

# Evidencia sobre el uso de probióticos en Pediatría

**Dr. Guillermo Alvarez Calatayud.**

**Adjunto, Sección de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica, Hospital Gregorio Marañón, Madrid.**

# Caso clínico 1

- 👉 ANAMNESIS: Lactante de 1 mes de vida que presenta episodios de 4 horas de duración de llanto de inicio brusco, por la tarde, no relacionado con el sueño ni con el hambre, cuatro veces por semana, desde hace 9 días.
- 👉 No vómitos ni rechazo del alimento, 1 deposición y diuresis por toma. Lactancia materna exclusiva a demanda.
- 👉 EXPLORACION: Buena ganancia ponderal. Examen dentro de la normalidad.



# Pregunta 1

¿Cuál es su impresión diagnóstica?

1. Alergia proteínas leche de vaca (APLV) no IgE mediada.
2. Enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE).
3. Cólico del lactante.
4. Invaginación intestinal.



# Criteria Roma IV



- G1. Infant regurgitation
- G2. Infant rumination syndrome
- G3. Cyclic vomiting syndrome
- G4. Infant colic
- G5. Functional diarrhea
- G6. Infant dyschezia
- G7. Functional constipation

## G4. Diagnostic Criteria for Infant Colic

For clinical purposes, must include all of the following:

1. An infant who is <5 months of age when the symptoms start and stop
2. Recurrent and prolonged periods of infant crying, fussing, or irritability reported by caregivers that occur without obvious cause and cannot be prevented or resolved by caregivers
3. No evidence of infant failure to thrive, fever, or illness

1. Caregiver reports infant has cried or fussed for 3 or more hours per day during 3 or more days in 7 days in a telephone or face-to-face screening interview with a researcher or clinician
2. Total 24-hour crying plus fussing in the selected group of infants is confirmed to be 3 hours or more when measured by at least one prospectively kept, 24-hour behavior diary

*Benninga MA et al. Childhood Functional Gastrointestinal Disorders: Neonate/Toddler. Gastroenterology 2016;150:1443-55.*

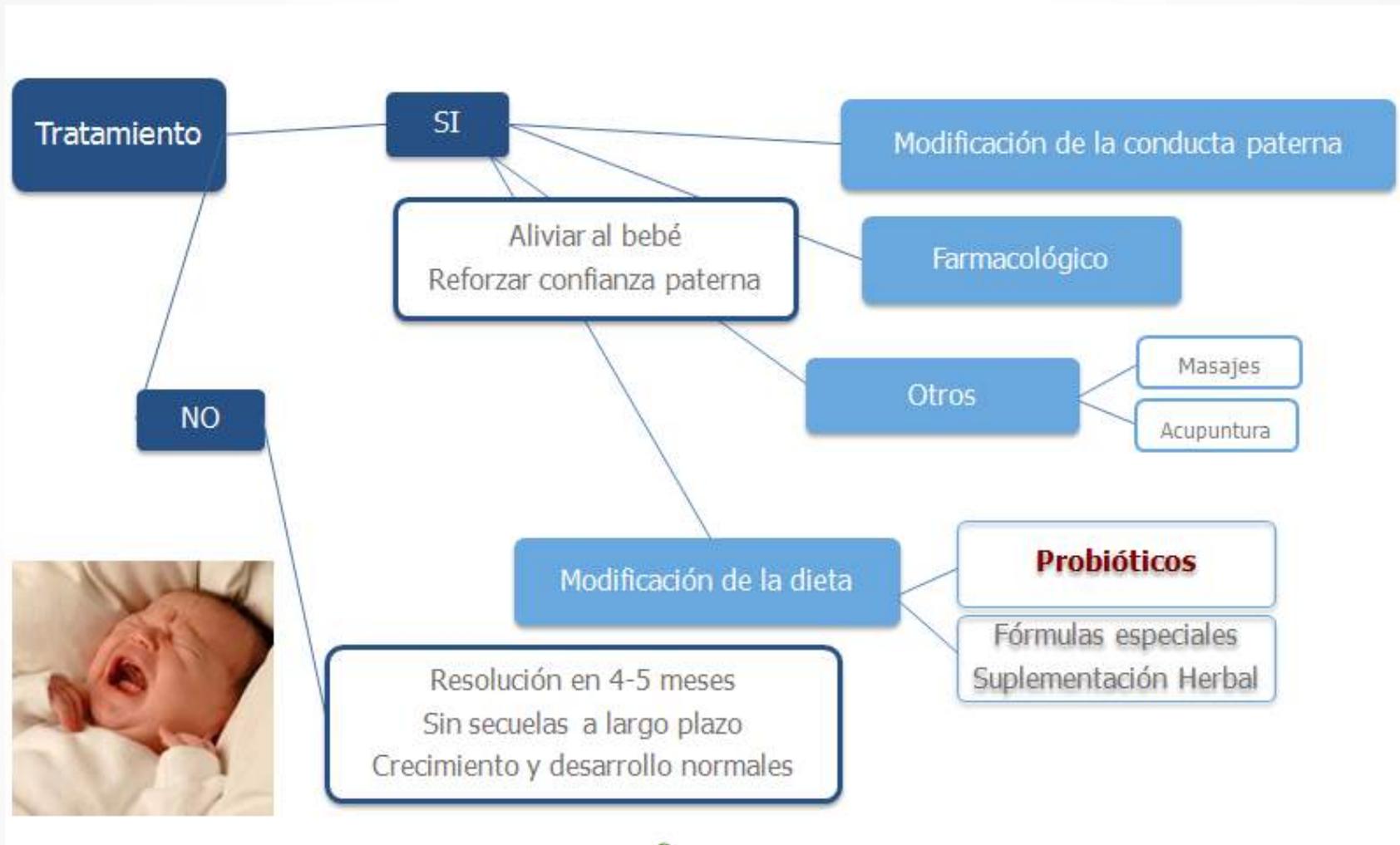
## Pregunta 2

¿Qué tratamientos se han propuesto para el tratamiento del cólico?

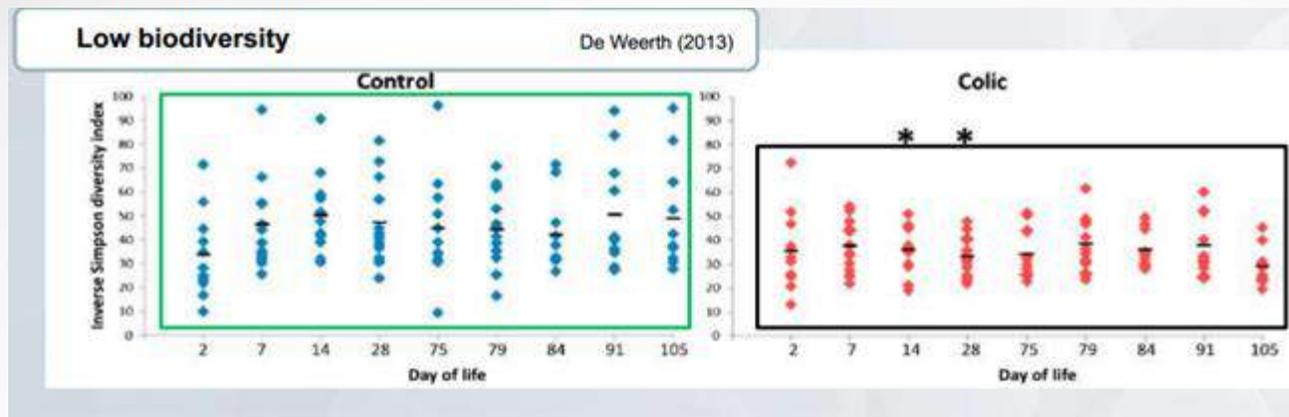
1. Cambios en la alimentación del lactante con fórmulas hidrolizadas.
2. Farmacoterapia: sacarosa, simeticona, antiespasmolíticos, lactasa.
3. Probioticoterapia.
4. Todos los anteriores.



