

Guía de Práctica Clínica Ibero-Latinoamericana del uso de Bióticos en Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica: Actualización

Dra. María Fernanda Bello Marambio
Gastroenteróloga Pediatra

Disclaimer

"Esta presentación está destinada únicamente a fines educativos. Abbott ha contratado directamente al presentador para la preparación de esta presentación y/o su entrega. Las declaraciones de hechos y opiniones expresadas en esta presentación y mostradas en las diapositivas son únicamente del presentador y no necesariamente de Abbott ni deben atribuirse a ella. Abbott no asume ninguna responsabilidad ni garantiza la exactitud, integridad o confiabilidad de la información/contenido proporcionado en este documento y renuncia expresamente a la responsabilidad en relación con el contenido de este documento. Esta presentación no se puede modificar, duplicar o redistribuir en su totalidad o en parte sin el permiso expreso por escrito de Abbott y/o el presentador. El nombre y el logotipo de Abbott son marcas registradas/propiedad intelectual de Abbott Laboratories Inc. y sus afiliados y se usan con permiso".

Introducción

- La estabilidad y composición de la microbiota juega un rol fundamental en la salud y el bienestar del ser humano a través de la vida desde el nacimiento.
- Múltiples estudios con el uso de probióticos se han llevado a cabo para la prevención y tratamiento de diferentes condiciones.





Probióticos

"Microorganismo vivo que, cuando se administra en cantidades adecuadas, confiere beneficio para la salud del huésped"

Efecto: cepa específico

FAO/WHO. Working group on drafting guidelines for the evaluation of probiotics in food. Guidelines for the evaluation of probiotics in food. 2002.

Table 3 Criteria for use as a probiotic. Adapted from Borchers et al. [20]

-
- The organism must be fully identified: genus, species and strain
 - No pathogenic effects and toxicity, and must not be associated with disease or be carrying antibiotic resistance genes
 - It must be viable and stable (at least briefly) in the gastrointestinal tract, and resistant to bile acids and digestive enzymes
 - It must adhere to mucosal surface and colonize the intestine (at least briefly)
 - It must be stable during processing and storage
 - It must have a sufficient number of viable cells
 - It must undergo *in vivo* and *in vitro* trials to prove any attributed probiotic effect and documented clinical benefit
-

Principales mecanismos de acción



Table 4 Summary of mechanisms of action of probiotics

Immunomodulation	<p>Increase in the number of immunoglobulin-secreting cells in the intestinal mucosa</p> <p>Facilitates transport of antigens to the submucosal lymphocytes ensuring a more immediate immune reaction [25]</p>
Antibacterial action	<p>Production of antibacterial substances</p> <p>Action against common pathogens (<i>E. coli</i>, <i>Clostridium difficile</i> and <i>Salmonella</i> spp.) [21]</p>
Competitive exclusion	<p>Competes with adhesion of pathogens to the intestinal mucosa</p> <p>Colonization of the intestine with beneficial bacteria [23]</p>



REVIEW ARTICLE

The Use of Probiotics in Pediatric Gastroenterology: A Review of the Literature and Recommendations by Latin-American Experts

Sylvia Cruchet · Raquel Furnes · Aldo Maruy · Eduardo Hebel · Jorge Palacios · Fernando Medina · Nelson Ramirez · Marina Orsi · Lysette Rondon · Vera Sdepanian · Luis Xóchihua · Manuel Ybarra · Roberto Arturo Zablah

Key Points

Certain probiotics have demonstrated efficacy and are widely used for preventing and treating medical conditions involving the gastrointestinal tract in children.

Lactobacillus rhamnosus GG (LGG), *L. reuteri* and *Saccharomyces boulardii* are the best studied probiotics and have been shown to be most effective as treatment if introduced early in the course of the disease.

Due to strain specificity, only clinically tested probiotics can be recommended to treat specific indications in children.

