



Original

Artículo español

## Los probióticos no mejoran los beneficios de un protocolo hospitalario de tratamiento de la diarrea aguda en el lactante.

### Probiotics do not improve the benefits of a hospital treatment protocol for acute diarrhea in the breastfed child.

Sergio Santana Porbén<sup>1</sup>, Eduardo Piñeiro Fernández<sup>2</sup>, Rafael Jiménez García<sup>3</sup>, Stefanie Marcela Ruiz Fallas<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Médico, Especialista de Segundo Grado en Bioquímica Clínica. Máster en Nutrición en Salud Pública. Profesor Asistente. Hospital Pediátrico Docente "Juan Manuel Márquez". La Habana. Cuba.

<sup>2</sup>Médico, Especialista de Primer Grado en Pediatría. Máster en Atención integral al niño. Profesor Auxiliar. Hospital Pediátrico Docente "Juan Manuel Márquez". La Habana. Cuba.

<sup>3</sup>Médico, Especialista de Segundo Grado en Pediatría. Profesor Auxiliar. Investigador Auxiliar. Máster en Atención integral al niño. Hospital Pediátrico Docente "Juan Manuel Márquez". La Habana. Cuba.

<sup>4</sup>Médico, Especialista de Primer Grado en Pediatría. Hospital Pediátrico Docente "Juan Manuel Márquez". La Habana. Cuba.

#### Resumen

**Justificación:** Los probióticos han sido usados en el tratamiento de las diarreas agudas que ocurren en las edades pediátricas con resultados mixtos.

**Objetivo:** Evaluar el impacto de un probiótico (CFU per cápsula: *Lactobacillus rhamnosus* G:  $2 \times 10^9$ , *Lactobacillus casei*:  $1 \times 10^9$ , *Bifidobacterium brevis*:  $2 \times 10^9$ ) sobre las características y la duración de las diarreas agudas en lactantes.

**Locación del estudio:** Servicio de Enfermedades Digestivas y Nutrición, Hospital Pediátrico "Juan Manuel Márquez" (Marianao, La Habana, Cuba).

**Diseño del estudio:** Ensayo clínico *quasi*-experimental, abierto. Treinta niños con edades < 2 años atendidos consecutivamente en el servicio debido a diarreas agudas (*Al ingreso*:  $5.7 \pm 3.7$  deposiciones.día<sup>-1</sup>) recibieron 1 cápsula del probiótico durante 10 días. El impacto del probiótico se midió de los cambios en el peso corporal, las variables hematológicas, y las características y días de duración de las diarreas. La efectividad del probiótico empleado se comparó con la propia de las actuaciones prescritas en los protocolos institucionales.

**Resultados:** El tratamiento con probióticos no fue superior al protocolo asistencial en la modificación del hábito defecatorio del lactante: Reducción del número de deposiciones diarias: *No Tratados*: 100.0% vs. *Tratados*: 90.0% ( $p > 0.05$ ); Cambio en las características de las deposiciones: *No Tratados*: 93.3% vs. *Tratados*: 96.1% ( $p > 0.05$ ). El uso de los probióticos produjo un aumento de los valores basales de la Hemoglobina ( $\Delta = -0.44$ ;  $p < 0.05$ ) y el hierro sérico ( $\Delta = -2.25$ ;  $p < 0.05$ ). El tratamiento con probióticos también se asoció a disminución moderada ( $p > 0.05$ ) de los indicadores de respuesta inflamatoria sistémica.

**Conclusiones:** La incorporación de probióticos en el protocolo asistencial de tratamiento de la diarrea aguda en el lactante no produce cambios apreciables en el hábito defecatorio del lactante, pero puede reducir el tono inflamatorio sistémico, lo que resultaría, a su vez, en una mejor utilización del hierro corporal.

#### Palabras clave

Probióticos; Lactante; Diarrea aguda; Inflamación; Hierro.

#### Abstract

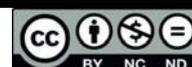
**Rationale:** Probiotics have been used in the treatment of acute diarrhea occurring in pediatric ages with mixed results.