# Tratar o no tratar



Calvo C. Boletín de Ped 2010; 50: 197-202



## NIÑOS SIN CÓLICOS

- 👉 Microbiota más estable y más diversa.
- 👉 Niveles normales de lactobacilos y bifidobacterias.
- 👉 Mayor presencia de grupos de bacterias no asociados con llanto: especies productoras de butirato (Butirivibrio, Eubacterium).

## NIÑOS CON CÓLICOS

- 👉 Microbiota menos estable y menos diversa.
- 👉 Niveles menores de lactobacilos y bifidobacterias.
- 👉 Niveles mayores de proteobacterias (E. coli, Enterobacter, Pseudomonas o Yersinia).
- 👉 Llanto asociado al número de proteobacterias.

Weerth C. et al. Pediatrics 2013; DOI:10.1542/peds.2012-1449.

## Pregunta 3

¿Qué cepa ha mostrado más evidencia científica en el tratamiento del cólico del lactante?

1. *Saccharomyces boulardii*
2. *Lactobacillus reuteri* DSM 17938
3. *Streptococcus thermophilus*
4. Los mayores beneficios se observan con el empleo de prebióticos, no de probióticos.



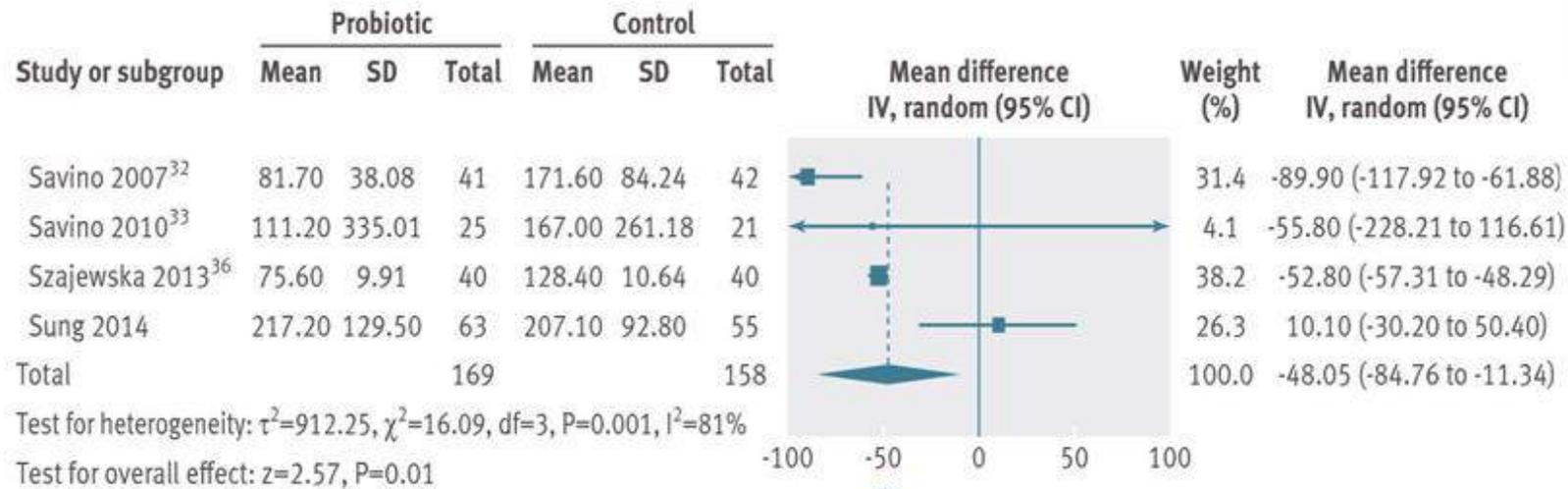
## Probiotics for infantile colic: a systematic review

Jasim Anabrees<sup>1</sup>, Flavia Indrio<sup>2</sup>, Bosco Paes<sup>3</sup> and Khalid AlFaleh<sup>4</sup>

## Review

Probiotics to Prevent or Treat Excessive Infant Crying  
Systematic Review and Meta-analysis

Valerie Sung, MPH; Sandra Collett, MPH; Tanyth de Gooyer, PhD; Harriet Hoscock, MD; Mimi Tang, PhD; Melissa Wake, MD



*L. reuteri Protectis*



Favours  
probiotic

Favours  
control

| INDICACIÓN                                 | CEPAS  |
|--|--|
| Tratamiento diarrea infecciosa aguda       | L. rhamnosus GG, S. boulardii                                    |
| Prevención diarrea nosocomial              | L. rhamnosus GG,<br>B. lactis + S. thermophilus                  |
| Prevención diarrea asociada a antibióticos | L. rhamnosus GG,<br>S. boulardii,<br>B. lactis + S. thermophilus |
| Trastornos intestinales funcionales        | L. rhamnosus GG, L. reuteri                                      |
| Cólico del lactante                        | L. reuteri DSM17938  |
| Prevención de enterocolitis necrotizante   | L. acidophilus, B. bifidum,<br>B. infantis, S. thermophilus      |
| Terapia adyuvante erradicación Hp          | L. casei D-114   |
| EICI (brote leve CU)                       | VSL#3  |



Guía Práctica de la Organización Mundial de Gastroenterología: probióticos y prebióticos.  
 Octubre 2011. **Indicaciones pediátricas de probióticos con evidencia de Grado 1a y 1b.**



Pediatría

Probioticoterapia en el cólico del lactante: caso clínico

Jimena Pérez-Moreno<sup>1</sup>, Luz Taboada Castro<sup>2</sup>, Mar Tolín Hernani<sup>1</sup>, César Sánchez Sánchez<sup>1</sup> y Guillermo Álvarez-Calatayud<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Sección Gastroenterología y Nutrición Infantil. Hospital General Universitario Gregorio Marañón Madrid. <sup>2</sup>Servicio de Pediatría. Hospital San Rafael, Madrid, España.