AI 2015....recomendaciones

Grade of Recommendation for the prevention of acute infectious diarrhea by probiotic-enriched formulas	1b for <i>LGG</i> , <i>L. reuteri</i> , <i>B. lactis</i>
--	--

Grade of Recommendation for treatment of acute infectious diarrhea	1a for <i>LGG</i> , and <i>S. boulardii</i> 1b for <i>L. reuteri</i>
--	---

Grade of Recommendation for prevention of nosocomial diarrhea	1b for: <i>B. lactis Bb12</i> , <i>S. thermophiles</i> , <i>B. bifidum</i> , and <i>LGG</i>
---	---

Grade of Recommendation for prevention of antibiotic-associated diarrhea	1b for <i>LGG</i> and <i>S. boulardii</i>
--	---

Grade of Recommendation for infantile colic	Colic prevention: 1a for <i>L. reuteri</i> DSM 17938 Colic treatment: 1b for <i>L. reuteri</i> DSM 17938
---	---

Grade of Recommendation for prevention of traveler's diarrhea	1b for <i>S. boulardii</i>
---	----------------------------

Grade of Recommendation for Ulcerative colitis Pouchitis Crohn's disease	1b for VSL#3 Not recommended Not recommended
--	--

Grade of Recommendation for prevention of necrotizing enterocolitis	1a for <i>B. breve</i> , mixtures of <i>Bifidobacterium</i> and <i>Streptococcus</i> , <i>LGG</i> , <i>L. acidophilus</i> and <i>L. reuteri</i> DSM 17938
---	---

Evidencia baja

Grade of Recommendation for improving symptoms of irritable bowel syndrome	2c for <i>LGG</i> and <i>VSL#3</i>
--	------------------------------------

No recomendados

Grade of Recommendation for eradication of <i>H. pylori</i>	Not recommended
--	-----------------

Grade of Recommendation for constipation	Not recommended
---	-----------------

Grade of Recommendation for allergy	Evidence inconclusive, insufficient Not recommended
-------------------------------------	--

Probiotics for the Management of Pediatric Gastrointestinal Disorders: Position Paper of the ESPGHAN Special Interest Group on Gut Microbiota and Modifications

**Hania Szajewska, MD, [†]Roberto Berni Canani, MD, [‡]Magnus Domellöf, MD, [†]Alfredo Guarino, MD,
[§]Iva Hojsak, MD, ^{||}Flavia Indrio, MD, [†]Andrea Lo Vecchio, MD, [¶]Walter A. Mihatsch, MD,
[#]Alexis Mosca, MD, ^{**}Rok Orel, MD, ^{††}Silvia Salvatore, MD, ^{‡‡}Raanan Shamir, MD,
^{§§}Chris H. P. van den Akker, MD, ^{§§}Johannes B. van Goudoever, MD, ^{¶¶}Yvan Vandenplas, MD, and
^{¶¶}Zvi Weizman, MD, on behalf of the ESPGHAN Special Interest Group on Gut
Microbiota and Modifications*

RECOMENDACIÓN PROBIOTICOS SEGÚN ESPGHAN FEBRERO 2023

GASTROENTERITIS AGUDA

L Rhamnosus GG

Saccharomyces Boulardii

Limosilactobacillus Reuteri

L rhamnosus + L reuteri

COLICO INFANTIL

L. reuteri DSM 17938 por al menos 21 días

B lactis BB-12 por 21 a 28 días

DIARREA ASOCIADA A ATB

Dosis altas (\geq 5 mil millones de UFC por día) de:

- **S boulardii*** CNCM I-745
- **L rhamnosus GG**

PREVENCION NEC

L rhamnosus GG ATCC53103

Dosis: 1×10^9 UFC a 6×10^9 UFC

Combinación de **B infantis BB-02**, **B lactis BB-12** y **Str thermophilus TH-4** en $3,0$ a $3,5 \times 10^8$ UFC

DOLOR ABDOMINAL FUNCIONAL

L reuteri DSM 17938 (en una dosis de 10^8 CFU a 2×10^8 CFU/día)

L rhamnosus GG (en una dosis de 10^9 CFU a 3×10^9 CFU dos veces al día)

H. PYLORI

S boulardii

junto a terapia de erradicación



Resultados de la Guía de Práctica Clínica Ibero-Latinoamericana del uso de Bióticos en Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica

Guía de Práctica Clínica Ibero-Latinoamericana del uso de Bióticos en Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica: Capítulo Probióticos

