

Probióticos: ya no sólo para el tratamiento

Los probióticos, microorganismos que pueden tener efectos positivos sobre la salud cuando son ingeridos, están siendo cada vez más estudiados y utilizados en los seres humanos. Hasta ahora, han resultado particularmente prometedores en el tratamiento de la diarrea infecciosa aguda y en la prevención de la diarrea asociada con antibióticos, asociaciones que se han estudiado ampliamente y que han sido objeto de revisiones sistemáticas¹⁻⁴. Otras enfermedades potencialmente tratables con probióticos son la diarrea crónica⁵, la enfermedad inflamatoria intestinal⁶, el síndrome del intestino irritable⁷ y la alergia alimentaria⁸. Las enfermedades potencialmente prevenibles varían desde la diarrea del viajero⁹ y la enterocolitis necrosante¹⁰, hasta las infecciones urogenitales¹¹, las enfermedades atópicas¹² y la caries dental¹³. Vanderhoof y otros expertos en este campo proponen futuras aplicaciones en la fibrosis quística, la artritis reumatoide y el cáncer¹⁴.

El estudio presentado por Weizman et al en este número de PEDIATRICS¹⁵ se refiere a un grupo de ensayos controlados aleatorizados que han estudiado los probióticos como prevención de enfermedades infecciosas agudas en lactantes y niños sanos¹⁶⁻²⁰. Este estudio pretende investigar si el denominado “alimento funcional”, la fórmula infantil que contiene *Bifidobacterium lactis* o *Lactobacillus reuteri*, puede disminuir el riesgo de diarrea, los síntomas respiratorios, la fiebre y otros “parámetros de morbilidad”, cuando se compara con una fórmula placebo. Esto representa un futuro escenario del mundo real plausible: los lactantes que acuden a la guardería, que pueden tener un mayor riesgo de estas enfermedades, podrían recibir una profilaxis regular en forma de fórmula probiótica. Los autores refieren un descenso en el número de episodios y en el número de días de diarrea y de fiebre en el grupo con probióticos cuando se compara con el grupo con placebo. Por ejemplo, los sujetos en los grupos con placebo, *B. lactis* y *L. reuteri* presentan un promedio de 0,59, 0,37 y 0,15 días con diarrea (presumiblemente por niño durante el período de estudio de 12 semanas), respectivamente. Este hallazgo resulta interesante, aunque el análisis que se presenta no apoya la afirmación de los autores de que los lactantes que reciben las fórmulas probióticas tienen realmente “episodios más cortos” de diarrea, porque los “días sin diarrea” de cualquier sujeto pueden representar los días acumulados durante múltiples episodios de diarrea. En cualquier caso, los propios tamaños del efecto son bastante pequeños: fracciones de un día y fracciones de un episodio de diarrea o de fiebre durante el período de estudio de 12 semanas. Los autores concluyen que optimizar la pauta probiótica preventiva sobre la base de estu-

dios futuros podría mejorar los tamaños del efecto. Sin embargo, parece comprensible que no se observen grandes reducciones de la enfermedad en un ensayo de prevención en una población de lactantes sanos. Incluso con un conocimiento preciso de la dosificación y la duración, la práctica en el mundo real de la administración de probióticos y su cumplimiento también limitan el tamaño del efecto en la práctica clínica real.

¿Podemos quitarle valor al estudio de los probióticos preventivos de Weizman et al? En éste se demuestra que estas determinadas fórmulas probióticas podrían beneficiar a lactantes que asisten a guarderías o a lactantes que no toman lactancia materna. Se puede considerar que estos dos grupos tienen un mayor riesgo de enfermedades respiratorias y diarreicas. No está claro si otros grupos de niños podrían beneficiarse de una forma similar, como aquellos que no asisten a la guardería o los que se alimentan con lactancia materna. ¿Podría la fórmula probiótica aportar, de hecho, la protección que proporciona la leche materna? Además, estos resultados podrían aplicarse sólo a los agentes probióticos concretos estudiados y al rango de dosificación utilizado. Este estudio se ha llevado a cabo en Israel y los microorganismos que se encuentran en los sujetos con diarrea son representativos de los microorganismos que causan diarrea en Estados Unidos²¹, por lo que presumiblemente aquí las interacciones entre los probióticos y los microorganismos serían similares.