**Objective:** To assess the impact of a probiotic (CFU per capsule: *Lactobacillus rhamnosus* G:  $2 \times 10^9$ , *Lactobacillus casei*:  $1 \times 10^9$ , *Bifidobacterium brevis*:  $2 \times 10^9$ ) upon the features and duration of acute diarrhea in breastfed children.

**Study location:** Digestive Diseases and Nutrition Service, "Juan Manuel Márquez" Pediatric Teaching Hospital (Marianao, Havana City, Cuba).

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [ssergito@infomed.sld.cu](mailto:ssergito@infomed.sld.cu) (Sergio Santana Porbén).



**Study design:** Open, quasi-experimental trial. Thirty children with ages < 2 years consecutively assisted in the service due to acute diarrhea (*On admission*:  $5.7 \pm 3.7$  stools.day<sup>-1</sup>) received 1 probiotic capsule daily during 10 days. Impact of probiotic was measured from changes in body weight, hematological variables, and the features and days of duration of diarrheas. Effectiveness of administered probiotic was compared with that of the actions prescribed in institutional protocols.

**Results:** Probiotics were not better than current therapeutical protocol for improving stool pattern of the breastfed child: Reduction in the number of daily stools: *Non-Treated*: 100.0% vs. *Treated*: 90.0% ( $p > 0.05$ ); Improvement of the features of stools: *Non-Treated*: 93.3% vs. *Treated*: 96.1% ( $p > 0.05$ ). Use of probiotics produced an increase of Hemoglobin ( $\Delta = -0.44$ ;  $p < 0.05$ ) and serum Iron ( $\Delta = -2.25$ ;  $p < 0.05$ ) basal values. Treatment with probiotics was also associated with mildly decreased ( $p > 0.05$ ) values of indicators of systemic inflammatory response.

**Conclusions:** Inclusion of probiotics within an institutional protocol for treatment of acute diarrhea does not significantly change the stool pattern of the breastfed child, but might reduce the systemic inflammatory tone which, in turn, would result in a better use of body iron.

## KEYWORDS

*Probiotics; Breastfed child; Acute diarrhea; Inflammation; Iron.*

## Introducción:

El uso de probióticos en el tratamiento de las diarreas agudas en la infancia temprana ha sido objeto de debate en los últimos años como alternativa a la antibioticoterapia.<sup>1-4</sup> Los antibióticos empleados en el tratamiento de las diarreas podrían alterar el diseño, la composición bacteriana, y las funciones de la biota intestinal, y a la vez, incrementar la susceptibilidad del niño a eventos mórbidos posteriores como las atopias y la Obesidad.<sup>5-6</sup>

Se ha propuesto que las bacterias con propiedades probióticas pueden antagonizar localmente los efectos perniciosos de aquellas patógenas, y remodelar la respuesta inmune del huésped ante la colonización externa.<sup>7-8</sup> El uso de probióticos podría resultar entonces en alivio sintomático y una menor duración del cuadro diarreico.<sup>9-10</sup> Sin embargo, los resultados anotados en la literatura internacional no son concluyentes.<sup>11-12</sup>

La ocurrencia de diarrea en un lactante constituye motivo de ingreso en la institución de desempeño de los autores. Los protocolos institucionales prescritos corrientemente establecen el uso de antibióticos si las diarreas se prolongan más allá de lo clínicamente razonable.<sup>13</sup> Se hipotetizó que el uso de un probiótico de composición bacteriana especificada pudiera ser más efectivo que la ruta corriente de tratamiento institucional. Con ese objetivo se condujo el presente ensayo clínico *quasi-experimental*. La ocasión fue también propicia para documentar exhaustivamente, por primera vez en la institución, la efectividad de los probióticos como agentes terapéuticos.

## Material y método:

**Locación del estudio:** Servicio de Enfermedades Digestivas y Nutrición, Hospital Pediátrico Docente "Juan Manuel Márquez", La Habana (Cuba).

