

USOS CLÍNICOS DE PROBIÓTICOS EN DISBIOSIS Y EN DIARREA: AGUDA, ASOCIADA A ANTIBIÓTICOS Y DEL VIAJERO.

Rafael J. Santiago P (1), José Javier Díaz (2), Lourdes Rodríguez (3), Zhandra Durán (4), Digna Pinto (5), Dolores Pérez Abad (6)

RESUMEN

La disbiosis se presenta cuando ocurre un desequilibrio en la microbiota intestinal, como consecuencia de: cambios en la alimentación, usos de antibióticos de amplio espectro, procesos inflamatorios crónicos, cirugía o radiación, el manejo se realiza con la prevención de estos factores etiológicos, uso de probióticos, prebióticos y de forma prometedora en trasplante fecal. La diarrea aguda es un problema de salud pública y los probióticos como tratamiento coadyuvante, han demostrado producir un efecto en la prevención y en el tratamiento, siendo mejor con microorganismos vivos, siendo cepa y dosis dependientes. El *Lactobacillus casei* GG, y *Sacharomyces boulardii* han demostrado disminuir la duración y la frecuencia de la diarrea aguda, similar efecto se ha demostrado en la Diarrea Asociada a Antibióticos y en la Diarrea del Viajero.

Palabras clave: Probiótico, Disbiosis, Diarrea Aguda, Diarrea Asociada a Antibióticos, Diarrea del Viajero, niños.

PROBIOTIC CLINICAL USE IN DYSBIOSIS, ANTIBIOTIC ASSOCIATED AND TRAVELER'S ACUTE DIARRHEA

SUMMARY

Dysbiosis occurs when an imbalance in the intestinal microbiota occurs: changes in diet, use of broad-spectrum antibiotics, chronic inflammatory processes, surgery or radiation. Treatment includes preventing these etiological factors, use of probiotics, prebiotics and, in a promising way, fecal transplant. Acute diarrhea is a public health problem and probiotics as adjunctive therapy have shown a beneficial effect on prevention and treatment. Results are better with living microorganisms and effects are, apparently, strain and dose dependent. *Lactobacillus casei* GG and *Sacharomyces boulardii* have been demonstrated to decrease the duration and frequency of acute diarrhea. Similar effects have been demonstrated in antibiotic-associated diarrhea and traveler's diarrhea.

Key words: Probiotic, Dysbiosis, Acute Diarrhea, Antibiotic-associated diarrhea, traveler's diarrhea, children.

USO DE PROBIÓTICOS EN DISBIOSIS

Las bacterias del tracto gastrointestinal y genital maternas son las primeras colonizadoras después del parto natural, mientras que las bacterias de la piel y el entorno parecen ser los primeros colonos tras cesárea (1). En lactantes alimentados con leche humana, la microbiota parece estar dominada por los miembros de género *Bifidobacteria*, considerado benigno y se han postulado efectos beneficiosos sobre la salud del huésped (1).

El tracto gastrointestinal saludable es hogar de una comunidad microbiana densa y diversa, está dominada por anaero-

bios obligados pertenecientes a los Phylum Bacteroidetes, Firmicutes, Actinobacteria y anaerobios facultativos del Phylum Proteobacteria, pero su estructura varía ampliamente entre diferentes personas y en diferentes sitios anatómicos a lo largo del tracto digestivo (2).

Cuando se produce un desequilibrio de la composición de la microbiota intestinal normal se denomina disbiosis y algunas enfermedades se han asociado con cambios en la composición de ésta. El riesgo se incrementa con diferentes condiciones clínicas como, extremos de edad, comorbilidad, uso y duración de antibióticos de amplio espectro oral, episodios anteriores de diarrea asociada a antibióticos y hospitalización (3); cambios en la dieta, cirugía mayor abdominal y radiación también están relacionados, dando como resultado alteraciones en la microbiota normal, esto puede originar sobrecrecimiento bacteriano con la posibilidad de colonizar patógenos externos. El crecimiento excesivo de estas bacterias podría conducir a posterior translocación de bacterias no patógenas comensales y su supervivencia en sitios distantes extraluminal, tales como los ganglios linfáticos mesentérico (4).

No existe especie o grupo de especies, que sea aceptada universalmente como un biomarcador definitivo de disbiosis, la variación interindividual en la composición de la microbiota es una característica común y se puede alterar en numerosos procesos, siendo más evidente en las enfermedades del tracto gastrointestinal. Sin embargo, existe evidencia que la vincula con trastornos generales: diabetes, obesidad, síndrome metabólico, asma, enfermedades cardiovasculares y atopia (1).