Si los probióticos se siguen mostrando como una potencial terapia preventiva, se plantean varias preguntas que son diferentes de las que afectan a los probióticos empleados como tratamiento. Primero, cuando los probióticos se administran de forma profiláctica durante largos períodos, ¿son seguros? En ensayos controlados de los probióticos como terapia a corto plazo, no ha habido efectos secundarios con mayor frecuencia con los probióticos que con el placebo²². Los estudios de prevención a largo plazo han demostrado la seguridad de los probióticos cuando se han empleado durante varios meses en lactantes²³ y cuando se han utilizado durante varios años en la población general que consume productos derivados lácteos que contienen probióticos y se ha buscado en ella la presencia de bacteriemia causada por las bacterias probióticas²⁴. Sin embargo, antes de que los probióticos se conviertan en una parte habitual de la promoción de la salud y de la composición de los alimentos, se necesitan más datos de seguridad longitudinales, especialmente en niños y en personas con enfermedades de base. También se puede especular sobre los efectos secundarios a largo plazo. Por ejemplo, ¿la fórmula probiótica que evita infecciones leves en lactantes

y niños produciría pequeños cambios en el riesgo de enfermar posteriormente en la infancia debido a las desregulaciones de la inmunidad que describe la “hipótesis higienista” en los niños con menos infecciones adquiridas en la comunidad?

Surge una segunda cuestión, como se ha comentado antes en relación con el estudio de Weizman et al: ¿en qué poblaciones será eficaz la prevención de los probióticos? Es muy posible que los probióticos prevengan la enfermedad mejor en unos grupos que en otros, y no necesariamente en los grupos en los que el tratamiento con probióticos funciona mejor. Por ejemplo, recién nacidos prematuros, lactantes, niños y adultos pueden tener respuestas notablemente diferentes. Con los tamaños del efecto más pequeños previstos en los ensayos preventivos, se necesitan grandes estudios para responder a estas cuestiones. Otro aspecto que se resuelve mejor con ensayos aleatorizados amplios es el de la dosis. Aunque la dosis para el tratamiento de una enfermedad con un agente probiótico concreto puede ser conocida, la necesaria para la prevención de la misma enfermedad puede ser menor o mayor, del orden de 10 veces, 100 veces o más, en términos de unidades formadoras de colonias. Parece que, al menos en la diarrea infecciosa aguda, dosis de probióticos más elevadas administradas en tandas cortas son más efectivas que dosis más bajas y son igualmente seguras². También deben estudiarse las relaciones dosis-efecto y dosis-seguridad en los probióticos preventivos administrados a largo plazo.

¿Qué probiótico funciona mejor? Igual que en el tratamiento con probióticos, en la prevención, una gran parte de su eficacia puede deberse a su género, especie y cepa. No todas las bacterias ácidas lácticas tienen efectos probióticos²⁵. Como Weizman et al sugieren en su comparación detallada de 2 probióticos y placebo, diferentes probióticos pueden suponer grados diferentes de beneficio para diversas enfermedades. También es posible, en el complejo entorno del intestino humano, que un “cóctel” probiótico de múltiples cepas sea más eficaz que un agente probiótico único²⁶. Como en la investigación del tratamiento con probióticos, los estudios de prevención con probióticos se centrarán probablemente en la enfermedad diarreica y en estos trabajos también hay que resolver las inconsistencias en la definición de diarrea.

Otro campo crucial de la ciencia, si los probióticos tienen que tener un impacto clínico en el futuro, es el estudio de los mecanismos por los cuales mejoran la salud intestinal y general. Abundan las teorías y se han revisado por Isolauri et al²⁷: se relacionan con la inmunomodulación, la producción de mucina, la regulación negativa de las respuestas inflamatorias, la secreción de sustancias microbianas, la regulación de la permeabilidad intestinal, la inhibición de la adherencia mucosa de los microorganismos, la estimulación de la producción de inmunoglobulina A y muchas otras acciones propuestas de los probióticos. La investigación debe avanzar tanto *in vitro* como en el área clínica, de forma que el conocimiento sobre las vías de ecuación de los probióticos en los seres humanos puedan informar mejor su investigación y su uso en situaciones clínicas.