**Tabla I**  
Estudios sobre el empleo de probióticos en el cólico del lactante

| Estudio                              | Características   | Conclusiones  |
|--------------------------------------|---|---|
| Savino F et al, 2007 <sup>7</sup>    | RCT N=90 niños con LM<br><i>L. reuteri</i> vs simeticona    | Reducción del tiempo de llanto >50% durante el periodo del estudio (28 días)  |
| Savino F et al, 2010 <sup>8</sup>    | RCT ciego N=50 niños con LM<br><i>L. reuteri</i> vs placebo | Disminuye llanto<br>Aumenta <i>Lactobacilli</i> fecal y disminuye <i>E.coli</i><br>No afecta a ganancia peso, deposiciones, reflujos.<br>NNT=4 (IC 95%: 2-21) |
| Szajewska H et al, 2013 <sup>9</sup> | RCT N=80<br><i>L. reuteri</i> vs placebo                    | Reduce el tiempo de llanto y mejora la calidad de vida pacientes.<br>NNT=2 (IC 95%: 2-3)  |
| Varea V et al, 2014 <sup>11</sup>    | EP=17<br><i>L. reuteri</i>                                  | Mejora la sintomatología<br>Disminuye los marcadores inflamatorios  |
| Sung V et al, 2014 <sup>12</sup>     | RCT N=167<br><i>L. reuteri</i> vs placebo                   | No beneficios clínicos<br>No diferencias microbiota fecal   |
| Pärty A et al, 2014 <sup>13</sup>    | RCT N=94 prematuros<br><i>L. rhamnosus</i> GG vs placebo    | Reduce el tiempo de llanto en prematuros.<br>NNT=2 (IC 95%: 2-5)  |
| Kianifar H et al, 2014 <sup>14</sup> | N=50 Simbiótico (7 cepas +FOS) vs placebo                   | Reduce el tiempo de llanto  |

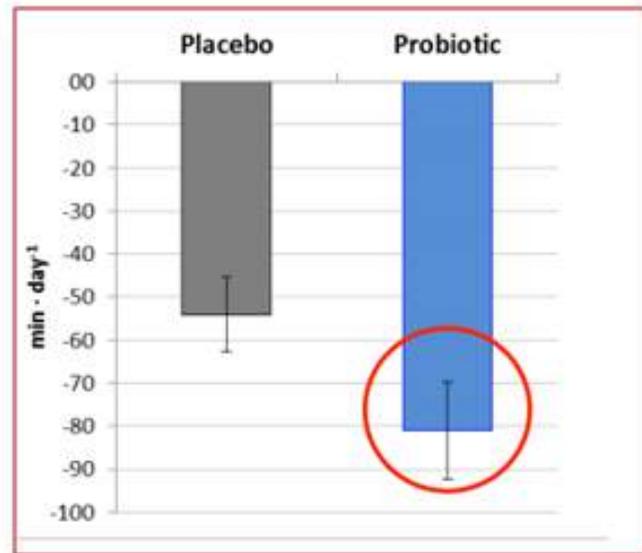
RCT= ensayos clínicos controlados. EP=estudio piloto. LM=lactancia materna. FA=fórmula adaptada. NNT=número necesario a tratar.

Santas J et al, 2015 RCT N= 20 *B. longum* + *P. pentosaceus* Reduce el tiempo y duración del episodio

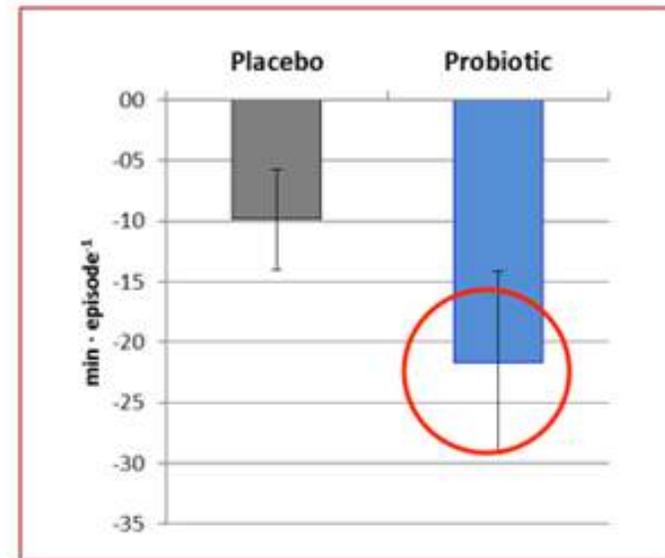
**ECC**  
**doblo ciego**  
**multicéntrico**  
**n: 20 lactantes**  
**LM y/o LA**  
**14 días**

*Bifidobacterium longum* CECT 7894

*Pediococcus pentosaceus* CECT 8330



↓ tiempo medio de llanto



↓ duración del episodio

Santas J et al. Int J Pharm Bio Sci 2015; 6: 458-66.

## Caso clínico 2

- 👉 ANAMNESIS: Mujer de 32 años lactante que comienza con un cuadro de dolor en la mama con pinchazos sensación de quemazón y disminución de la secreción láctea.
- 👉 Las tomas se hacen más largas y frecuentes y se observa que la leche sale por dos orificios y gotea.
- 👉 Antecedentes personales: embarazo controlado; primípara con parto eutócico hace 3 semanas. Lactancia materna exclusiva.
- 👉 EXPLORACIÓN: Zonas de induración en el interior del pecho siendo la inspección normal.

## Pregunta 4

¿Cuál es su diagnóstico de sospecha?

1. Mastitis aguda.
2. Mastitis subaguda.
3. Absceso mamario.
4. Carcinoma mamario.



## Caso clínico 2 (II)

- 👉 ANAMNESIS: Mujer de 27 años lactante que consulta por presentar un cuadro de disminución de la secreción láctea. No dolor a la palpación.
- 👉 Refiere la madre que las tomas son interminables con irritabilidad del bebé dando la impresión que no tiene suficiente leche por lo que debe complementarlas con biberones.
- 👉 Antecedentes personales: embarazo controlado; primípara con parto eutócico hace 4 semanas. Lactancia mixta.
- 👉 EXPLORACIÓN: Zonas de induración en el interior del pecho siendo la inspección normal.

## Pregunta 5

¿Cuál es su diagnóstico de sospecha?

1. Mastitis puerperal aguda.
2. Mastitis subaguda.
3. Mastitis subclínica.
4. No existe patología mamaria. Sólo es un signo de hipogalactia.