- (1) Gastroenterólogo Pediatra. Profesor de Fisiología y Patología Digestiva. Coordinador Docente de Postgrado de Pediatría, Escuela de Medicina Extensión Valera. Universidad de Los Andes. Hospital Universitario de Valera, "Dr. Pedro Emilio Carrillo". Valera, Estado Trujillo.
- (2) Gastroenterólogo Pediatra. Clínica del Niño Mérida, Estado Mérida.
- (3) Pediatra Puericultor MPPE – Zona Educativa del Estado Sucre. Policlínica Sucre. Cumaná, Estado Sucre.
- (4) Pediatra Puericultor. Especialista en Lactancia Materna y Bancos de Leche Humana. Coordinadora del Banco de Leche Humana. Hospital Universitario Ruíz y Páez. Ciudad Bolívar, Estado Bolívar.
- (5) Pediatra Puericultor. IPASME-PODELCA. Tucupita, Estado Delta Amacuro.
- (6) Pediatra Puericultor. Clínica Profertil. Barcelona, Estado Anzoátegui.

Autor corresponsal: Dr. Rafael José Santiago Peña
Teléfono: 0424 -7484861 / Correo: rafaeljsantiagoop@yahoo.com

A pesar de la variación interindividual de la microbiota, la reducción de la diversidad bacteriana es una característica recurrente de la disbiosis y se ha demostrado que es severa en la diarrea asociada a antibiótico y enfermedad por *Costridium difficile*, pudiendo tener importante impacto en la gama y el volumen de los metabolitos que son producidos por las bacterias en el colon, como la producción reducida de ácidos grasos de cadena corta (1).

Teniendo en cuenta los efectos antiinflamatorios postulados del butirato, es posible que su agotamiento en disbiosis pueda ser un factor que contribuye a la inflamación (1). Las bacterias anaerobias productoras de butirato están significativamente reducidas en infección nosocomial y diarrea por *C. difficile*; las anaerobias pueden reforzar barreras de defensa colónica mediante el aumento de los niveles de péptido antimicrobiano y producción de mucina. Por lo tanto, para la diarrea nosocomial, el agotamiento de los organismos productores de butirato puede resultar en disfunción epitelial y aumento de la carga osmótica dentro del lumen intestinal, llevando a la diarrea (5).

La inflamación puede ser un factor clave del fracaso para resolver disbiosis. Los niveles elevados de bacterias patógenas crean una situación donde un ciclo proinflamatorio es generado, estos ciclos necesitan ser rotos con el fin de interrumpir la disbiosis y restaurar la homeostasis (1,6). Las opciones terapéuticas potenciales prometedoras son:

1. Tratamiento con antimicrobianos: muchos antibióticos de amplio espectro pueden tener efectos no deseados sobre la microbiota intestinal. Antibióticos selectivo sobre bacterias patógenas, como es la fidaxomicina (macrólido), se ha utilizado con éxito en el tratamiento de *C. difficile* relacionadas a disbiosis, con tasas de curación similares a los obtenidos con antibióticos de amplio espectro. En otros trastornos relacionados con disbiosis como enfermedad inflamatoria intestinal el uso de antibiótico es una herramienta terapéutica (1).

2. Probióticos: Eliminar las especies perjudiciales del intestino, manipulando la microbiota por inoculación o reforzar el crecimiento de especies benéficas con probióticos es una forma potencial de alcanzar estos objetivos. Preparaciones probióticas con mezclas de bacterias como los *Lactobacilos* y las *Bifidobacterias* y levaduras como *Saccharomyces* (1).

La evidencia actual sobre la eficacia de los probióticos es variable y es confusa por el hecho de que los regímenes de tratamiento a través de diferentes estudios son altamente heterogéneos, con diferentes especies/variedades, dosis, duración de tratamiento y administración, a eso se asocia la alteración de la colonización e invasión de patógenos, muchos probióticos colonizan al huésped sólo transitoriamente. Sin embargo, hay cierta evidencia que sugiere que los probióticos específicos pueden ser las opciones de tratamiento eficaz para los trastornos relacionados con disbiosis. Los recientes meta-análisis de ensayos controlados aleatorios sugieren cierta eficacia de los probióticos en la prevención de la enterocolitis

necrosante en recién nacidos y en la prevención de la diarrea asociada a antibióticos (1).

Estudios en los países escandinavos en los últimos diez años en síndrome de intestino irritable, enfatizan el papel de los probióticos en la modulación de la microbiota intestinal y como consecuencia en la regulación de la motilidad y la hipersensibilidad del tracto digestivo, siendo estos estudios diferentes en diseño, dosis y duración del probiótico, algunos estudios muestran mejoría de los síntomas (6).

Los intentos para tratar la enfermedad inflamatoria intestinal con probióticos han generado resultados mixtos y actualmente, no hay ninguna evidencia concluyente para apoyar su uso para estos trastornos. Se han sugerido preparados de probióticos que contengan los miembros de las bacterias anaerobias obligatorias que forman la mayor parte de la microbiota saludable (7).

Las correlaciones entre la microbiota intestinal y el cambio en la composición corporal indican que los probióticos pueden influir en el metabolismo energético en la obesidad, desempeñando un papel importante en la prevención de la producción de endotoxinas, que puedan conducir a disbiosis de la microbiota asociada a la obesidad (7).

3. Prebióticos: la respuesta de la microbiota intestinal a las intervenciones dietéticas está influenciada por la composición de la microbiota predominante y en cierta medida, las respuestas pueden ser específicas al individuo. Una ventaja potencial podría ser la disminución en el tiempo de tránsito intestinal y por lo tanto, reducir la exposición de la luz intestinal a compuestos tóxicos o nocivos (1).