Sylvia Cruchet¹, Rodrigo Vázquez², Roderick Bejarano³, Celina Guzmán⁴, Raquel Furnes⁵, Michelle Higuera⁶, Aldo Maruy⁷, Fernando Medina⁸, Marina Orsi⁹, Luis Peña¹⁰, Vera Sdepanian¹¹, Nelson Ramirez¹², José Spolidoro¹³, Roberto Zablah¹⁴, Christian Boggio-Marzet¹⁵, Yael Encinas¹⁶, Randall Quesada¹⁷ & Pedro Gutiérrez-Castrellón^{18,*}

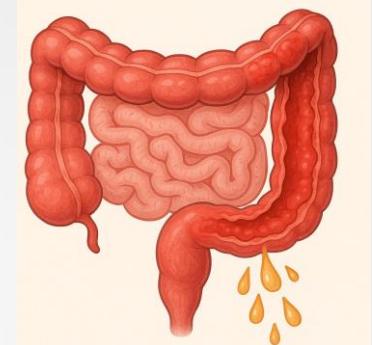
Grupo de trabajo sobre microbiota y bióticos (MPPP-LASPGHAN-Working Group) de la Sociedad Latinoamericana de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (LASPGHAN)*; y del Centro de Análisis de la Evidencia en Salud del International Scientific Council for Probiotics, A.C.

Metodología

- Se formularon recomendaciones de cepas específicas que contaran con al menos dos ensayos clínicos de adecuada calidad para poder emitir una recomendación y se armonizo el análisis de la evidencia, presentada mediante tablas GRADE, con la experiencia de tomadores de decisiones, a traves de panel Delphi para emitir recomendaciones armonizadas, practicas y costo-eficientes.

Manejo de la Gastroenteritis Aguda

Basado en la evidencia, se recomienda la utilización de:



- ***Lacticaseibacillus rhamnosus (L. rhamnosus) GG*** en dosis de $\geq 10/10$ UFC/día, durante un mínimo de 5 a 7 días (certeza de evidencia baja a moderada, grado de recomendación moderada a débil)
- ***Limosilactobacillus reuteri (L. reuteri) DSM 17938*** en dosis diarias de $1\times 10/8$ UFC, durante un mínimo de 5 días (certeza de la evidencia baja; grado de recomendación débil)
- ***Saccharomyces (S) boulardii*** en dosis de 250 a 750 mg/día, durante un mínimo de 5 a 7 días (certeza de la evidencia baja; grado de recomendación débil)
- Los expertos clínicos, basados en su experiencia, **consideran superior en eficacia a *S. boulardii*, en seguida a *L. rhamnosus* y en tercer lugar a *L. reuteri***, con una equivalencia de cepas en cuanto a su perfil de seguridad

Basados en la cantidad de evidencia existente, los resultados obtenidos y la calidad metodológica de la misma, **no se recomienda la utilización *Bacillus clausii*** en ninguna de sus presentaciones, como coadyuvante en esta condición clínica.

Diarrea Asociada a Antibióticos



- *S. boulardii* en dosis de 750mg/día o superiores por **al menos 21 días** (certeza de la evidencia moderada; grado de recomendación moderado)
- *L. rhamnosus GG* en dosis de $\geq 10/10$ UFC/día (certeza de la evidencia moderada; grado de recomendación moderado),
- iniciados simultáneamente con el inicio del esquema de antibiotico, y por **al menos 21 dias**, independiente de la duración del antibiotico.

Los expertos clínicos, basados en su experiencia, **consideran superior en eficacia a *S. boulardii*, y en seguida a *L. rhamnosus GG***, con una equivalencia de cepas en cuanto a su perfil de seguridad.

Considerando el tamaño de muestra ponderado de la totalidad de estudios realizados con *L. rhamnosus GG*, o con *S. boulardii*, y el diseño de los estudios (ensayos clínicos controlados de diseño tradicional), se recomienda la realización de un mayor número de ensayos de mundo real (RWE)

Infecciones por *Helicobacter pylori*



En las infecciones confirmadas por *H. pylori* de forma concomitante con la terapia estandarizada de erradicación se recomienda la administración de:

- *S. boulardii* en dosis de 500 a 750 mg/día, por **el tiempo que dure la terapia de erradicación** (nivel de evidencia moderado, grado de recomendación moderado)

El panel de expertos recomendó **administrar este probiótico por el tiempo que dure la terapia de erradicación**. Se percibió como un probiótico con **muy buena eficacia** y con un perfil excelente de seguridad.