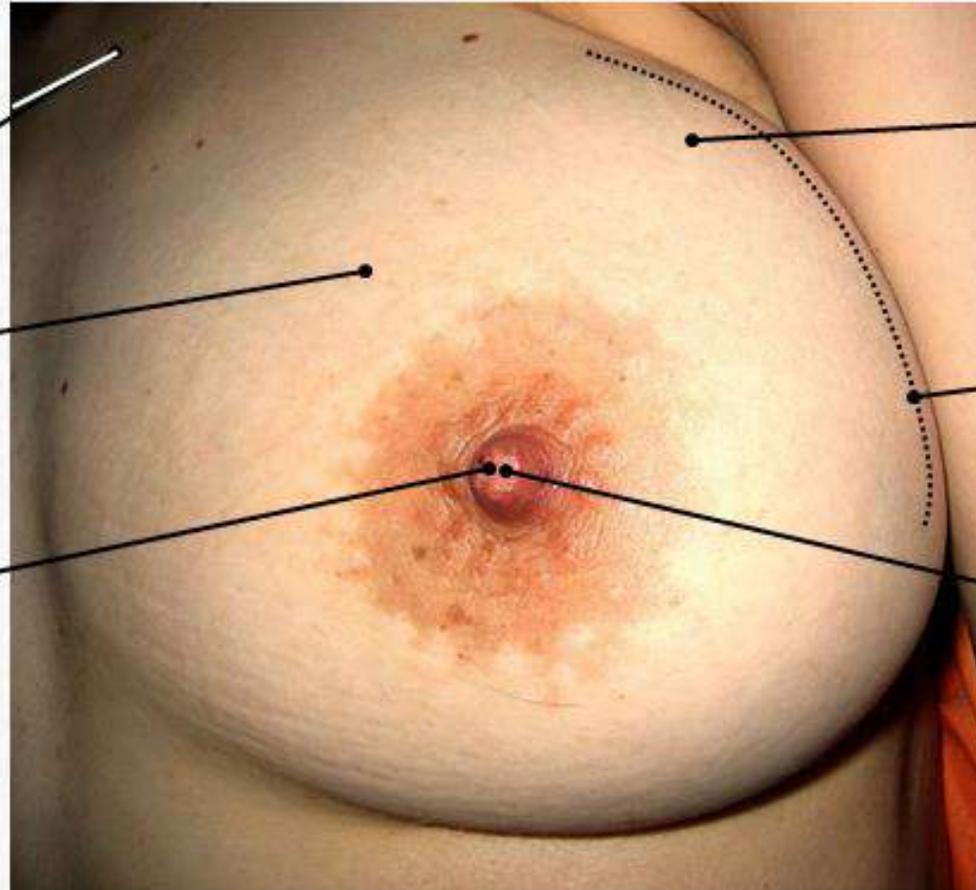
# Mastitis subagudas y subclínicas



Ausencia fiebre o  
síntomas "gripe"

Ausencia zonas  
rojas

Únicamente un  
orificio del  
pezón es  
funcional



Gran  
ingurgitación  
(muy duro;  
doloroso a la  
palpación)

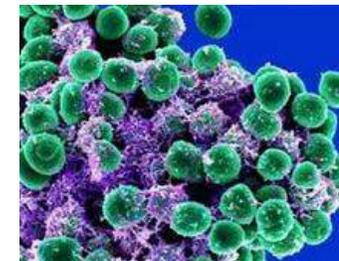
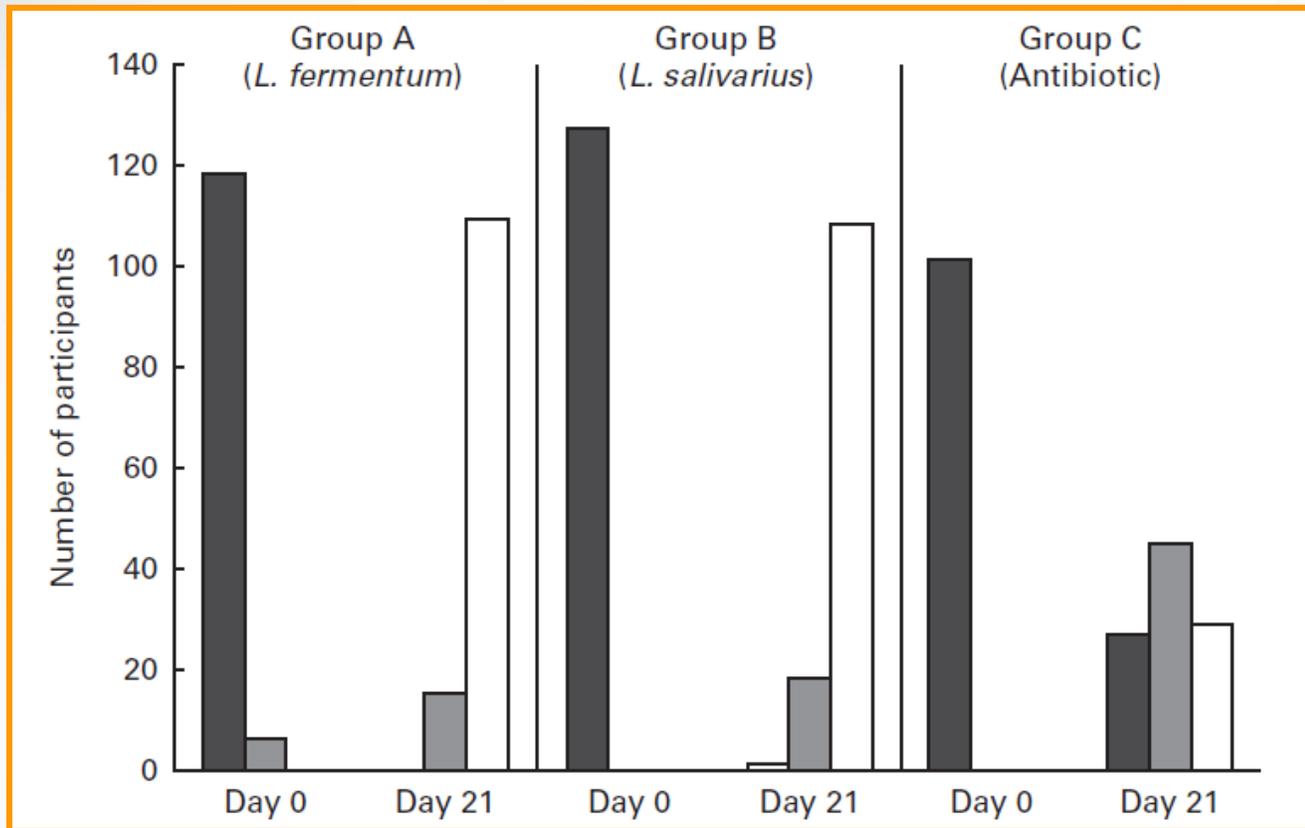
Alteración del  
contorno de la  
mama

Leche: gotea,  
escurre

## Pregunta 6

¿Cuál será la mejor actitud terapéutica en las mastitis subagudas y subclínicas?

- 1. Iniciar tratamiento con un antibiótico y suspender la lactancia.**
- 2. Sólo hay que administrar antiinflamatorios y calor seco.**
- 3. Iniciar tratamiento con cepas probióticas que hayan demostrado eficacia.**
- 4. Siempre es necesario realizar un tratamiento múltiple con un antiinflamatorio, un antibiótico betalactámico a dosis elevadas y un probiótico.**