4. Trasplante fecal: también conocido como bacteroterapia fecal, el objetivo de esta terapia es reemplazar o reponer la microbiota intestinal de un individuo enfermo mediante el trasplante de la microbiota de un donante sano, han reportado una tasa de éxito del 90 % cuando el trasplante fecal se utiliza para tratar infección refractaria por *C. difficile* (1,8).

USO DE PROBIÓTICOS EN LA PREVENCIÓN DE DIARREA AGUDA

La Organización Mundial de la Salud recomienda lactancia humana exclusiva durante los primeros seis meses de vida, ésta promueve el desarrollo de la microbiota intestinal del lactante que contribuye en la prevención de enfermedades comunes en la infancia como los son las infecciones gastrointestinales, respiratorias y prevención de alergia (9).

Debido a las diferencias en la composición entre la leche humana y la fórmula infantil estándar, existe un amplio consenso en que la composición de la microbiota gastrointestinal difiere, dependiendo del tipo de alimentación. La cantidad de bifidobacterias es significativamente mayor en los lactantes alimentados con leche humana (10). En 1906, Tissier observó que gran colonización fecal por bifidobacterias ejercía efecto protector contra el desarrollo de diarreas. En general, las bacterias lácticas aisladas de leche humana parecen mostrar un gran potencial para colonizar y/o para producir sustancias an-

timicrobianas en las mucosas (11-13).

El uso de probióticos en prevención de diarrea es promisorio, Shirota en un estudio controlado, doble ciego realizado en la India, que incluyó una población mayor de 3000 pacientes entre 1 y 5 años de edad que recibieron *Lactobacillus casei*, demostró la reducción de los episodios de diarrea en un 14 % (14). Tres grandes ensayos controlados aleatorios (ECA) proporcionaron evidencia de un efecto modesto, estadísticamente significativo, pero de dudosa importancia clínica, con algunas cepas probióticas (*L. casei* GG, *L. reuteri* y *B. lactis*) en la prevención de la diarrea adquirida en la comunidad (15). Estudios posteriores, evidenciaron que los probióticos producen un modesto beneficio en la prevención de las infecciones gastrointestinales agudas en lactantes y niños sanos (16).

Se ha demostrado que la levadura probiótica *S. boulardii* es más eficaz que los alimentos fermentados (17) y puede reducir hasta 50 % un nuevo episodio de diarrea en los 2 meses posteriores a su administración durante un cuadro de diarrea aguda (18). *Lactobacillus rhamnosus* GG se asoció con una reducción en la duración y gravedad de la diarrea (19,20). Algunos estudios indican la necesidad de establecer la duración, cepa y dosis del probiótico para evaluar su actividad clínica.

USO DE PROBIÓTICOS EN EL TRATAMIENTO DE DIARREA AGUDA

El uso de probióticos es siempre controversial, y aunque es un tema de actualidad, su indicación ha sido evidenciada desde los tiempos antiguos; en Roma (76 d.C.), Plinio ya recomendaba el uso de leche fermentada para el tratamiento de la diarrea aguda (21-23).

El creciente conocimiento sobre la relación entre el microbioma intestinal y la salud humana, ha incrementado el interés por los probióticos (24). Los microorganismos utilizados como probióticos, incluyen a la levaduras *Sacharomyces cerevisiae* y especialmente, a bacterias de los géneros *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*, aunque algunas formulaciones pueden incluir algunas cepas de *Streptococcus*, *Enterococcus*, *Pediococcus*, *Propionibacterium*, *Bacillus* y *Escherichia*. El uso preferencial de *Lactobacillus* y bifidobacterias se debe por una parte, a que se les considera avirulentos y de hecho, muchas especies gozan del estatus GRAS (Generally Recognized As Safe) de la FDA; por otra parte, que son los organismos que más se han empleado en las pruebas de aptitud probiótica y en consecuencia, sus propiedades beneficiosas están más contrastadas (25). Estos géneros pertenecen al grupo de bacterias ácido lácticas, por su capacidad de producir ácido láctico (ver Tabla 1). También se describen otras bacterias y levaduras, como por ejemplo *Sacharomyces boulardii*.

La indicación de probióticos en enfermedades gastrointestinales se ha basado en que pueden modificar la composición de la microbiota y actuar contra los patógenos entéricos.

Tabla 1. Principales bacterias de los géneros *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* usadas como probióticos

<i>Lactobacillus</i>	<i>Bifidobacterium</i>
<i>Lactobacillus</i>	<i>Bifidobacterium</i>
<i>L. acidophilus</i>	<i>B. bifidum</i>
<i>L. delbrueckii bulgaricus</i>	<i>B. infantis</i>
<i>L. casei</i>	<i>B. animalis</i>
<i>L. rhamnosus</i> GG	<i>B. brevis</i>
<i>L. reuteri</i>	<i>B. longum</i>
<i>L. plantarum</i>	<i>B. adolescentes</i>

Fuente: Manrique Vergara et al, 2014 (26).