Cólico del Lactante

- **Como primera opción, *L. reuteri DSM 17938*, en dosis de 1x10/8 UFC/día durante al menos 21 días, para la reducción del llanto y la inquietud presente en los lactantes con cólico infantil (certeza de la evidencia moderada, grado de recomendación moderada).**
- **Como segunda opción, *B. lactis BB-12*, en dosis de 1x10/8 UFC/día, durante 21 a 28 días (certeza de la evidencia baja, grado de recomendación débil)**
- **Como medida preventiva, *L. reuteri DSM 17938*, en dosis de 1x10/8 UFC/día, desde el momento del nacimiento y hasta los cuatro meses de vida, tiempo durante el cual existe el riesgo de desarrollar esta alteración de la interacción cerebro-intestino-microbiota**

El panel de expertos recomienda administrar ***L. reuteri*, 30 días a partir de la aparición de esta alteración**. Se percibió como un probiótico con buena eficacia, con muy buena aceptación por cuidadores y con un perfil excelente de seguridad. Para el caso de BB-12 se declara no contar con experiencia en la utilización de este probiótico en el cólico infantil.

Regurgitación Funcional



En relación con la utilización de probióticos como coadyuvantes en el manejo de la regurgitación funcional, si bien existe evidencia sobre la eficacia de la utilización de *L. reuteri*, la heterogeneidad en la forma de evaluar los desenlaces **no permite establecer una recomendación robusta para esta indicación**

El panel de expertos declara no utilizar de forma habitual probióticos como coadyuvantes en el manejo de la regurgitación funcional

Se recomienda el ensamblado de ensayos de mundo real, con la homogenización de las variables de desenlaces con la finalidad de mejorar la calidad de la evidencia y poder ensamblar en un futuro un perfil de recomendaciones adecuado

Dolor Abdominal Funcional y Síndrome de Intestino Irritable

Basados en la evidencia, se recomienda administrar:



- ***L. reuteri DSM 17938***, en dosis de 1 a 2 x10/8 UFC/día, por **al menos 8 semanas en menores de 18 años** con dolor abdominal funcional (certeza de la evidencia moderada; grado de recomendación moderada)
- ***L. rhamnosus GG***, en dosis de 1 a 3 x 10/9 UFC dos veces al día, por **al menos 8 semanas**, para el manejo de los síntomas asociados al Síndrome de Intestino Irritable (certeza de la evidencia baja a moderada; grado de recomendación débil a moderada)

El panel de expertos recomienda administrar ***L. reuteri DSM 17938 para mejorar la sintomatología del dolor abdominal funcional y *L. rhamnosus GG* para la mejoría de los síntomas del Síndrome de Intestino Irritable, ambos por un mínimo de ocho semanas.***

Se deja muy claro que el profesional de la salud debe ser enfático con el responsable del tratamiento de este paciente que la mejoría significativa se percibe a partir de la cuarta semana de tratamiento

Constipación Funcional



Existen al menos dos ECAS que evalúan la eficacia de *L. casei rhamnosus* Lcr35 o de *L. reuteri* DSM17938 (5 ECAs) como coadyuvantes en el tratamiento de la constipación funcional, y aunque la comparación de este último probiótico vs. placebo o synbiótico demostró su superioridad para mejorar la frecuencia de los movimientos intestinales, la heterogeneidad de los resultados y la ausencia de efecto significativo en otros desenlaces como la mejoría de la consistencia de las evacuaciones o la reducción de la defecación dolorosa; no es posible establecer una recomendación robusta para ningún probiótico

- El panel de expertos considera que ***L. reuteri* DSM 17938, en combinación con otras intervenciones** como oxido de magnesio, o polietilenglicol pudiera aportar cierto beneficio a este tipo de pacientes