**Serie de estudio:** Fueron elegibles para participar en este ensayo los niños menores de 2 años de edad que se presentaron con diarreas agudas en el servicio entre los meses de Enero del 2011 y Enero del 2013 (ambos inclusive).

Por diarrea se entendió toda modificación del hábito defecatorio del niño (frecuencia/calidad/cantidad/presencia de sangre) que obligó a internación y tratamiento hospitalarios para la contención del síntoma; y en ausencia de causas orgánicas de las mismas. Por consiguiente, se excluyeron del ensayo los niños menores de 1 mes de nacido, los niños mayores de 2 años de edad, los niños con 30 (o menos) días de un ingreso hospitalario anterior (sea éste o no en la institución de pertenencia de los autores); y presencia de causas orgánicas de las diarreas, como el acortamiento del intestino o la disfunción intestinal crónica.

En el momento de la inclusión del niño en el presente ensayo se obtuvieron los datos demográficos (sexo/edad) y la historia perinatal; se confeccionó la correspondiente historia clínica (con énfasis en las características de las diarreas); se construyó el perfil antropométrico; y se completaron los estudios hemoquímicos. Las mediciones antropométricas se realizaron según los procedimientos prescritos para los niños de esta edad.<sup>14</sup>

**Diseño del estudio:** La efectividad de una combinación de Lactobacilos + Bifidobacterias en el tratamiento de las diarreas agudas en niños menores de 2 años respecto del protocolo asistencial de aplicación corriente se evaluó mediante un ensayo *quasi-experimental*.<sup>15</sup> Los niños fueron incluidos en el ensayo bajo el principio de "Intención de tratar".<sup>16</sup> El ensayo *quasi-experimental* se condujo secuencialmente, tal y como muestra la Figura 1.

Los niños que finalmente fueron incluidos en la presente serie de estudio se asignaron a cualquiera de 2 tratamientos posibles: *Grupo A*: Control: Tratados según el protocolo corriente vs. *Grupo B*: Intervención: Tratados según el protocolo corriente + Combinación descrita de Lactobacilos + Bifidobacterias.

El impacto de la incorporación de una combinación de probióticos dentro del protocolo asistencial de tratamiento de la diarrea aguda se evaluó de la modificación de las características del hábito defecatorio, y el cambio en los indicadores antropométricos y bioquímicos del estado nutricional.

**Descripción de la combinación de probióticos empleada en la intervención:** La intervención previó la administración diaria de una cápsula contentiva de 3 cepas microbianas durante 10 días. Cada cápsula contenía: *Lactobacillus rhamnosus* G:  $2 \times 10^9$  CFU; *Lactobacillus casei*:  $1 \times 10^9$  CFU; y *Bifidobacterium brevis*:  $2 \times 10^9$  CFU.

En caso de que se decidiera el egreso del niño, se le suministraron al cuidador las cápsulas de probióticos requeridas para la continuidad | culminación del tratamiento en el domicilio.

El cumplimiento del tratamiento con probióticos se evaluó mediante un instrumento descrito previamente.<sup>17</sup>