En cuanto a los puntos potenciales de modificación de las alteraciones fisiopatológicas de las diarreas mediante probióticos se destacan:

- Corregir alteraciones de microbiota intestinal
- Reforzar la barrera intestinal
- Evitar la translocación bacteriana
- Impedir la adhesión de patógenos a las células del epitelio mucoso intestinal
- Producir inmunomodulación e inmunostimulación local y sistémica
- Corregir la dismotilidad (26,27).

Múltiples estudios y meta análisis que evalúan el uso de probióticos en la gastroenteritis aguda, se identificó un efecto significativo en relación con la duración media de la diarrea, disminución del riesgo de diarrea de 4 días o más y disminución de la frecuencia de evacuaciones para el segundo día. El efecto es cepa específico y solamente está demostrada para *Lactobacillus casei* GG, *Lactobacillus reuteri* y *Sacharomyces boulardii*. No se observaron diferencias significativas del efecto entre los tres tipos de probióticos, lo que demuestra su equivalencia terapéutica (28).

Otro estudio reportó efecto beneficioso, estadísticamente significativo y clínico moderado de *Lactobacillus* GG, en su mayoría y *S. boulardii* en el tratamiento de la diarrea acuosa aguda y en particular, principalmente en las producidas por Rotavirus, reduciendo en un día la duración de la diarrea, el efecto es dependiente de la cepa y de la dosis (29).

Ensayos Controlados Aleatorios (ECA) con *L. reuteri* DSM 17938 y *L. reuteri* ATCC 55730, en niños hospitalizados de 3 a 60 meses; en comparación con el placebo o ningún tratamiento, demostraron reducción de la duración de la diarrea y aumento de la probabilidad de curación en el día 3. De igual manera tres ECA, señalan que en comparación con placebo, la administración de *Lactobacillus rhamnosus* GG durante la estancia hospitalaria se asoció con tasas significativamente más baja de diarrea y gastroenteritis por Rotavirus (10, 30, 31).

Un ECA abierto en niños paquistaníes con gastroenteritis aguda se demostró que con el uso de *S. boulardii* durante 5 días redujo significativamente la frecuencia de las evacuaciones y duración de la diarrea (3.5 vs 4.8 días, $p = 0,001$) 0

% (18). Los probióticos parecen tener claros efectos en la reducción, duración y frecuencia de la diarrea aguda, con equivalencia terapéutica entre *Lactobacillus casei* GG, *Lactobacillus reuteri* y *Saccharomyces boulardii* siendo más efectivos los microorganismos vivos (31).

Una mezcla de *L. acidophilus*, *B. bifidum* (*B. lactis*) y *L. bulgaricus* no disminuyó la duración de la diarrea. Dos metaanálisis concluyeron que la mayoría de los estudios se realizaron en el mundo desarrollado, y que LGG, *L. acidophilus* y *L. bulgaricus* no tenía eficacia (30).

Los microorganismos vivos disminuyeron significativamente la duración de la diarrea frente a los muertos. Los probióticos que han demostrado claramente su eficacia son fundamentalmente *Lactobacillus rhamnosus* GG y *S. boulardii*. Este efecto parece ser dosis dependiente, siendo más eficaces las dosis más elevadas y más útiles cuando se emplean precozmente en el curso de la diarrea (21).

La Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología, y Nutrición Pediátrica (ESPGHAN) recomienda considerar el uso de LGG y *Saccharomyces boulardii*, junto con la terapia de rehidratación, en niños con diarrea aguda. Recomendación débil para *L. reuteri* DSM 17938 y para *L. acidophilus* LB (cepa de probiótico inactivada por el calor) (30-34).

En la Tabla 2 se registran los probióticos y las dosis recomendadas en las guías de práctica clínica de la ESPGHAN (13). La segunda versión de la Guía de práctica clínica ibero-latinoamericana ha realizado una gradación de la evidencia para el articulado de las recomendaciones, sistema GRADE (clasificación de las recomendaciones de la evaluación, desarrollo y grupo de trabajo de evaluación) y se establecen en función de la calidad metodológica de los estudios, la consistencia de los resultados entre los estudios, el nivel de extrapolabilidad, el balance riesgo beneficio y el análisis costo beneficio. Dispone de 4 categorías de la calidad de la evidencia (alta, moderada, baja y muy baja) y 2 categorías de la fuerza de la recomendación (fuerte o débil) (32).

Tabla 2. Probióticos para tratamiento de la gastroenteritis aguda

Probióticos con recomendación	Calidad de evidencia	Recomendación	Dosis Positiva
<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG	Baja	Fuerte	≥ 1010 UFC/día (5-7días)
<i>Saccharomyces boulardii</i>	Baja	Fuerte	250-750mg/día (5-7días)
<i>Lactobacillus reuteris</i> DSM17938	Muy baja	Débil	108 a 4 x 108 (5-7días)
<i>Lactobacillus acidophilus</i> LB (inactivado por calor)	Muy baja	Débil	Min: 5 dosis de 1010 UFC >48h Max: 9 dosis de 1010UFC (4,5d)

Fuente: Guarino A et al, 2014 (32).

