group apoya un cambio en la práctica clínica mediante el uso sistemático de probióticos en prematuros, excepto en aquellos de muy bajo peso para la edad gestacional (< 1000 g), debido a la falta de datos específicos en este grupo de alto riesgo mientras que el Grupo de Nutrición y Metabolismo Neonatal de la SENe considera que el uso de probióticos debería tenerse en cuenta en el prematuro ≤ 32 semanas de gestación o < 1500 g, incluidos los menores de 1000 g, si bien su uso, en especial en los recién nacidos con menos de 1000 g, debe someterse a una estrecha monitorización^{24,25}.

- **Enfermedades atópicas.** Mucho se ha especulado sobre el papel preventivo que la administración de probióticos durante el embarazo y posteriormente en el lactante pudiera tener en el desarrollo de atopia. Los metaanálisis más recientes parecen coincidir en el nulo efecto que tienen en el asma, la rinoconjuntivitis alérgica y la alergia alimentaria y solo aprecian una reducción en el riesgo de desarrollar eccema^{26,27}. No obstante no existe aún suficiente evidencia de calidad para recomendar rutinariamente su empleo en este apartado, principalmente debido a la heterogeneidad de los diferentes estudios analizados en las cepas empleadas, el modo de administrarlas, y la dosis y duración de la suplementación. Pocos estudios se han focalizado en valorar la posibilidad de que determinadas cepas sean capaces de acelerar el desarrollo del fenómeno de tolerancia oral en niños con alergia a proteínas de leche de vaca (APLV). Concretamente es un efecto no apreciado con el *Bifidobacterium* Bb12 pero que parece sí existir con el empleo de *Lactobacillus* GG. Berni Canani, en 2012, compara la evolución de 55 lactantes diagnosticados APLV (28 reciben una fórmula hidrolizada de caseína y 27 la misma, suplementada con

Lactobacillus GG). Al año, el porcentaje de niños que alcanza la tolerancia oral fue significativamente mayor en los que habían recibido el probiótico frente a los que no, tanto en casos de APLV IgE como no IgE mediada²⁸. El mismo grupo, en una muestra mayor (220 lactantes, 110 reciben fórmula hidrolizada y 110 la misma, suplementada con *Lactobacillus* GG), encuentran resultados similares en términos de adquisición de tolerancia a los 12, 24 y 36 meses²⁹.

PRODUCTOS

En la actualidad existen numerosos productos comercializados con probióticos que varían enormemente en su composición y comercialización. La calidad del producto final depende de tres apartados:

- El uso de la nomenclatura actual para identificar el género, la especie y la cepa de todos los organismos incluidos en el producto que facilite el uso racional primando obtener efectos cepa-específicos.
- El mantenimiento de la viabilidad (expresado por las unidades formadoras de colonias [ufc]) hasta el final de la vida útil del producto que igualmente permita obtener efectos dosis-dependiente. Se considera que la viabilidad depende por una parte del formato en el que se vayan a administrar las cepas (por ejemplo, la vida útil de los productos lácteos probióticos refrigerados es notablemente más corta que la de los productos liofilizados que se venden con una presentación medicamentosa), por otra de diversos parámetros que juegan un papel importante en la estabilidad del producto (tales como oxígeno, humedad, temperatura, etc.) y por último de la matriz con la que se vehiculan (microencapsulación, recubrimientos). La encapsulación como medio de protección de bacterias probióticas es una técnica cuyo uso industrial está aumentando ya que permite que el centro activo (probiótico) esté separado del medio mediante una fina película protectora. Este aislamiento se mantiene hasta que el probiótico es liberado en el momento deseado (intestino). Los estudios de encapsulación de probióticos se han realizado con proteínas de suero lácteo o con

carbohidratos de estructura compleja, como alginatos, pectina, celulosa y goma arábiga, entre otros, circunstancia que debe tenerse en cuenta especialmente en pacientes con alergias alimentarias.

- En general, las empresas responsables que los elaboran suelen recurrir a la sobredosificación inicial del probiótico, de tal manera que se conserve la dosis eficaz al final de su vida útil.
- El control sobre la presencia de microorganismos contaminantes que pueden invalidar los resultados clínicos y tener efectos adversos graves al actuar en ocasiones como patógenos.

Por tanto, es importante subrayar la necesidad de un control de calidad y seguridad en los productos comercializados que nos asegure por un lado que el producto final realmente contiene las cepas adecuadas, en número y condiciones de viabilidad correctas y por otro que no presenta riesgos de contaminación ya sea por otros organismos o por alérgenos no deseables³⁰.

EFFECTOS ADVERSOS

La administración de probióticos en individuos sanos se ha demostrado con el transcurso de los años como segura, siendo un reflejo de ello el escaso número de complicaciones publicadas relacionadas con su uso en la población general. No obstante, en los últimos años su aplicación se ha focalizado en el tratamiento de un amplio abanico de patologías, algunas de ellas relacionadas con factores implicados en un mayor riesgo para desarrollar complicaciones.