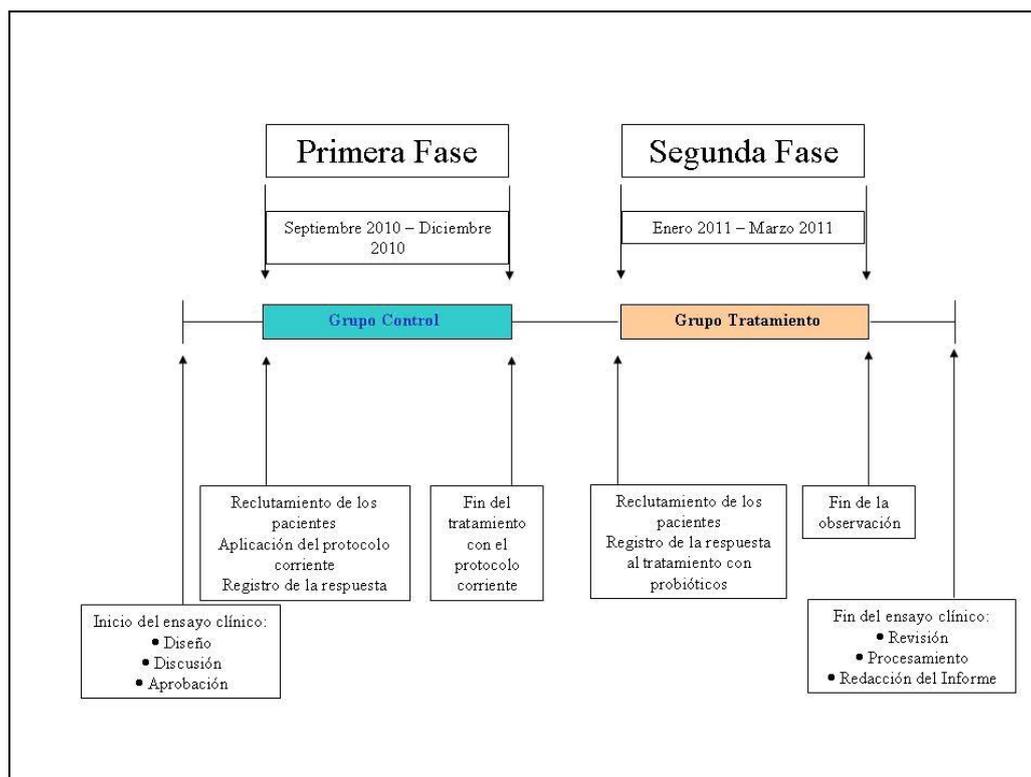


Figura 1. Diseño general del ensayo *quasi*-experimental descrito en este artículo.

**Otras intervenciones:** Los enfermos fueron alimentados según las recomendaciones avanzadas para la edad y la situación clínica corriente, y de acuerdo con los juicios de los expertos del Servicio hospitalario de Nutrición.<sup>18</sup> Los ingresos diarios de energía dietética se cuantificaron mediante técnicas apropiadas de encuestas dietéticas.<sup>19-20</sup>

Los enfermos fueron citados transcurridos 7 y 15 días después del egreso hospitalario para la evaluación del cumplimiento de los programas terapéuticos implementados, y el registro del estado de las variables seleccionadas para medir el impacto del tratamiento.

**Posibles efectos adversos y su tratamiento:** Se ha demostrado que la administración de probióticos como parte del tratamiento de las diarreas de los niños con edades entre 1 – 24 meses es segura.<sup>21</sup> Muchos de los niños atendidos en el Servicio hospitalario de Gastroenterología han sido tratados en el pasado con diversas cepas de probióticos. No obstante, el tratamiento con probióticos se discontinuó ante la más leve sospecha de la ocurrencia de reacciones adversas.

**Consideraciones bioéticas:** Antes de la inclusión del niño en el ensayo, los investigadores se entrevistaron con los padres para exponerles los objetivos de la investigación, el diseño experimental a seguir, y los beneficios esperados de los probióticos empleados; así como las posibles reacciones adversas, y las acciones a conducir ante las mismas.

En todo momento se respetó la autonomía del padre en la toma de decisión sobre la inclusión del niño en el ensayo, sin menoscabo de la asistencia médica recibida durante la hospitalización. El padre que consintió en que el niño fuera sujeto del ensayo corriente firmó la correspondiente acta de consentimiento informado.

**Procesamiento de datos y análisis estadístico-matemático de los resultados:** Todos los datos recuperados de los niños que fueron incluidos en este ensayo se anotaron en las correspondientes historias clínicas, y vaciados en una base de datos creada *ad hoc* sobre Access versión 7.0 para Office de Windows (Microsoft, EEUU).

Los datos recuperados se redujeron hasta estadígrafos de locación (media), dispersión (desviación estándar), y agregación (frecuencias absolutas | relativas, porcentajes), según el tipo de la variable.