USO DE PROBIÓTICOS EN LA DIARREA ASOCIADA A ANTIBIÓTICOS (DAA)

La diarrea asociada con antibióticos (DAA) se define como un cuadro diarreico que ocurre en relación a la administración de antibióticos (34). Los antibióticos pueden dar

lugar a diarrea por dos mecanismos: el primero es su propio efecto tóxico directo en el intestino, y el segundo, una alteración de la microbiota intestinal, reduciéndose ciertas poblaciones de bacterias intestinales con funciones particulares sobre el metabolismo de los carbohidratos o permitiendo que puedan multiplicarse bacterias resistentes que producen la diarrea, el *Clostridium difficile* es parte de la microbiota intestinal, en condición de disbiosis causa síntomas como: diarrea leve o aguda, disentería y enfermedad pseudomembranosa (35).

La diarrea asociada a antibióticos puede aparecer desde pocas horas de iniciado el tratamiento antibiótico hasta dos a seis semanas de terminado el tratamiento (36). Cualquier antibiótico puede causar esta afección. Entre los fármacos responsables del problema la mayoría de las veces se encuentran: la clindamicina, ampicilina, amoxicilina y cefalosporinas (independientemente de la vía de administración) (35).

Meta-análisis de 19 estudios aleatorizados, demuestra que los probióticos reducen de forma significativa el riesgo de desarrollar diarrea asociada a la toma de antibióticos en 52 % (p <0,001) (37). Este beneficio aumenta cuando la toma de probióticos comienza en las primeras 72 horas del tratamiento antibiótico, las especies que se han evaluado están *L. rhamnosus*, *L. acidophilus* y *S. boulardii* (8). Estudio realizado en Polonia, quienes recibieron tratamiento antibiótico con adición de 250 mg de *Saccharomyces boulardii* o placebo, reduciendo significativamente la prevalencia de diarrea el grupo que recibió el probiótico 8 % frente a 23 % de los que reciben placebo (p <0,001) (38). Un estudio diseñado para evaluar el impacto de los probióticos en el tratamiento contra *Helicobacter pylori*, evidencio que el grupo que recibió probióticos (*Bacillus clausii*) en conjunto con la triple terapia, presento menor incidencia de diarrea que los del grupo control (solo triple terapia) (p<0,00001) (41).

Morales González y colaboradores afirmaron “Se ha comprobado que la toma de agentes probióticos reduce la incidencia de diarrea por antibióticos” (35). Se ha planteado que en humanos el mecanismo protector de los probióticos se asocia a la producción de ácidos orgánicos, bacteriocinas y péptidos, que interferirían con la acción de patógenos gastrointestinales y al efecto inmunostimulante e inmunomodulador ya descrito (39,40). Otro autor concluye que 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 (42). La combinación de probióticos con antibióticos disminuyen el riesgo de diarrea asociada (43). Sin embargo, por el momento no se dispone de estudios concluyentes para recomendar de manera rutinaria el empleo conjunto de probióticos y antibióticos, aunque algunas cepas, principalmente

Saccharomyces boulardii y *Lactobacillus* GG, han demostrado su eficacia disminuyendo la incidencia de DAA.

Hay un expreso señalamiento en la Guía Práctica de Probióticos y Prebióticos de la Organización Mundial de Gastroenterología (44) con respecto que en la diarrea asociada a los antibióticos, existen fuertes evidencias de la eficacia de *S. boulardii* o *L. rhamnosus* GG en adultos o niños que reciben antibióticos. La investigación reciente indicó la eficacia de *L. casei* DN-114 001 en pacientes adultos hospitalizados para la prevención de la diarrea asociada a los antibióticos y diarrea por *C. difficile* (44), sin embargo es prematuro establecer conclusiones acerca de la eficacia y la seguridad de otros agentes probióticos para la DAA en los niños (42).

USO DE PROBIÓTICOS EN LA DIARREA DEL VIAJERO

La diarrea aguda es la enfermedad más común que afecta a los viajeros que van a regiones del mundo de bajos recursos. Aunque la mejoría de la higiene ha reducido el riesgo, en muchos destinos, sigue siendo alto, del 10 a 40 % (45) y genera grandes impactos en la salud y en la economía (30), para la Sociedad Internacional de Medicina del Viajero (ISMT), la diarrea del viajero es la enfermedad más común, relacionada con los viajes en los niños (46). Se reportan 12 millones de casos cada año y las tasas varían de 5 a 50 %, dependiendo del destino, siendo los países ecuatoriales los poseedores de las tasas más altas; generalmente ocurre como casos esporádicos, pero se pueden producir brotes, en grupos de viajeros ubicados juntos (47). El sur de Asia, África occidental y central siguen siendo los destinos con mayor riesgo; las tasas han ido disminuyendo en América del Sur, en el este y sudeste de Asia, en África del Norte, los riesgos estimados varían desde intermedio a riesgo alto (45).