Se estima que el riesgo de desarrollar bacteriemia por lactobacilos ingeridos es inferior a uno por un millón de consumidores y los factores de riesgo asociados son la existencia de inmunosupresión, de comorbilidades subyacentes graves o de hospitalizaciones, tratamiento antibiótico o intervenciones quirúrgicas previas (especialmente en pacientes con síndrome de intestino corto). El riesgo de desarrollar fungemia por *Saccharomyces boulardii* se estima en uno por 5,6 millones de consumidores y los grupos de

riesgo serían aquellos pacientes críticamente enfermos o altamente inmunocomprometidos o aquellos portadores de catéteres venosos centrales. La manipulación del producto sin las adecuadas medidas cerca del enfermo aumenta el riesgo de colonización de catéteres venosos centrales. Por todo ello se deben extremar las precauciones antes de decidir su utilización en estos grupos de riesgo y en el caso de personas con compromiso inmunitario o enfermedad de base grave es mejor restringir su uso a las cepas e indicaciones que tienen eficacia comprobada³⁰.

La evaluación de seguridad de un probiótico debe tener en cuenta los excipientes o componentes empleados como matriz de encapsulación en la formulación de los productos finales. En este sentido, los productos probióticos deben respetar la normativa vigente relativa a la declaración de alérgenos en el etiquetado. Martín-Muñoz *et al.* en 2012 revisan los contenidos de trazas de proteínas de leche de vaca y huevo en diferentes productos comercializados con probióticos (7 suplementos dietéticos y 4 preparados farmacéuticos) encontrando contaminación y trazas de huevo en tres y de proteínas de leche de vaca en 10, con valores de hasta 2,5 mg/kg en tres de ellos y algunos sin clara advertencia en el etiquetado de su existencia. Dado que las alergias a las proteínas de leche de vaca y al huevo son dos de las alergias alimentarias más comunes, el uso de probióticos en estos pacientes debe limitarse a los productos que no contienen alérgenos alimentarios y dicha circunstancia queda reflejada claramente en el etiquetado^{31,32}.

BIBLIOGRAFÍA

- 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.
- Guarner F, Sanders ME, Eliakim R, Fedorak R, Gangl A, Garisch J, *et al.* World Gastroenterology Organisation Global Guidelines. Probiotics and prebiotics. 2017. [Fecha de acceso 31 oct 2017]. Disponible en <http://www.worldgastroenterology.org/guidelines/global-guidelines/probiotics-and-prebiotics>
- Guarino A, Ashkenazi S, Gendrel D, Lo Vecchio A, Shamir R, Szajewska H. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition/European Society for Pediatric Infectious Diseases evidence-based guidelines for the management of acute gastroenteritis in children in Europe: update 2014. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014;59:132-52.
- Thomas DW, Greer FR; American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition; American Academy of Pediatrics Section on Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. Probiotics and prebiotics in pediatrics. *Pediatrics.* 2010;126:1217-31.
- Szajewska H, Berni Canani R, Guarino A, Hojsak I, Indrio F, Kolacek S, *et al.* Probiotics for the prevention of antibiotic-associated diarrhea in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2016;62(3):495-506.
- Szajewska H, Wanke M, Patro B. Meta-analysis: the effects of *Lactobacillus rhamnosus* GG supplementation for the prevention of healthcare-associated diarrhoea in children. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;34:1079-87.
- Szajewska H, Setty M, Mrukowicz J, Guandalini S. Probiotics in gastrointestinal diseases in children: hard and not-so-hard evidence of efficacy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2006;42:454-75.
- McFarland LV, Huang Y, Wang L, Malfertheiner P. Systematic review and meta-analysis: Multi-strain probiotics as adjunct therapy for *Helicobacter pylori* eradication and prevention of adverse events. *United European Gastroenterol J.* 2016;4(4):546-61.
- Lu M, Yu S, Deng J, Yan Q, Yang C, Xia G, *et al.* Efficacy of Probiotic Supplementation Therapy for *Helicobacter pylori* Eradication: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *PLoS One.* 2016;11(10):e0163743.