Las terapias probióticas, comentadas en un principio en el contexto de la medicina “complementaria” o “alternativa”, están entrando en la corriente terapéutica de

la patología pediátrica. El Academy’s Subcommittee on Acute Gastroenteritis debe animarse a incluir los probióticos (*Lactobacillus* GG, por ejemplo) como una recomendación de sus parámetros prácticos²⁸ a la luz de la evidencia actual que sustenta el empleo de los probióticos en esta indicación. Aunque el tratamiento de la gastroenteritis bacteriana y el tratamiento de los niños con gastroenteritis moderada o grave no está justificado de forma concluyente por los estudios^{29,31}, existe una fuerte evidencia para el tratamiento de los niños con gastroenteritis de origen viral, el tratamiento con *Lactobacillus* GG y el tratamiento de los niños con una enfermedad diarreica leve^{29,32,33}.

Con el aumento del interés en la investigación de los probióticos como prevención y la publicación de estudios con resultados positivos, parece que los probióticos podrían llegar a desempeñar un papel importante en el control de muchas enfermedades infantiles frecuentes que tienen un impacto socioeconómico. La diarrea infecciosa aguda, por ejemplo, es una enfermedad para la que no existe un tratamiento definitivo, para cuyo microorganismo más frecuente (rotavirus) no existe una vacuna aprobada actualmente y para la que un probiótico profiláctico puede ser seguro y eficaz. En los estudios de probióticos como prevención pueden esperarse tamaños de efecto pequeños. En consecuencia, no sólo son importantes grandes ensayos controlados aleatorizados, sino que también es crucial llevar a cabo meticulosos estudios de rentabilidad, antes de aceptar a los probióticos como de rutina en la promoción de la salud o de añadirlos a los alimentos que tomamos. Por supuesto, no todos los probióticos disponibles al público se han estudiado rigurosamente. Mientras la Food and Drug Administration tenga jurisdicción sobre muchos productos probióticos como suplementos dietéticos y no les permita reivindicar sus beneficios para la salud³⁴, el apoyo a la verificación de los contenidos y un etiquetado cuidadoso deben ser una prioridad. Sin embargo, las enormes posibilidades de los probióticos, no sólo para tratar sino también para prevenir enfermedades, sólo están empezando a desvelarse.

CORNELIUS W VAN NIEL.
Sea Mar Community Health Centers. Pediatrics.

MICHAEL J. RIVKIN, MD
Departments of Neurology, Psychiatry, and Radiology.
Developmental Neuroimaging Laboratory. Children’s Hospital.
Boston.

BIBLIOGRAFÍA

1. Szajewska H, Mrukowicz JZ. Probiotics in the treatment and prevention of acute infectious diarrhea in infants and children: a systematic review of published randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2001;33 Suppl 1:17-25
2. Van Niel CW, Feudtner C, Garrison MM, Christakis DA. *Lactobacillus* therapy for acute infectious diarrhea in children: a meta-analysis. *Pediatrics.* 2002;109:678-84.
3. Cremonini F, Di Caro S, Nista EC, et al. Meta-analysis: the effect of probiotic administration on antibiotic-associated diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther.* 2002;16:1461-7.
4. D’Souza AL, Rajkumar C, Cooke J, Bulpitt CJ. Probiotics in prevention of antibiotic associated diarrhoea: meta-analysis. *BMJ.* 2002;324:1361.