352 mujeres

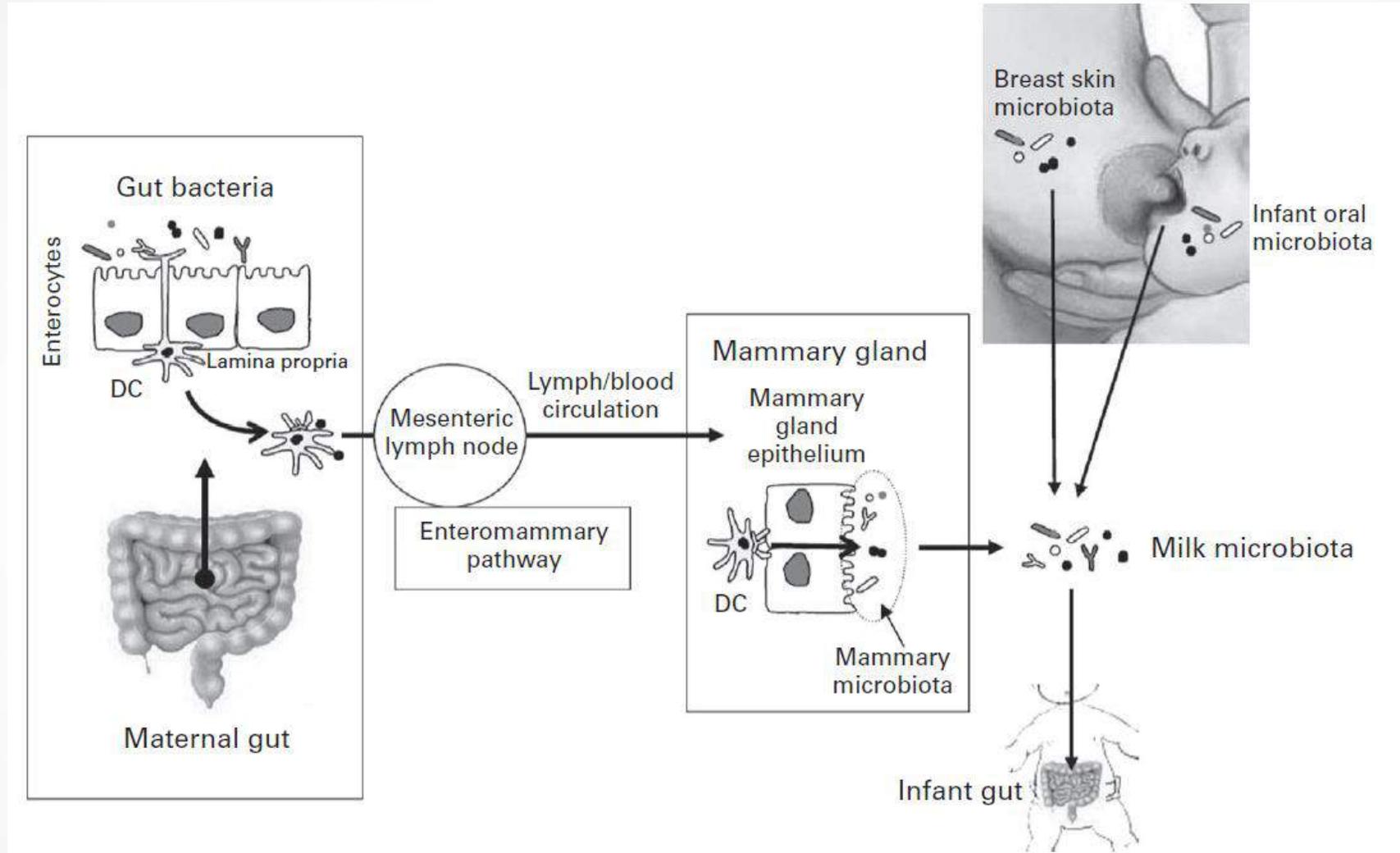
Mastitis  
*Staph/Strep* > 10<sup>4</sup> ufc/mL  
 Sin otra patología

| GRUPO A   | GRUPO B  | GRUPO C          |
|---|--|------------------|
| PROBIÓTICO<br><i>L. fermentum</i><br>CECT5716<br>~2 × 10 <sup>9</sup> ufc | PROBIÓTICO<br><i>L. salivarius</i><br>CECT5713<br>~2 × 10 <sup>9</sup> ufc | ANTIBIÓTICO      |
|   |  |                  |
| N = 124<br>(35%)  | N = 127<br>(36%)   | N = 101<br>(29%) |

3 semanas

Fernandez L. et al. *Benef Microbes* 2014; 5: 169-83.

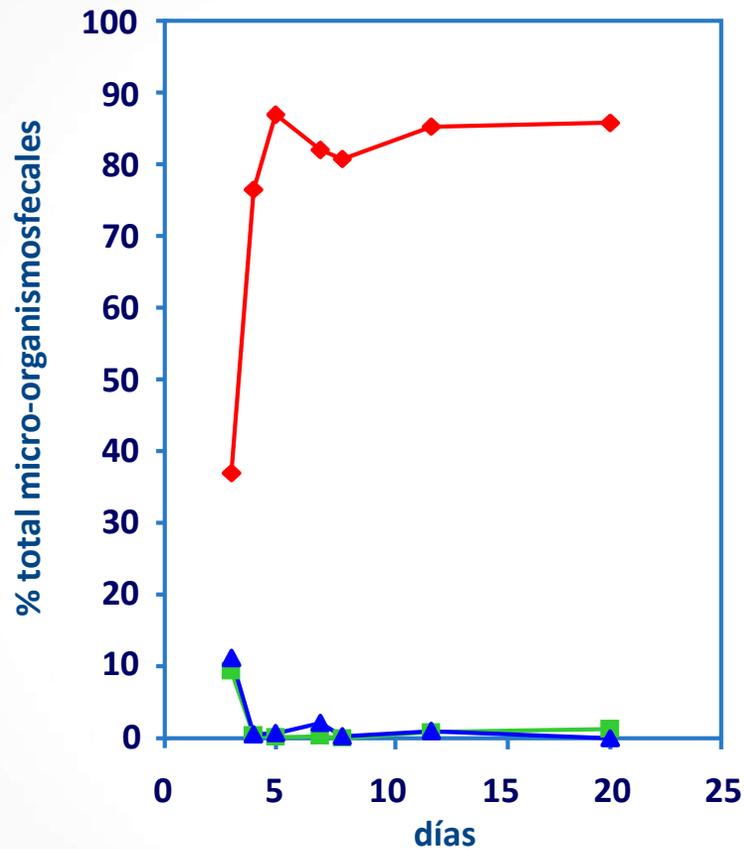
# Circulación enteromamaria



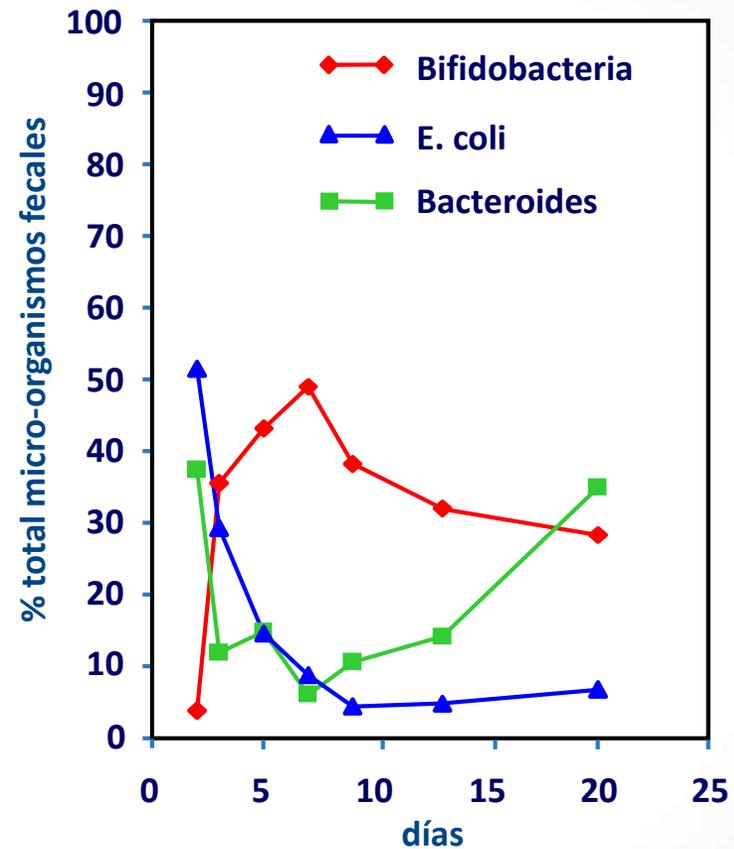
Rodriguez JM. Adv Nutr 2014; 5: 779-84.

