

## COMUNICADO DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE MICROBIOTA, PROBIOTICOS Y PREBIOTICOS EN RELACION A LOS ARTICULOS PUBLICADOS EN The New England Journal of Medicine EMPLEO DE PROBIOTICOS EN LA DIARREA INFANTIL

En los últimos meses han aparecido en revistas médicas con un gran factor de impacto artículos y editoriales donde se ponía en duda la eficacia del empleo de probióticos, precisamente en la patología donde, hasta la fecha, hay mayor evidencia científica como la diarrea en la infancia <sup>1-3</sup>.

Desde el momento de su publicación, los artículos referidos han tenido una gran repercusión tanto entre los profesionales sanitarios como en la industria farmacéutica y alimentaria, provocando dudas no solo entre los médicos y farmacéuticos que los suelen utilizar habitualmente sino también entre los consumidores, al haberse también editado comentarios negativos en los medios de comunicación de masas como la prensa escrita o las redes sociales.

Esta preocupación ha llegado también a las sociedades científicas nacionales e internacionales relacionadas con el mundo de la microbiota y los probióticos que automáticamente respondieron con cartas al editor al NEJM\*, rechazadas en la mayoría de los casos (p.ej. ISAPP\* y ESPGHAN\*) o pendientes de revisión a día de hoy (SEMiPyP\*)

Los polémicos artículos fueron publicados en noviembre de 2018 en NEJM y se acompañaban de una editorial que quería demostrar la falta de eficacia de los probióticos en los niños que acuden a Urgencias por una gastroenteritis aguda. Además, los dos estudios estaban realizados con cepas que tenían gran evidencia científica. De ahí su importancia.

Revisando detenidamente ambos artículos, aunque metodológicamente parecen muy bien diseñados, adolecen de un defecto muy importante: el inicio tardío de la terapia con probióticos. La mayoría de los niños fueron reclutados cuando llevaban más de 2 días con diarrea. Este dato ha sido muy cuestionado ya que las guías de práctica clínica recomiendan su uso en las primeras 24-48 para que sean efectivos <sup>4,5</sup>.

En el primer artículo (Freedman et al.), la mitad de la cohorte llevaba 43 horas con diarrea (mediana) cuando fueron enrolados, siendo la duración de la diarrea de unas

53 horas (mediana) en los dos grupos. Es decir, la mitad de los niños ya estaban curados unas 10 horas después de la randomización y, como mucho, habían recibido una dosis de probiótico o de placebo. Incluso en la figura 2 del estudio se muestra que en el segundo día la media era de menos de 3 deposiciones diarias. Hay que recordar que la definición de diarrea es de 3 o más deposiciones acuosas al día <sup>6</sup>.

En este estudio también hemos encontrado importantes fallos en la metodología: como no aceptar el uso concomitante de antibióticos durante el cuadro como criterio de exclusión o, incluso, el bajo porcentaje de la adherencia al tratamiento tanto en el grupo probiótico (24,4%) como en el grupo placebo (21,8%) y definido como los niños que habían recibido >70% de las dosis prescritas.

En el segundo estudio (Schnadower et al.) con LGG ocurre lo mismo. La mediana de horas con diarrea a la entrada en el estudio es de 53 horas, y después de la randomización hubo alguna deposición acuosa hasta 50 horas más tarde. También en su figura 2 se muestra que en el segundo día, con solo una dosis de probiótico, la media de deposiciones era menos de 3 al día y la mitad de la cohorte se enroló a las 53 horas. Es decir, los pacientes ya no tenían diarrea clínicamente hablando.

Evidentemente en los dos estudios parecía poco probable que los probióticos tuvieran un efecto beneficioso por el hecho de haber reclutado niños que ya estaban en periodo de remisión espontánea de la gastroenteritis aguda. ¿Qué interés tiene tratar un cuadro autolimitado, una gastroenteritis que va a durar unas 10 horas más? ¿Cómo se pueden comparar estadísticamente el tratamiento de probiótico y el de placebo en una etapa de resolución de la diarrea? ¿Cómo se pueden dar por válidos los resultados cuando menos de una cuarta parte de los niños ha recibido el tratamiento a evaluar?

En este segundo artículo, los autores ya advierten de la benignidad de la diarrea de los niños reclutados con gran probabilidad de mejoría sin ningún tratamiento a partir de las 48 horas por lo que justifican aumentar el tamaño muestral para mantener un poder estadístico del 90%. También indican que, en algunos lotes, la viabilidad de LGG era inferior a la esperada. Es posible también que el hecho de suspender las cápsulas en agua puede no asegurar la dosis prevista a pesar de ser una cepa bastante resistente.

Hay que admitir, que ambos estudios demuestran que en las sociedades desarrolladas como USA o Canadá, la inmensa mayoría de las gastroenteritis son muy benignas y después de las 48 horas están entrando en remisión y el tratamiento con probióticos

puede que no aporte beneficios detectables. La mayoría de los niños reclutados en ambos estudios presentan una gastroenteritis leve. Quizás hubiese sido recomendable hacer un subanálisis en los episodios más severos para valorar su efectividad aunque el número parece ser muy limitado.