5. Xiao SD, Zhang de Z, Lu H, et al. Multicenter, randomized, controlled trial of heat-killed *Lactobacillus acidophilus* LB in patients with chronic diarrhea. *Adv Ther.* 2003;20:253-60.
6. Schultz M, Timmer A, Herfarth HH, Sartor RB, Vanderhoof JA, Rath HC. *Lactobacillus* GG in inducing and maintaining remission of Crohn's disease. *BMC Gastroenterol.* 2004;4:5.
7. Saggiaro A. Probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome. *J Clin Gastroenterol.* 2004;38:S104-6.
8. Majamaa H, Isolauri E. Probiotics: a novel approach in the management of food allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 1997;99:179-85.
9. Hilton E, Kolakowski P, Singer C, Smith M. Efficacy of *Lactobacillus* GG as a Diarrheal Preventive in Travelers. *J Travel Med.* 1997;4:41-3.
10. Dani C, Biadaoli R, Bertini G, Martelli E, Rubaltelli FF. Probiotics feeding in prevention of urinary tract infection, bacterial sepsis and necrotizing enterocolitis in preterm infants. A prospective double-blind study. *Biol Neonate.* 2002;82:103-8.
11. Cadieux P, Burton J, Gardiner G, et al. *Lactobacillus* strains and vaginal ecology. *Jama.* 2002;287:1940-1.
12. Kalliomaki M, Salminen S, Arvilommi H, Kero P, Koskinen P, Isolauri E. Probiotics in primary prevention of atopic disease: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2001;357:1076-9.
13. Nase L, Hatakka K, Savilahti E, et al. Effect of long-term consumption of a probiotic bacterium. *Lactobacillus rhamnosus* GG, in milk on dental caries and caries risk in children. *Caries Res.* 2001;35:412-20.
14. Vanderhoof JA. Probiotics: future directions. *Am J Clin Nutr.* 2001;73:1152S-5S.
15. Weizman Z, Asli G, Alsheikh A. Effect of a probiotic infant formula on infections in child care centers. comparison of two probiotics agents. *Pediatrics.* 2005;115:x-x-
16. Rio ME, Zago Beatriz L, Garcia H, Winter L. [The nutritional status change the effectiveness of a dietary supplement of lactic bacteria on the emerging of respiratory tract diseases in children]. *Arch Latinoam Nutr.* 2002;52:29-34.
17. Hatakka K, Savilahti E, Ponka A, et al. Effect of long term consumption of probiotic milk on infections in children attending day care centres: double blind, randomised trial. *BMJ.* 2001;322:1327.
18. Pedone CA, Arnaud CC, Postaire ER, Bouley CF, Reinert P. Multicentric study of the effect of milk fermented by *Lactobacillus casei* on the incidence of diarrhoea. *Int J Clin Pract.* 2000;54:568-71.
19. Collet JP, Ducruet T, Kramer MS, et al. Stimulation of nonspecific immunity to reduce the risk of recurrent infections in children attending day-care centers. The Epicreche Research Group. *Pediatr Infect Dis J.* 1993;12:648-52.
20. Ribeiro H, Vanderhoof JA. Reduction of diarrheal illness following administration of *Lactobacillus plantarum* 299v in a daycare facility. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1998;26:651.
21. Blacklow NR, Greenberg HB. Viral gastroenteritis. *N Engl J Med.* 1991;325:252-64.
22. Naidu AS, Bidlack WR, Clemens RA. Probiotic spectra of lactic acid bacteria (LAB). *Crit Rev Food Sci Nutr.* 1999;39:13-126.
23. Saavedra JM, Abi-Hanna A, Moore N, Yolken RH. Long-term consumption of infant formulas containing live probiotic bacteria: tolerance and safety. *Am J Clin Nutr.* 2004;79:261-7.
24. Salminen MK, Tynkkynen S, Rautelin H, et al. *Lactobacillus* bacteremia during a rapid increase in probiotic use of *Lactobacillus rhamnosus* GG in Finland. *Clin Infect Dis.* 2002;35:1155-60.
25. Vanderhoof JA. Probiotics and intestinal inflammatory disorders in infants and children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2000;30 Suppl 2:34-8.
26. Saavedra JM. Clinical applications of probiotic agents. *Am J Clin Nutr.* 2001;73:1147S-51S.
27. Isolauri E, Sutas Y, Kankaanpää P, Arvilommi H, Salminen S. Probiotics: effects on immunity. *Am J Clin Nutr.* 2001;73:444S-50S.
28. Practice parameter: the management of acute gastroenteritis in young children. American Academy of Pediatrics, Provisional Committee on Quality Improvement, Subcommittee on Acute Gastroenteritis. *Pediatrics.* 1996;97:424-35.
29. Guandalini S, Pensabene L, Zikri MA, 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.
30. Rosenfeldt V, Michaelsen KF, Jakobsen M, et al. Effect of probiotic *Lactobacillus* strains in young children hospitalized with acute diarrhea. *Pediatr Infect Dis J.* 2002;21:411-6.
31. Costa-Ribeiro H, Ribeiro TC, Mattos AP, et al. Limitations of probiotic therapy in acute, severe dehydrating diarrhea. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2003;36:112-5.
32. Shornikova AV, Casas IA, Mykkanen H, Salo E, Vesikari T. Bacteriotherapy with *Lactobacillus reuteri* in rotavirus gastroenteritis. *Pediatr Infect Dis J.* 1997;16:1103-7.
33. Rosenfeldt V, Michaelsen KF, Jakobsen M, et al. Effect of probiotic *Lactobacillus* strains on acute diarrhea in a cohort of nonhospitalized children attending day-care centers. *Pediatr Infect Dis J.* 2002;21:417-9.
34. Young RJ, Huffman S. Probiotic use in children. *J Pediatr Health Care.* 2003;17:277-83.