Además del destino y la duración de la exposición, el estilo del viaje en particular y del presupuesto disponible para el mismo, se consideran factores de riesgo. La diarrea del viajero suele transmitirse por alimentos o agua contaminada. Las bacterias enteropatógenas son las más importantes agentes etiológicos, en orden decreciente: *Escherichia coli* enterotoxigénica, enteroadherente, el virus Norwalk, Rotavirus, especies de *Salmonellas*, *Campylobacter jejuni*, *Shigella*, *Aeromonas*, *Plesiomonas*, *Bacteroides fragilis* y especies de *Vibrio* y parásitos (*Entamoeba histolytica*, *Giardia intestinalis*), *Cryptosporidium* y especies de *Microsporidium* (42,47).

El tratamiento comprende medidas preventivas tales como: evitar los alimentos y bebidas que puedan estar contaminados, el lavado de manos frecuente (da protección muy modesta); la disminución probablemente se refleja mas por las prácticas de saneamiento en los establecimientos de comida (42,47), es importante, la elección adecuada de los restaurantes, evitando los bufets (45).

El uso de probióticos se ha evaluado en la prevención de la diarrea del viajero, meta-análisis de 12 ECA de varios pro-

bióticos (incluyendo *S. boulardii*, lactobacilos y las mezclas de diferentes cepas de probióticos) para la prevención de la diarrea del viajero, encontró una reducción significativa en el riesgo (RR=0,85, 95 % un intervalo de confianza (CI) 0,79-0,91) (48). Se reportan efectos beneficiosos con el uso de *S. boulardii* en términos de reducción de la incidencia de la diarrea, que ha demostrado ser dependiente de la dosis y de la localización geográfica (30); en viajeros que recibieron *S. boulardii* a dosis de 250 mg/día, comenzando el tratamiento 5 días antes de viajar y durante todo el viaje, la incidencia fue de 34 % en comparación con 43 % en los pacientes que recibieron placebo, y para dosis de 1 gr/día de 39 bajó a 29 % (47,48); en otro estudio realizado con *S. boulardii*, la diarrea del viajero se desarrolló en el 43 % de los pacientes que recibieron placebo y significativamente menos en los que recibieron la dosis baja de *S. boulardii* 34% y los que recibieron dosis más alta *S. boulardii* 32 % (47).

Otros dos ECA controlados con placebo doble ciego concluyen que preparados con *L. rhamnosus* GG durante 1-2 semanas, podría prevenir la diarrea del viajero, mostrándose reducción del 11,8 % en la incidencia de la misma, con un efecto diferencial dependiente de la ubicación de los viajes (30,48). Otro estudio publicado que hizo seguimiento a viajeros finlandeses hacia Turquía mostró que, en 1 de 2 hoteles, donde recibían *Lactobacillus* GG le confirió una tasa significativa de protección, de 39,5 y 27,9 %, en las semanas 1 y 2 del estudio, respectivamente. En el otro hotel, no se observó ninguna protección con el consumo de *Lactobacillus* GG. (49). *Lactobacillus rhamnosus* (LGG), ha demostrado que disminuye la diarrea del viajero, sin embargo, preparaciones con probióticos no viables de *Lactobacillus*, no tienen efectividad (50). Ensayos que utilizaron *Lactobacillus acidophilus* y *Lactobacillus rhamnosus* (LGG) mostraron resultados negativos en la prevención de la diarrea del viajero (30). Mezcla de cepas de probióticos redujo significativamente la incidencia de diarrea del viajero a turistas que viajaban a Egipto, de 71 % en el grupo placebo al 43 % en el grupo con el tratamiento (51).

Aunque los probióticos pueden ser útiles en el tratamiento de la diarrea aguda infantil, su papel en el tratamiento de la diarrea del viajero no ha sido establecido; hay muy pocos estudios bien diseñados disponibles para hacer recomendaciones (45). Probaron *S. cerevisiae* (Alemania), ó *S. boulardii* (fuera de Alemania), para el tratamiento de los viajeros que habían desarrollado diarrea del viajero en Túnez. Se les dio de manera aleatoria 600 mg de *S. cerevisiae* durante cinco días, de 60 pacientes, 43 completaron el ensayo, pero la duración de la diarrea no fue significativamente diferente. Ningún otro ensayo se ha hecho para el tratamiento de la diarrea del viajero utilizando *S. boulardii*. Los estudios, aún cuando son limitados, indican que los probióticos pueden ser más eficaces en prevenir la diarrea del viajero, en lugar de su tratamiento, una vez que se vuelve sintomática (47).