# ¿La leche materna tiene bacterias?

## Lactantes con leche materna



## Lactantes con leche de fórmula



*Penders et al. Pediatrics 2006; 118: 551-21.*

## Caso clínico 3

- 👉 ANAMNESIS: Varón de 20 meses de edad que acude Urgencias por presentar un cuadro de fiebre de 24 horas de evolución (máximo 39°C) y llanto. Refieren los padres que se echa la mano al oído derecho. Anorexia asociada. Rinorrea en los días previos.
- 👉 Antecedentes personales: Ingresos previos por bronquilitis y GEA. Infecciones respiratorias con broncoespasmos y otitis de repetición. Acude a la guardería.
- 👉 EXPLORACIÓN: Hiperemia timpánica derecha con abombamiento.
- 👉 JC: Otitis media aguda.
- 👉 TRATAMIENTO: Amoxicilina – clavulánico, v.o. a 80 mg/kg/día.

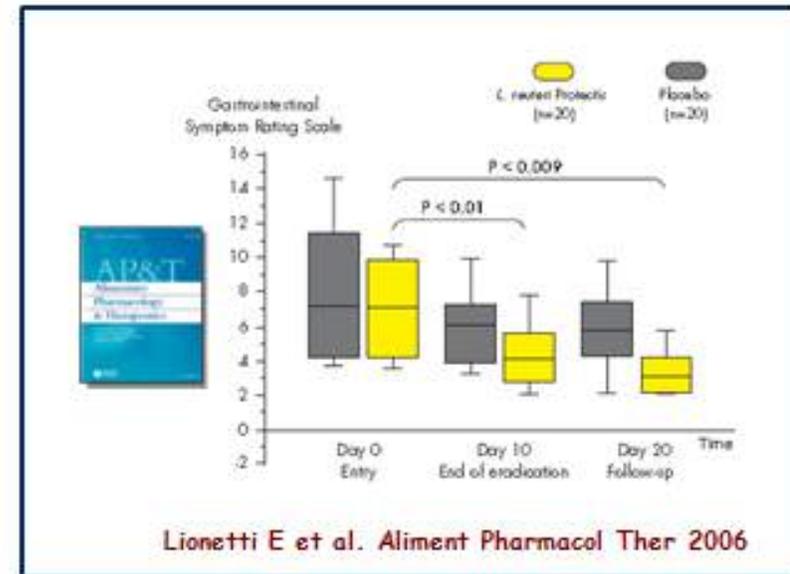
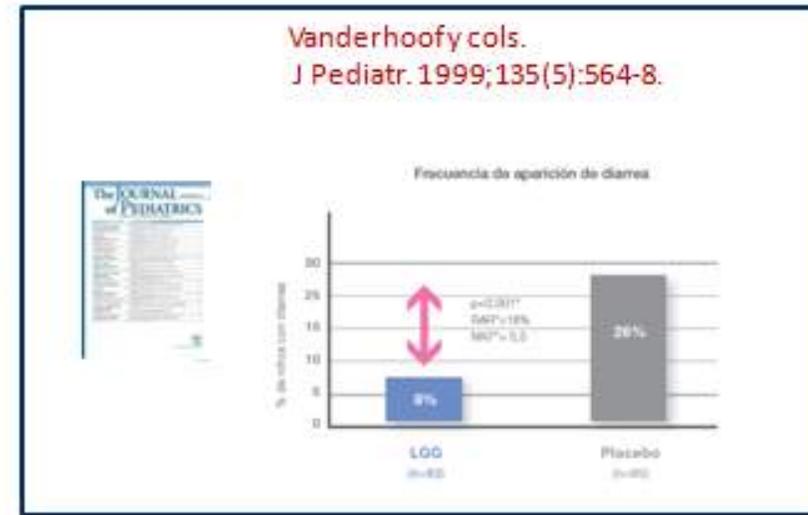
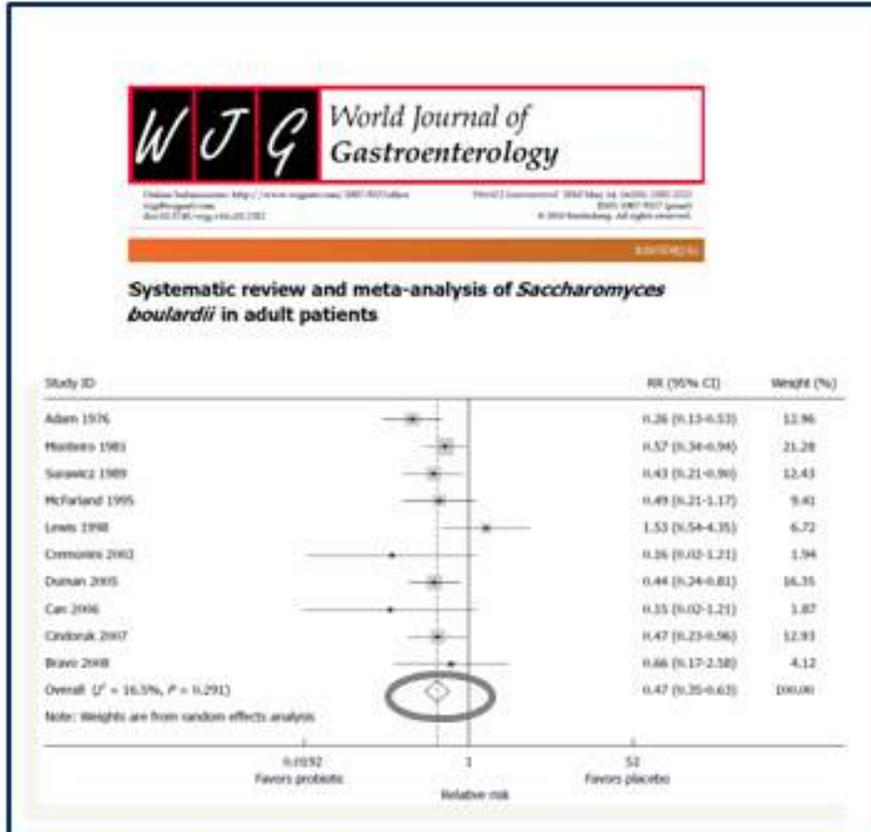


## Pregunta 7

¿Daría un probiótico para prevenir la diarrea asociada a antibióticos (DAA)?