La existencia de diferencias entre los valores basales de las características propias de los subgrupos de los niños tratados se evaluó indistintamente mediante el test “t” de Student para poblaciones independientes o el test de homogeneidad basado en la distribución ji-cuadrado, según fuera el tipo de la variable.<sup>22</sup>

Los cambios ocurridos dentro-de-cada-grupo en las categorías diagnósticas construidas según el valor de la variable de respuesta se evaluaron mediante el test de McNemar para muestras apareadas.<sup>22</sup>

Para cada variable de respuesta del tratamiento se calculó el cambio  $\Delta$  en el valor basal como:  $\Delta = (\text{Valor final} - \text{Valor basal})$ . Valores positivos de  $\Delta$  apuntarían hacia la efectividad de la terapia administrada. La magnitud del cambio ocurrido en los valores basales de la variable de respuesta del ensayo en el subgrupo correspondiente se determinó mediante el test “t” de Student para muestras apareadas.<sup>22</sup>

Se empleó el paquete SPSS (SPSS Inc., New York) de gestión estadística (versión 13.0) para el análisis estadístico-matemático de los resultados. En cualquier instancia se fijó un nivel del 5% para denotar el hallazgo pertinente como significativo.<sup>22</sup>

## Resultados:

Durante la ventana de observación del estudio, 520 niños se atendieron por diarreas en el servicio de pertenencia de los autores. De ellos, 60 (11.5% de los casos atendidos) fueron incluidos finalmente en este ensayo.

La Tabla 1 muestra las características demográficas, antropométricas y bioquímicas de los niños estudiados. Predominaron los varones al constituir el 56.7% de la serie de estudio. La edad promedio de los niños estudiados fue de  $5.3 \pm 2.9$  meses.

**Tabla 1-1.** Características demográficas, antropométricas, y bioquímicas de los niños estudiados a la inclusión en el ensayo. De acuerdo con el tipo de la variable se exponen la media  $\pm$  desviación estándar de la característica correspondiente, o el porcentaje de los pacientes incluidos en el estrato de la variable.

Característica	Grupo A Protocolo asistencial	Grupo B Protocolo asistencial + Probióticos	Todos
Tamaño	30	30	60
Sexo, %	Niños: 53.3 Niñas: 46.7	Niños: 60.0 Niñas: 40.0	56.7 43.3
Edad, meses, media $\pm$ desviación estándar	$4.8 \pm 3.1$	$5.8 \pm 2.6$	$5.3 \pm 2.9$
Ingresos anteriores, %	30.0	33.3	31.7
Días de estadía hospitalaria, media $\pm$ desviación estándar	$4.5 \pm 2.9$	$6.3 \pm 4.1$	$5.4 \pm 3.6$
Diarreas al ingreso, número, media $\pm$ desviación estándar	$4.4 \pm 2.9$	$7.0 \pm 4.0$	$5.7 \pm 3.7$
Diarreas al ingreso, número.día <sup>-1</sup> · Entre 1 – 2 · + 2	30.0 70.0	13.3 86.7	21.7 78.3
Talla al ingreso, centímetros, media $\pm$ desviación estándar	$63.4 \pm 5.9$	$64.9 \pm 6.6$	$64.1 \pm 6.3$
Peso al ingreso, gramos, media $\pm$ desviación estándar	$6,839.1 \pm 1,707.1$	$7,397.5 \pm 1,552.8$	$7,118.3 \pm 1,642.2$
Circunferencia cefálica al ingreso, centímetros, media $\pm$ desviación estándar	$41.7 \pm 3.1$	$43.0 \pm 2.6$	$42.3 \pm 2.9$
Circunferencia media braquial al ingreso, centímetros, media $\pm$ desviación estándar	$13.7 \pm 1.6$	$15.1 \pm 5.6$	$14.4 \pm 4.2$
Talla < p10 para la Edad en el ingreso, %	3.3	6.7	5.0
Peso < p10 para la Edad en el ingreso, %	3.3	13.3	8.3

Tamaño de la serie de estudio: 60.  
 Fuente: Registros del estudio.  
 Fecha de cierre de los registros: Enero del 2014.