Estos datos no son extrapolables a la población española donde seguramente la tasa de vacunación frente al rotavirus no sea tan alta y los porcentajes de rehidratación intravenosa, hospitalización, segundas visitas o días de absentismo escolar sean más elevados, por lo que los niños que acuden a los servicios de Urgencias presenten cuadros más graves y se benefician con el empleo de cepas con evidencia científica administradas durante las primeras horas del cuadro <sup>7</sup>.

En la última revisión Cochrane se concluye que existe evidencia científica de que hay cepas probióticas que añadidas a la terapia de rehidratación oral disminuyen tanto la duración como la severidad de la diarrea aguda en los niños. Sin embargo, especifica que debe tenerse en cuenta la variabilidad clínica entre los diferentes estudios antes de reflejar sus recomendaciones en las guías de práctica clínica <sup>8</sup>.

En definitiva, los dos artículos cuestionados solo indican que estos preparados con cepas probióticas, estudiados en estas circunstancias tan especiales, no son eficaces cuando se administran en diarreas leves pasadas las 48 horas de iniciado el cuadro. Curiosamente los dos estudios señalan sus propias limitaciones y recalcan que sus resultados no pueden extrapolarse a todos los probióticos. Realmente no hacen una generalización desde el punto de vista clínico aunque sí lo hayan conseguido desde el punto de vista mediático.

A pesar de los fallos en el diseño, seguramente estos estudios, por la gran repercusión de la revista donde se han publicado, marcarán un antes y un después en el empleo de probióticos. De hecho, en los últimos meses han proliferado artículos con poco interés para el clínico porque su diseño no es aplicable para la práctica habitual <sup>9</sup> o editoriales donde se cuestionaba la eficacia de los probióticos como suplementos alimenticios, y se aludía a las grandes sumas de dinero que la industria mueve debido a que son preparados que consume un alto porcentaje de la población <sup>10,11</sup>.

Es probable que, a partir de ahora los estudios con probióticos se realicen en novedosas patologías donde la alteración de la microbiota pueda jugar un papel importante en su desarrollo más que en enfermedades donde ya se ha demostrado su

evidencia científica. Aunque desde aquí y siguiendo las recomendaciones de las principales guías de práctica clínica, la SEMiPyP seguirá aconsejando aquellas cepas con evidencia científica que hayan demostrado eficacia frente a la diarreas no leves en la infancia en las primeras 48 horas.

### **SIGLAS\***

NEJM: The New England Journal of Medicine

ISAPP: International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics

ESPGHAN: European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition

SEMiPyP: Sociedad Española de Microbiota, Probióticos y Prebióticos

### **BIBLIOGRAFIA**

1. Freedman SB, Williamson-Urquhart S, Farion KJ, et al. Multicenter trial of a combination probiotic for children with gastroenteritis. *N Engl J Med.* 2018;379(21):2015-2026.
2. Schnadower D, Tarr PI, Casper TC, et al. *Lactobacillus rhamnosus* GG versus placebo for acute gastroenteritis in children. *N Engl J Med.* 2018; 379(21):2002-2014.
3. LaMont JT Editorials: Probiotics for children with gastroenteritis. *N Engl J Med.* 2018;379(21):2076-2077.
4. Szajewska H, Guarino A, Hojsak I, et al. Use of probiotics for management of acute gastroenteritis: a position paper by the ESPGHAN Working Group for Probiotics and Prebiotics. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014;58(4):531-9.
5. Lo Vecchio A, Dias JA, Berkley JA, et al. Comparison of recommendations in clinical practice guidelines for acute gastroenteritis in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2016;63(2):226-35.
6. Guarino A, Ashkenazi S, Grendel D, Lo Vecchio A, Szajewska H Shamir R. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/European Society for Paediatric 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.
7. Alvarez Calatayud G, Mota F, Manrique I. Gastroenteritis aguda en Pediatría. Barcelona: Edikamed; 2005.
8. Allen SJ, Martinez EG, Gregorio GV, Dans LF. Probiotics for treating acute infectious diarrhoea. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010 Nov 10;(11):CD003048.

9. Suez J, Zmora N, Ziberman-Schapira G et al. Post-Antibiotic Gut Mucosal Microbiome Reconstitution Is Impaired by Probiotics and Improved by Autologous FMT. *Cell*. 2018 Sep 6;174(6):1406-1423.e16. doi: 10.1016/j.cell.2018.08.047.
10. Abbasi J. Are probiotics money down the toilet? Or worse? *JAMA*. 2019;321(7):633-5.
11. Editorial. Probiotics: elixir or empty promise? *The Lancet Gastroenterology&Hepatology*. [www.thelancet.com/gastrohep](http://www.thelancet.com/gastrohep) Vol4 Febrery 2019.