REFERENCIAS

1. Walkera AW, Lawley TD. Therapeutic modulation of intestinal dysbiosis. *Pharmacol Res* 2013; 69: 75–86.
2. Pham TA, Lawley TD. Emerging insights on intestinal dysbiosis during bacterial Infections. *Curr OpMicrobiol* 2014; 17: 67–74.
3. Robles Alonso V, Guarner F Linking the gut microbiota to human health. *Br J Nutr* 2013; 109: S21–S2.
4. Wang H, Zhang W, Zuo L, Dong J, Zhu W, Li Y, et al. Intestinal dysbacteriosis contributes to decreased intestinal mucosal barrier function and increased bacterial translocation. *Letters in Applied Microbiology* 2013; 58: 384-392.
5. Antharam VC, Li, EC, Ishmael A, Sharma A, Mai V, Rand KH, et al. Intestinal Dysbiosis and Depletion of Butyrogenic Bacteria in *Clostridium difficile* Infection and Nosocomial Diarrhea. *J Clin Microbiol* 2013; 51(9): 2884–2892.
6. Banquet Jiménez M. Treatment of irritable bowel syndrome with probiotics. An etiopathogenic approach at last?. *Rev Esp Enferm Dig* 2009; 101(8): 553-564.
7. Lee SJ, Bose S, Seo J, Chung W, Lim CHY, Kim H. The effects of co-administration of probiotics with herbal medicine on obesity, metabolic endotoxemia and dysbiosis: A randomized doubleblind controlled clinical trial. *Clin Nutr* 2014; 33: 973-981.
8. Landy J, Al-Hassi HO, McLaughlin SD, Walker AW, Ciclitira PJ, Nicholls RJ, et al. Review article: faecal transplantation therapy for gastrointestinal disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34:409–415.
9. OMS-UNICEF. Estrategia mundial para la Alimentación del Lactante y del niño pequeño.e maternidad. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2002. [Consultado 20/11/15] Disponible en: www.who.int/nutrition/publications/gi_infant_feeding_text_spa.pdf
10. Harmsen HJ, Wildeboer-Veloo AC, Raangs GC, Wagendorp AA, Klijn N, Bindels JG, et al. Análisis del desarrollo de la flora intestinal en los lactantes alimentados con fórmula y mediante el uso de métodos de identificación y detección molecular. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 30: 61-67.
11. Martín R, Olivares M, Marín ML, Fernández L, Xaus J, Rodríguez JM. Probiotic potential of 3 lactobacilli strains isolated from breastmilk. *J Human Lact* 2005 ;21:8-17.
12. Martín R, Jiménez E, Olivares M, Marín ML, Fernandez L, Xaus J, Rodríguez JM. Lactobacillus salivarius CECT 5713, a potential probiotic strain isolated from infant feces and breastmilk of a mother-child pair. *Int J Food Microbiol* 2006; 112:35-43.
13. Beasley SS, Saris, PEJ. Nisin-producing *Lactococcus lactis* strains isolated from human milk. *Appl Environ Microbiol* 2004; 70: 5051-5053.
14. Sur D, Manna B, Niyogi SK, Ramamurthy T, Palit A, Nomoto K, et al. Role of probiotic in preventing acute diarrhoea in children: a community-based, randomized, double-blind placebo-controlled field trial in an urban slum. *Epidemiol Infect* 2010; 30:1-8.
15. 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; 42:454-475.
16. 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; 126:1217-1231.
17. Kurugöl Z, Koturoğlu G. Effects of *Saccharomyces boulardii* in children with acute diarrhoea. *Acta Pediatr* 2005; 94:44-47.
18. Billoo AG, Memon MA, Khaskheli SA, Murtaza G, Iqbal K, Shekhani M, Siddiq A. Role of a probiotic (*Saccharomyces boulardii*) in management and prevention of diarrhoea. *World J Gastroenterol* 2006; 12(28):4557-4560.
19. Eren M, Dinleyici EC, Vandenplas Y. Clinical efficacy comparison of *Saccharomyces boulardii* and yogurt fluid in acute non-bloody diarrhea in children: a randomized, controlled, open label study. *Am J Trop Med Hyg* 2010; 82: 488-491.
20. Guarino A, Lo Vecchio A, Canani RB. Probiotics as prevention and treatment for diarrhea. *Curr Opin Gastroenterol* 2009; 25:18-23.
21. Vandenplas V, De Greef E, Devreker T, Veereman-Wauters G, Hauser B. Probiotics and prebiotics in infants and children. *Curr Infect Dis Rep* 2013; 15:251-262.
22. Floch Martin H. Recommendations for Probiotic Use in Humans-A 2014 Update. *Pharmaceuticals* 2014;7(10):999-1007.
23. Floch MH, Walker WA, Madsen K, Sanders ME, Macfarlane GT, Flint HJ, et al. Recommendations for Probiotic Use-2011 Update. *J Clin Gastroenterol* 2011; 45:S168-171.
24. Álvarez Calatayud G, Apiroz F. Empleo de probióticos y prebióticos en atención primaria. *Nutr Hosp* 2015; 31(1): 59-63.
25. Rodríguez JM. Probióticos: del laboratorio al consumidor. *Nutr Hosp* 2015; 31(1):33-47.
26. Manrique Vergara D, Carreras Ferrer I, Ortega Anllo E, González Sánchez ME. Probióticos; más allá de la salud intestinal. *Nutr hosp* 2014; 30(2):63-67.
27. Tojo Sierra R, Álvarez Calatayud G. Simposio sobre probióticos y prebióticos en pediatría. IV Workshop Probióticos, Prebióticos y Salud: Evidencia Científica. *Nutr Hosp* 2013; 28(1):3-70:37.
28. Allen SJ, Martínez EG, Gregorio GV, Dans LF. Probiotics for treating acute infectious diarrhoea. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(11):CD003048.
29. Guandalini S. Probiotics for prevention and treatment of diarrhoea. *J Clin Gastroenterol* 2011; 45 (1):49-53.
30. Cruchet S, Furnes R, Maruy A, Hebel E, Palacios J, Medina F, et al. The Use of Probiotics in Pediatric Gastroenterology: A Review of the Literature and Recommendations by Latin-American. *Paediatr Drugs* 2015; 17(3):199-216.
31. Salazar-Lindo E, Polanco Allue I, Gutierrez Castellon P y Grupo Ibero-Latinoamericano sobre el Manejo de la diarrea aguda. Guía de práctica clínica ibero-latinoamericana sobre el manejo de la gastroenteritis aguda en menores de 5 años: tratamiento farmacológico. *An Pediatr (Barc)* 2014; 80(1):15-22.
32. Guarino A, Ashkenazi S, Gendrel, 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; 59:132-152.
33. Szajewska H, Guarino A, Hojsak I, Indrio F, Kolacek S, Shamir R, et al. On Behalf of the ESPGHAN Working Group for Probiotics and Prebiotics, 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):531-539.
34. Bartlett JG. Antibiotic-associated diarrhea. *N Engl J Med* 2002; 346:334-340.
35. Morales S., Navazo L. Diarrea por antibióticos. *Rev Esp Enf Digest* 2006; 98 (7): 550-559. [Citado 11 de abril 2015] Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1130-01082006000700008&lng=es.

36. Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos de America. Colitis pseudomembranosa. [Actualizado 15 mayo 2014]. Disponible en: <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/000259.htm> [Consultado el 11 abril 2015].
37. Sazawal S, Hiremath G, Dhingra U, Malik P, Deb S, Black RE. Efficacy of probiotics in prevention of acute diarrhea: a meta-analysis of masked, randomized placebo-controlled trials. *Lancet Infect Dis* 2006; 6(6):374-382.
38. Kotowska M, Albrecht P, Szajewska H. *Saccharomyces boulardii* in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea in children: a randomized double-blind controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21(5):583-590.
39. De Roos NM, Katan MB. Effects of probiotic bacteria on diarrhea, lipid metabolism, and carcinogenesis: a review of papers published between 1988 and 1998. *Am J Clin Nutr* 2000; 71:405-411.
40. Gill HS, Rutherford KJ, Cross MI, Gopal PK. Enhancement of immunity in the elderly by dietary supplementation with the probiotic *Bifidobacterium lactis* HN019. *Am J Clin Nutr* 2001; 74: 833-839.
41. Salvatierra A, Gutiérrez J. Experiencia clínica con el uso de probiótico en pacientes pediátricos infectados con *Helicobacter pylori* en Venezuela. *Rev Fac Med UC* 2012 (comunicación personal)
42. Johnston B, Goldenberg J, Vandvik P, Sun X, Guyatt G. Probióticos para la prevención de la diarrea asociada con antibióticos en niños (Revision Cochrane traducida). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011: CD004827. DOI: 10.1002/14651858.CD004827
43. 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; 34:1079-1087.
44. Organización Mundial de Gastroenterología (OMGE). Guías prácticas: Probióticos y Prebióticos 2008. Disponible en: www.worldgastroenterology.org/.../19_probioticos_prebioticos_es.pdf. [Fecha de consulta: 11 abril 2015].
45. Steffen R, Hill D, DuPont H. Traveler's Diarrhea. A Clinical Review. *JAMA* 2015; 313 (1):71-80.
46. Hagmann S, Leshem E, Fischer P, Stauffer W, Barnett E, Christenson J. Preparing Children for International Travel: Need for Training and Pediatric-Focused Research. *J Travel Med* 2014; 21:377-383.
47. Mc Farland L. Systematic Review and meta-analysis of *Saccharomyces boulardii* in adult patients. *World J Gastroenterol* 2010; 16(18):2202-2222.
48. Goldin BR, Gorbach SL. Clinical Indications for Probiotics: An Overview. *CID* 2008; 46 (2):96-100.
49. Pasariello A, Agricole P, Malfertheiner P. A critical appraisal of probiotics (as drugs or food supplements) in gastrointestinal diseases. *Curr Med Res Op* 2014; 30 (6):1055-1064.
50. Graves N. Acute Gastroenteritis. *Prim Care Clin* 2013. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pop.2013.05.006>. [Fecha de consulta: 15 abril 2015].
51. Wolvers D, Antoine JM, Myllyluoma E, Schrezenmeir J, Szajewska H, Rijkers G. Guidance for substantiating the evidence for beneficial effects of probiotics: prevention and management of infections by probiotics *J Nutr* 2010. Disponible en: <http://jn.nutrition.org/cgi/content/full/jn.109.113753/DC1>. [Fecha de consulta: 23 marzo 2015].