Se establece la necesidad de diseñar un mayor número de ensayos clínicos, idealmente bajo la modalidad de mundo real que permitan establecer tamaños muestrales significativos y evaluar el impacto real de estas intervenciones en este tipo de alteraciones de la interacción cerebro-intestino-microbiota



Alergia Alimentaria

Basados en la evidencia se recomienda la utilización de *L. rhamnosus GG* en dosis de $\geq 1 \times 10^{10}$ UFC/día o superiores por **al menos 3 meses** (certeza de la evidencia moderada; grado de recomendación moderado) como **coadyuvante** para el manejo de la alergia alimentaria, particularmente de la alergia a la proteína de la leche de vaca.

El panel de expertos recomendó administrar **un mínimo de tres meses este probiótico**. Se percibió como un probiótico con **muy buena eficacia**, con muy buena aceptación por cuidadores y con un perfil excelente de seguridad

Enterocolitis Necrotizante

Basados en la evidencia se recomienda:

- *L. rhamnosus GG ATCC53103* en dosis de 1x10/9 a 6x10/9 UFC (bajo nivel de evidencia, grado de recomendación débil) por **al menos 30 días**, o
- *L. reuteri DSM 17938* en dosis de 1 a 2 x10/8 UFC (bajo nivel de evidencia, grado de recomendación débil) como coadyuvante en el manejo de la enterocolitis necrotizante del prematuro



El panel de expertos recomendó administrar **un mínimo de 30 días estas dos opciones de probiótico**. Se perciben como un probióticos con buena eficacia, y con un perfil adecuado de seguridad y **recomiendan vigilar de cerca el riesgo de sepsis en prematuros multiinvadidos**

Sobrepeso u Obesidad	No existe suficiente evidencia que permita establecer una recomendación sobre algún tipo específico de probiótico como coadyuvante en el manejo del sobrepeso u obesidad en menores de 18 años
Hígado Graso Asociado a Alteraciones Metabólicas (MAFLD)	No existe hasta el momento suficiente evidencia, con la calidad adecuada que permita establecer alguna recomendación de un probiótico en particular como coadyuvante en el manejo de NAFLD/MAFLD
Diabetes Mellitus tipo 2 y Dislipidemia	No existe hasta el momento suficiente evidencia, con la calidad adecuada que permita establecer alguna recomendación de un probiótico en particular como coadyuvante en el manejo de la Diabetes Mellitus tipo 2 y la dislipidemia
Síndrome de Sobreproliferación Bacteriana (SIBO)	No existe hasta el momento suficiente evidencia, con la calidad adecuada que permita establecer alguna recomendación de un probiótico en particular como coadyuvante en el manejo del SIBO
Enfermedad Infamatoria Intestinal (EII)	<p>No existe hasta el momento suficiente evidencia, con la calidad adecuada que permita establecer alguna recomendación de un probiótico en particular como coadyuvante en el manejo del ninguno de los tipos de enfermedad inflamatoria intestinal</p> <p>Si bien el panel de expertos reconoce la utilidad de los probióticos en la EII, no se cuenta con experiencia documentada para recomendar algún tipo específico de probiótico como coadyuvante en el manejo integral de los dos tipos de enfermedad inflamatoria intestinal</p>
Enfermedad Celiaca	No existe hasta el momento suficiente evidencia, con la calidad adecuada que permita establecer alguna recomendación de un probiótico en particular como coadyuvante en el manejo de la enfermedad celiaca
Pancreatitis Aguda	No existe hasta el momento suficiente evidencia, con la calidad adecuada que permita establecer alguna recomendación de un probiótico en particular como coadyuvante en el manejo de la pancreatitis aguda

Conclusiones

- Uso de guías clínicas, basadas en la evidencia son una herramienta útil para el uso y adecuada elección del probiótico indicado en diversos cuadros GI.
- *L. reuteri DSM 17938*, se destaca en estas guías por su recomendación en tratamiento y prevención del cólico del lactante, Gastroenteritis aguda, Dolor abdominal funcional, Constipación funcional y co-adyuvante en el manejo de la enterocolitis necrotizante.
- La evidencia acelerada sobre el uso de probióticos requiere de actualización de guías locales más prontas.