- 1. No existe evidencia de que los probióticos prevengan la DAA.**
- 2. Sólo estaría aconsejado en caso de que se desencadene el cuadro de GEA.**
- 3. Sí, debiéndose emplearlos al inicio del tratamiento antibiótico.**
- 4. Sí, pero sólo si ha habido antecedentes de diarrea por antibióticos.**

# Diarrea asociada a antibióticos



**La evidencia científica sugiere un efecto protector de los probióticos**

## Pregunta 8

Ante la preocupación materna por las innumerables infecciones que sufre su bebé, ¿qué podría usted aconsejarle?

1. Se le aconseja que no asista de nuevo a la guardería.
2. Se le comenta que lo mejor es que siga con su escolarización ya que es lo mejor para su inmunidad.
3. Comenzar con el uso de probióticos para intentar reducir el número de infecciones respiratorias.
4. Emplear remedios homeopáticos, retirar los lácteos, etc.

## Probiotics for preventing acute upper respiratory tract infections (Review)

Hao Q, et al. Cochrane Database Syst Rev. 2011

- Incluyen 14 ensayos randomizados que comparaban el uso de probióticos con placebo en la prevención de las infecciones respiratorias agudas de vías altas.
- 3451 pacientes.
- Los pacientes que reciben probióticos presentan menos episodios: OR 0,58 (IC 0,36-0,92).
- Reciben menos tratamientos antibióticos por estas infecciones: OR 0,67 (IC 0,45-0,98).



THE COCHRANE  
COLLABORATION®



# ¿Pueden prevenir las infecciones?

## Human Milk Probiotic *Lactobacillus fermentum* CECT5716 Reduces the Incidence of Gastrointestinal and Upper Respiratory Tract Infections in Infants

\*José Maldonado, †Francisco Cañabate, ‡Luis Sempere, †Francisco Vela, †Ana R. Sánchez, §Eduardo Narbona, ||Eduardo López-Huertas, ‡Arjan Geerlings, ‡Antonio D. Valero, ‡Mónica Olivares, and \*Federico Lara-Villoslada



|                             | Control group,<br>n = 91 |                        | Experimental group,<br>n = 97 |                        | Incidence rate<br>ratio (95% CI) | Incidence rate<br>decrease, % | P     |
|-----------------------------|--------------------------|------------------------|-------------------------------|------------------------|----------------------------------|-------------------------------|-------|
|                             | No.<br>events            | Incidence<br>rate (SD) | No.<br>events                 | Incidence<br>rate (SD) |                                  |                               |       |
| Gastrointestinal infections | 33                       | 0.363 (0.53)           | 19                            | 0.196 (0.51)*          | 0.54 (0.31–0.95)                 | 46                            | 0.032 |
| Respiratory infection       | 134                      | 1.470 (1.31)           | 106                           | 1.093 (1.00)*          | 0.74 (0.58–0.96)                 | 26                            | 0.022 |
| Upper respiratory           | 121                      | 1.330 (1.23)           | 94                            | 0.969 (0.96)*          | 0.73 (0.56–0.95)                 | 27                            | 0.021 |
| Lower respiratory           | 13                       | 0.143 (0.35)           | 12                            | 0.124 (0.33)           | 0.87 (0.40–1.90)                 | 13                            | 0.719 |
| Otitis                      | 12                       | 0.132 (0.34)           | 7                             | 0.072 (0.26)           | 0.55 (0.22–1.32)                 | 45                            | 0.177 |
| Urinary tract infections    | 5                        | 0.055 (0.22)           | 1                             | 0.010 (0.10)           | 0.19 (0.02–1.56)                 | 81                            | 0.083 |
| Other infections*           | 5                        | 0.055 (0.22)           | 9                             | 0.093 (0.29)           | 1.69 (0.50–1.85)                 | –69                           | 0.326 |
| Total infections            | 189                      | 2.08 (1.59)            | 142                           | 1.46 (1.16)*           | 0.70 (0.57–0.88)                 | 30                            | 0.002 |
| Febrile episodes            | 78                       | 0.857 (0.90)           | 67                            | 0.690 (0.88)           | 0.81 (0.68–0.94)                 | 19                            | 0.203 |
| Antibiotic treatments       | 57                       | 0.626 (0.90)           | 52                            | 0.536 (0.70)           | 0.86 (0.59–1.24)                 | 14                            | 0.445 |

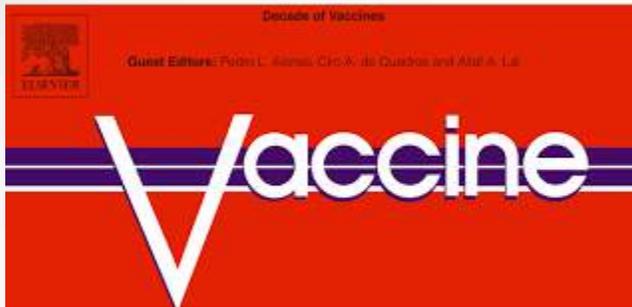
CI = confidence interval; SD = standard deviation.

\*Other infections include chickenpox, Epstein-Barr virus, herpesvirus, oral candidiasis, conjunctivitis, and febrile episodes of unknown origin.

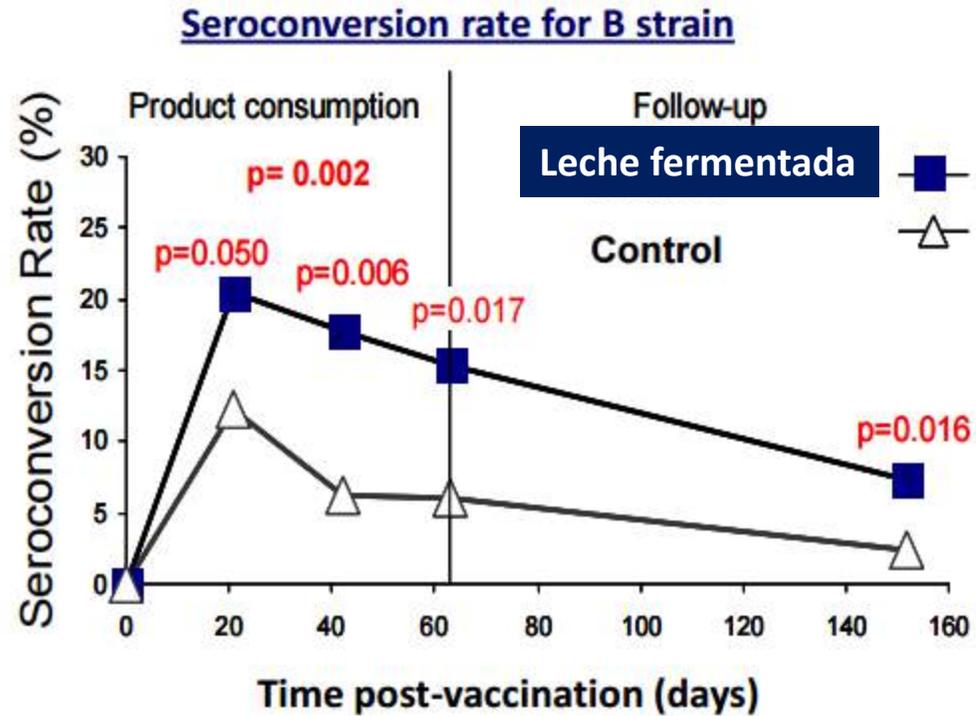
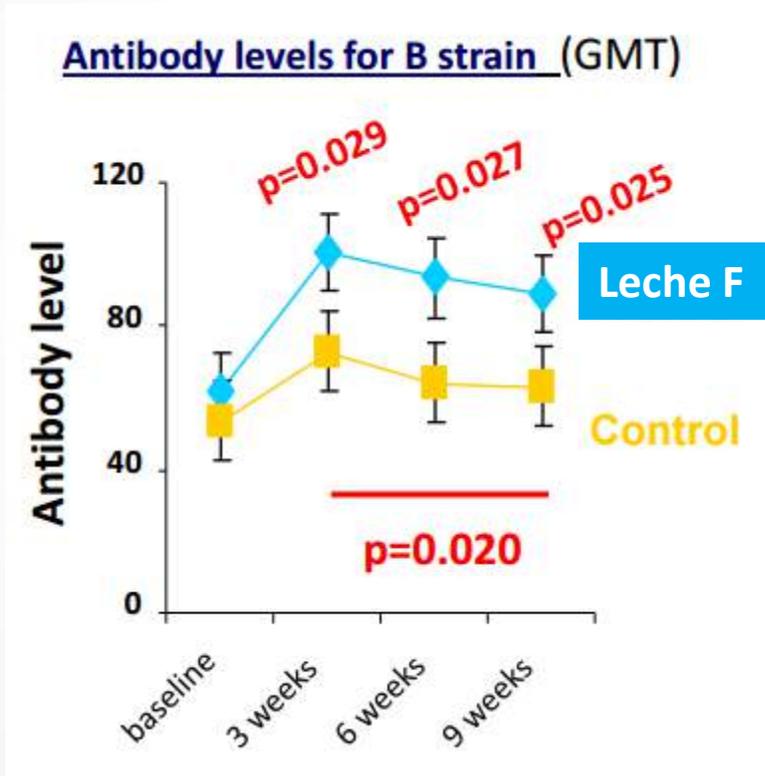
## Pregunta 9

