



# PROBIÓTICOS PARA LA PREVENCIÓN DE LA DIARREA ASOCIADA CON ANTIBIÓTICOS EN NIÑOS

BRADLEY C JOHNSTON, JOSHUA Z GOLDENBERG, PER O VANDVIK, XIN SUN, GORDON H GUYATT

Cómo citar la revisión: Johnston B, Goldenberg J, Vandvik P, Sun X, Guyatt G.

Probióticos para la prevención de la diarrea asociada con antibióticos en niños (Revisión Cochrane traducida). Cochrane Database of Systematic Reviews 2011 Issue 11. Art. No.: CD004827. DOI: 10.1002/14651858.CD004827

## RESUMEN

### Antecedentes

Los antibióticos alteran el equilibrio microbiano dentro del tracto gastrointestinal. Los probióticos pueden prevenir la diarrea asociada con antibióticos (DAA) mediante la restauración de la microflora intestinal. Los antibióticos se recetan a menudo en niños y la DAA es frecuente en esta población.

### Objetivo

Los objetivos primarios fueron evaluar la eficacia y la seguridad de los probióticos (cualquier cepa o dosis especificada) utilizados para la prevención de la DAA en niños.

### Estrategia de búsqueda

Se realizaron búsquedas en MEDLINE, EMBASE, CENTRAL, CINAHL, AMED y en la *Web of Science* (inicio hasta mayo 2010), junto con registros especializados, incluidos el Grupo de revisión Cochrane de Enfermedad Inflamatoria Intestinal y Trastornos Funcionales del Intestino (*Cochrane Inflammatory Bowel Disease and Functional Bowel Disorders Review Group [Cochrane IBD/FBD review group]*), en CISCOM (*Centralized Information Service for Complementary Medicine*), NHS Evidence, en la *International Bibliographic Information on Dietary Supplements*, así como en registros de ensayos. Se enviaron cartas a los autores

de los ensayos incluidos, las compañías nutra/farmacéuticas y los expertos en el campo en busca de información adicional sobre ensayos no publicados o en curso. También se realizaron búsquedas en resúmenes de congresos, resúmenes de disertaciones y listas de referencias de los artículos incluidos y pertinentes.

### Criterios de selección

Se consideraron para la inclusión los ensayos controlados aleatorios paralelos en niños (0 a 18 años) que recibieron antibióticos, que compararan los probióticos con placebo, profilaxis alternativa activa, o ningún tratamiento y midieran la incidencia de diarrea secundaria al uso de antibióticos.

### Obtención y análisis de los datos

La selección de estudios, la extracción de datos así como la evaluación de la calidad metodológica mediante el uso del instrumento del riesgo de sesgo fueron realizadas de forma independiente y en duplicado por dos autores. Se combinaron los datos dicotómicos (incidencia de diarrea, eventos adversos) mediante el riesgo relativo agrupado y la diferencia de riesgos (eventos adversos), y los datos continuos (duración media de la diarrea, frecuencia media de las deposiciones

diarias) como diferencias de medias ponderadas, junto con sus intervalos de confianza del 95% correspondientes. Para los resultados agrupados globales sobre la incidencia de diarrea, los análisis de sensibilidad incluyeron análisis de casos disponibles versus análisis altamente convincentes, y modelos de efectos aleatorios versus de efectos fijos. Para explorar las explicaciones posibles de la heterogeneidad, se realizaron análisis de subgrupos *a priori* en la cepa del probiótico, la dosis, la definición de diarrea asociada con antibióticos, el agente antibiótico así como el riesgo de sesgo.

## Resultados Principales

Dieciséis estudios (3432 participantes) cumplieron los criterios de inclusión. Estos ensayos incluían tratamiento con *Bacillus spp.*, *Bifidobacterium spp.*, *Lactobacilli spp.*, *Lactococcus spp.*, *Leuconostoc cremoris*, *Saccharomyces spp.*, o *Streptococcus spp.*, solo o en combinación. Nueve estudios usaron un agente probiótico de cepa única, cuatro combinaron dos cepas de probióticos, uno combinó tres cepas de probióticos, un producto incluyó diez agentes probióticos, y un estudio incluyó dos brazos de probiótico que usaron tres y dos cepas respectivamente. Se determinó que el riesgo de sesgo fue alto en ocho estudios y bajo en ocho estudios. Los resultados de los casos disponibles (los pacientes que no finalizaron los estudios no se incluyeron en el análisis) de 15/16 ensayos que informaron sobre la incidencia de diarrea muestran un beneficio preciso y grande de los probióticos en comparación con el control activo, placebo o ningún tratamiento. La incidencia de DAA en el grupo de probióticos fue del 9% en comparación con un 18% en el grupo de control (2874 participantes; CR 0,52; IC del 95%: 0,38 a 0,72;  $I^2=56\%$ ). Este beneficio no fue estadísticamente significativo en un análisis de sensibilidad altamente convincente (el 60% de los niños perdidos durante el seguimiento en el grupo de probióticos y el 20% de los perdidos durante el seguimiento en el grupo de control presentaron diarrea). La incidencia de DAA en el grupo de probióticos fue del 16% en comparación con el 18% en el grupo de control (3392 participantes; CR 0,81; IC del 95%: 0,63 a 1,04;  $I^2=59\%$ ). Un análisis de subgrupos de casos disponibles *a priori* que exploró la heterogeneidad indicó que la dosis alta ( $\geq 5\,000\,000\,000$  UFC/día) es más efectiva que la dosis baja de probióticos ( $< 5\,000\,000\,000$  UFC/día), valor de  $p$  de interacción = 0,010. Para los estudios de dosis alta la incidencia de DAA en el grupo de probióticos fue del 8% en comparación con el 22% en el grupo de control (1474 participantes; CR 0,40; IC del 95%: 0,29 a 0,55). Para los estudios de dosis baja la incidencia de DAA en el grupo de probióticos fue del 8% en comparación con el 11% en el grupo de control (1382 participantes; CR 0,80; IC del 95%: 0,53 a 1,21). Un análisis de subgrupos por intención de tratar altamente convincente fue levemente significativo para los probióticos en dosis alta.