10. Lau CSM, Ward A, Chamberlain RS. Probiotics improve the efficacy of standard triple therapy in the eradication of *Helicobacter pylori*: a meta-analysis. *Infect Drug Resist.* 2016;7(9):275-89.
11. Sung V, Collett S, de Gooyer T, Hiscock H, Tang M, Wake M. Probiotics to prevent or treat excessive infant crying: systematic review and meta-analysis. *JAMA Pediatr.* 2013;167:1150-7.
12. Urbanska M, Szajewska H. The efficacy of *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 in infants and children: a review of the current evidence. *Eur J Pediatr.* 2014;173:1327-37.
13. Sung V, Hiscock H, Tang MLK, Mensah FK, Nation ML, Satzke C, et al. Treating infant colic with the probiotic *Lactobacillus reuteri*: double blind, placebo controlled randomised trial. *BMJ.* 2014;1:348: g2107.
14. Indrio F, Di Mauro A, Riezzo G, Civardi E, Intini C, Corvaglia L, et al. Prophylactic use of a probiotic in the prevention of colic, regurgitation, and functional constipation: a randomized clinical trial. *JAMA Pediatr.* 2014;168(3):228-33.
15. Francavilla R, Cristofori F, Indrio F. Indications and Recommendations by Societies and Institutions for the Use of Probiotics and Prebiotics in Paediatric Functional Intestinal Disorders. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2016;63 Suppl 1:S36-7.
16. Horvath A, Dziechciarz D, Szajewska H. Meta-analysis: *Lactobacillus rhamnosus* GG for abdominal pain-related functional gastrointestinal disorders in childhood. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;33:1302-10.
17. Korterink JJ, Ockeloen L, Benninga MA, Tabbers MM, Hilbink M, Deckers-Kocken JM. Probiotics for childhood functional gastrointestinal disorders: a systematic review and meta-analysis. *Acta Paediatr.* 2014;103: 365-72.
18. Rutten JM, Korterink JJ, Venmans LM, Benninga MA, Tabbers MM. Nonpharmacologic treatment of functional abdominal pain disorders: a systematic review. *Pediatrics.* 2015;135:522-35.
19. Miele E, Pascarella F, Giannetti E, Quaglietta L, Baldassano RN, Staiano A. Effect of a probiotic preparation (VSL#3) on induction and maintenance of remission in children with ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol.* 2009;104(2):437-43.
20. Mardini HE, Grigorian AY. Probiotic Mix VSL#3 is effective adjunctive therapy for mild to moderately active ulcerative colitis: a meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis* 2014;20:1562-7.
21. Turner D, Levine A, Escher JC, Griffiths AM, Russell RK, Dignass A, et al. Management of pediatric ulcerative colitis: joint ECCO and ESPGHAN evidence-based consensus guidelines. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012;55(3):340-61.
22. Deshpande GC, Rao SC, Keil AD, Patole SK. Evidence-based guidelines for use of probiotics in preterm neonates. *BMC Med.* 2011;9:92.
23. Al-Hosni M, Duenas M, Hawk M, Stewart LA, Borghese RA, Cahoon M, et al. Probiotics-supplemented feeding in extremely low-birth-weight infants. *J Perinatol.* 2012;32:253-9.
24. AlFaleh K, Anabrees J. Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Apr 10;(4):CD005496.
25. Narbona E, Uberos J, Armada MI, Couce ML, Rodríguez G, Saenz de Pipaone M. Grupo de Nutrición y Metabolismo Neonatal, Sociedad Española de Neonatología: recomendaciones y evidencias para la suplementación dietética con probióticos en recién nacidos de muy bajo peso al nacer. *An Pediatr (Barc).* 2014;81(6):397.e1-8.
26. Zuccotti G, Meneghin F, Aceti A, Barone G, Callegari ML, Di Mauro A, et al. Probiotics for prevention of atopic diseases in infants: systematic review and meta-analysis. *Allergy.* 2015;70:1356-71.
27. Cuello CA, Brozek JL, Fiocchi A, Pawankar R, Yepes Nuñez JJ, Terracciano L, et al. Probiotics for the

- prevention of allergy: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;136(4):952-61.
28. Berni Canani R, Nocerino R, Terrin G, Corruzzo A, Cosenza L, Leone L, et al. Effect of *Lactobacillus* GG on tolerance acquisition in infants with cow's milk allergy: a randomized trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;129(2):580-2.
29. Berni Canani R, Di Costanzo M, Bedogni G, Amoroso A, Cosenza L, Di Scala C, et al. Extensively hydrolyzed casein formula containing *Lactobacillus rhamnosus* GG reduces the occurrence of other allergic manifestations in children with cow's milk allergy: 3-year randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;139(6):1906-1913.e4.
30. Espín Jaime B. Seguridad y administración de probióticos. En: Argüelles Martín F, ed. *Probióticos y Lactobacillus reuteri protectis* (DSM17938). Madrid: Ergon 2014. p. 43-57.
31. Bruni MF, Placentini GL, Peroni DG, Bodini A, Fasoli E, Boner AL. Cow's milk allergic children can present sensitization to probiotics. *Acta Paediatr.* 2009; 98:321-7.
32. Martín-Muñoz MF, Fortuni M, Caminoa M, Belver T, Quirce S, Caballero T. Anaphylactic reaction to probiotics. Cow's milk and hen's egg allergens in probiotic compounds. *Pediatr Allergy Immunol.* 2012;23: 778-84.