La abuela de nuestro paciente va a vacunarse de la gripe por indicación de su médico de AP. Señalar la respuesta FALSA.

1. Hay numerosas investigaciones en relación a la microbiota y sus implicaciones sobre la vacunación.
2. La caracterización del DNA de la microbiota fecal, podría ser un predictor de la eficacia vacunal.
3. Los probióticos podrían ayudar en la respuesta a la vacuna frente a la gripe en ancianos y mejorar la eficacia de la vacunación en la infancia.
4. No existe evidencia científica para la utilización de probióticos concomitante con las vacunas, estando su empleo contraindicado.



222 elderly in nursing home  
 Vaccination 2006-2007, 13 weeks product consumption



Boge T et al. Vaccine 2009; 27: 5677-84

# ¿Qué son los probióticos?



A Resource Sensitive Solution



*Guidelines for the Evaluation of Probiotics in Food*

Report of a Joint FAO/WHO Working Group on  
Drafting Guidelines for the Evaluation of Probiotics in Food

London, Ontario, Canada  
30 April - 1 May 2002

|     |   |    |
|-----|---|----|
| 3.  | Guidelines for Probiotic.....   | 39 |
| 3.1 | Genus/species/strain.....   | 39 |
| 3.2 | In vitro tests to screen potential probiotics.....  | 41 |
| 3.3 | Safety considerations: Requirements for proof that a probiotic strain is safe and without contamination in its delivery form..... | 42 |
| 3.4 | In vivo studies using animals and humans.....   | 43 |
| 3.5 | Health claims and labeling.....   | 44 |

Tabla 1 Definiciones utilizadas por las asociaciones científicas para probióticos y prebióticos

|             |   |
|-------------|---|
| Probióticos | Microorganismos vivos que confieren un beneficio a la salud del huésped cuando se los administra en cantidades adecuadas  |
| Prebióticos | Ingredientes fermentados selectivamente que dan lugar a cambios específicos en la composición y/o actividad de la flora gastrointestinal, confiriendo así beneficios a la salud del huésped |
| Simbióticos | Productos que contienen tanto probióticos como prebióticos  |

FAO/WHO 2012 y WGO 2011

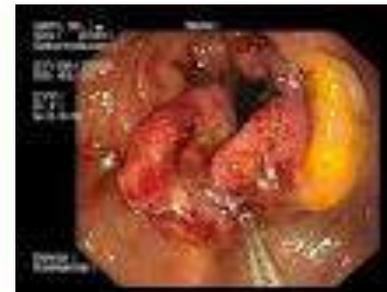
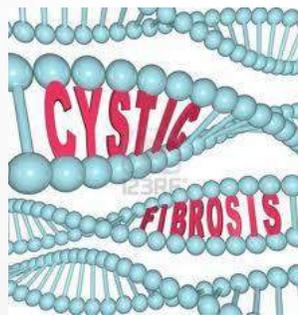
## Características Esenciales que debe tener un Producto que Contenga Microorganismos Probióticos

Tabla 1

|                                  |   |
|----------------------------------|---|
| <b>SEGURIDAD</b>                 | -No patógenos ni tóxicos  |
| <b>ESTAR VIVOS</b>               | -Libres de efectos adversos<br>-Resistentes a la destrucción tecnológica (por ejemplo, liofilización)                           |
| <b>LLEGAR Y PERMANECER VIVOS</b> | -Resistentes a la destrucción por secreciones gástricas/biliares<br>-Capacidad de adherencia y colonización de la cavidad diana |
| <b>ESTABILIDAD</b>               | -Permanecer estables durante la vida útil del producto<br>-Variabilidad mínima entre los distintos lotes del producto.          |
| <b>CANTIDAD ADECUADA</b>         | -Contener un número adecuado de microorganismos viables para lograr el efecto beneficioso demostrado                            |
| <b>NOMENCLATURA ESPECÍFICA</b>   | -Género, especie y cepa específica determinados   |
| <b>EVIDENCIA CIENTÍFICA</b>      | -Estudios controlados de eficacia en seres humanos  |
| <b>ALMACENAMIENTO</b>            | -Sustancias de vehículo o relleno que no afecten a la viabilidad de la cepa.  |
| <b>EFEECTO BENEFICIOSO</b>       | -Cada cepa con el efecto beneficioso para el que ha mostrado evidencia  |
| <b>ETIQUETADO</b>                | -Etiqueta adjunta donde especifique claramente estas características de forma clara y veraz.                                    |

Alvarez Calatayud G, Suarez E. Microbiota autóctona, probióticos y prebióticos. Madrid 2014.

# ¿Qué futuras aplicaciones puede tener su empleo?





# Conclusiones

- 👉 Los probióticos pueden jugar un papel importante en las enfermedades en las que se altere el equilibrio de la microbiota produciendo un beneficio para la salud.
- 👉 La eficacia y seguridad de los probióticos se determinan según:
  - ❖ Tipo de la cepa empleada.
  - ❖ Dosis dependiente.
  - ❖ Duración del tratamiento.
- 👉 Necesidad de más estudios con ECC (gran variabilidad).
- 👉 No generalizar los resultados de los estudios realizados.
- 👉 Los pediatras deberíamos emplearlos mejor.
- 👉 Los consumidores deberían fiarse de los profesionales sanitarios.

# Muchas gracias