Para los estudios de dosis alta la incidencia de DAA en el grupo de probióticos fue del 17% en comparación con el 22% en el grupo de control (1776 participantes; CR 0,72; IC del 95%: 0,53 a 0,99;  $I^2=58\%$ ). Ninguno de los 11 ensayos ( $n = 1583$ ) que informó sobre los eventos adversos documentó algún evento adverso grave. El metanálisis excluyó todas excepto una diferencia no significativa sumamente pequeña en los eventos adversos entre el tratamiento y el control (DR 0,00; IC del 95%: -0,01 a -0,02).

## Conclusiones de los autores

A pesar de la heterogeneidad en la cepa del probiótico, la dosis y la duración, así como en la calidad de los estudios, las pruebas generales sugieren un efecto protector de los probióticos en cuanto a la prevención de la DAA. Al utilizar 11 criterios para evaluar la credibilidad del análisis de subgrupos de la dosis de probióticos, los resultados indican que el efecto del subgrupo basado en la dosis ( $\geq 5\,000\,000\,000$  UFC/día) fue creíble. Basado en los probióticos en dosis alta, el número necesario a tratar (NNT) para prevenir un caso de diarrea es de siete (NNT 7; IC del 95%: 6 a 10). Sin embargo, un análisis de GRADE indicó que la calidad general de las pruebas para la variable principal de evaluación (incidencia de diarrea) fue baja debido a cuestiones relacionadas con el riesgo de sesgo (debido a la tasa alta de pérdidas durante el seguimiento) y la imprecisión (datos dispersos, 225 eventos). El beneficio de los probióticos en dosis alta (*Lactobacillus rhamnosus* o *Saccharomyces boulardii*) debe confirmarse mediante un ensayo aleatorio amplio y bien diseñado. También se necesitan ensayos más refinados que prueben probióticos de cepas específicas y evalúen la eficacia (p.ej. incidencia y duración de la diarrea) y la seguridad de los probióticos con pérdidas limitadas durante el seguimiento. Es prematuro establecer conclusiones acerca de la eficacia y la seguridad de otros agentes probióticos para la DAA en los niños. Los ensayos futuros se beneficiarían a partir de resultados estándar y válidos para medir la DAA.

## RESUMEN EN TÉRMINOS SENCILLOS

### Probióticos para la prevención de la diarrea asociada con antibióticos (DAA) en niños

La diarrea asociada con antibióticos (DAA) ocurre cuando los antibióticos perturban el equilibrio natural de las bacterias “buenas” y “malas” en el tracto intestinal y causan una multiplicación de las bacterias perjudiciales más allá de las cifras normales. Los síntomas de la DAA incluyen evacuaciones intestinales acuosas frecuentes y dolor abdominal en forma de calambre. Los probióticos se encuentran en los suplementos dietéticos o los yogures y contienen bacterias o levaduras potencialmente beneficiosas. Los probióticos pueden restaurar el equilibrio natural de las bacterias en el tracto intestinal. Se examinaron 16 estudios y se proporcionaron las mejores pruebas disponibles. Los estudios realizaron

pruebas en 3432 niños (entre 2 semanas y 17 años de edad) que recibieron probióticos coadministrados con antibióticos para prevenir la DAA. Los participantes recibieron probióticos (*Lactobacilli spp.*, *Bifidobacterium spp.*, *Streptococcus spp.*, o *Saccharomyces boulardii* solos o en combinación), placebo (pastillas que no incluían probióticos), otros tratamientos para prevenir la DAA (es decir, diosmectita o leche de fórmula) o ningún tratamiento. Los estudios se realizaron a corto plazo, y la duración varió de diez días a tres meses. Los análisis demostraron que los probióticos pueden ser efectivos para prevenir la DAA. Los probióticos generalmente fueron bien tolerados, y ocurrieron efectos secundarios menores con poca frecuencia, sin diferencias significativas entre los grupos de probióticos y de control. Los efectos secundarios informados en los estudios incluyen erupción, náuseas, gases, flatulencias, vómitos, aumento de la flema, dolor torácico, estreñimiento, trastorno del gusto y poco apetito. Los datos actuales indican que el *Lactobacillus rhamnosus* y el *Saccharomyces boulardii* en una dosificación alta de 5 a 40 000 000 000 UFC/día pueden prevenir la aparición de DAA, sin efectos secundarios graves documentados en los niños sanos. Este beneficio de los probióticos en dosis alta debe confirmarse mediante un estudio aleatorio amplio y bien diseñado. No es posible establecer conclusiones acerca de la efectividad y la seguridad de otros agentes probióticos para la DAA en los niños. También se necesitan estudios más refinados que evalúen los probióticos de cepas específicas e informen tanto la efectividad (p.ej. incidencia y duración de la diarrea) como la seguridad de los probióticos.