La estadía hospitalaria promedio fue de  $5.4 \pm 3.6$  días. La tercera parte de los niños acumulaba ingresos anteriores en la institución, o en otros centros del sistema nacional de salud. No se encontraron diferencias en la estadía hospitalaria respecto de los subgrupos de tratamiento: *Protocolo asistencial*:  $4.5 \pm 2.9$  días vs. *Protocolo asistencial + Probióticos*:  $6.3 \pm 4.1$  días ( $\Delta = -1.8$  días;  $p > 0.05$ ; test “t” de Student para comparaciones independientes).

**Tabla 1-2.** Características demográficas, antropométricas, y bioquímicas de los niños estudiados a la inclusión en el ensayo. De acuerdo con el tipo de la variable se exponen la media  $\pm$  desviación estándar de la característica correspondiente, o el porcentaje de los pacientes incluidos en el estrato de la variable (Continuación).

Característica	Grupo A Protocolo asistencial	Grupo B Protocolo asistencial + Probióticos	Todos
Tamaño	30	30	60
Hemoglobina al ingreso, g.L <sup>-1</sup> , media $\pm$ desviación estándar	$100.0 \pm 10.0$	$105.0 \pm 12.0$	$102.7 \pm 11.1$
Hemoglobina al ingreso < 105 g.L <sup>-1</sup> , %	66.7	43.3	55.0
Hematocrito al ingreso, fracción.volumen <sup>-1</sup> , media $\pm$ desviación estándar	$31.2 \pm 4.3$	$31.9 \pm 4.2$	$31.1 \pm 4.3$
Hematocrito al ingreso < 35 fracción.volumen <sup>-1</sup> , %	76.7	86.7	81.7
Hierro sérico, mmol.L <sup>-1</sup> , media $\pm$ desviación estándar	$8.3 \pm 2.7$	$7.3 \pm 5.8$	$7.8 \pm 4.5$
Hierro sérico < 10.5 mmol.L <sup>-1</sup> , %	73.3	83.3	78.3
Eritrosedimentación, mm.hora <sup>-1</sup> , media $\pm$ desviación estándar	$20.9 \pm 14.9$	$20.2 \pm 12.7$	$20.5 \pm 13.7$
Eritrosedimentación > 20 mm.hora <sup>-1</sup> , %	43.3	46.7	44.5
PCR, ng.mL <sup>-1</sup> , media $\pm$ desviación estándar	$15.9 \pm 17.1$	$20.0 \pm 25.5$	$17.9 \pm 21.6$
PCR > 5 ng.mL <sup>-1</sup> , %	66.7	60.0	63.3
CTL, células.10 <sup>6</sup> , media $\pm$ desviación estándar	$5,386.0 \pm 1,411.0$	$4,996.7 \pm 1,534.8$	$5,191.3 \pm 1,474.8$
Proteínas totales, g.L <sup>-1</sup> , media $\pm$ desviación estándar	$62.1 \pm 5.4$	$63.5 \pm 4.3$	$62.8 \pm 4.9$
Albumina, g.L <sup>-1</sup> , media $\pm$ desviación estándar	$41.1 \pm 2.6$	$45.8 \pm 4.1$	$43.5 \pm 4.1$
Transferrina, g.L <sup>-1</sup> , media $\pm$ desviación estándar	$3.1 \pm 0.7$	$2.6 \pm 1.7$	$2.9 \pm 1.3$

Tamaño de la serie de estudio: 60.  
 Fuente: Registros del estudio.  
 Fecha de cierre de los registros: Enero del 2014.

En el momento del ingreso hospitalario, se registraron  $5.7 \pm 3.7$  deposiciones diarias como promedio. El 78.3% de los niños tratados se presentó con 3 (o más) deposiciones diarias. Las diferencias observadas de subgrupo-a-subgrupo en el número de deposiciones diarias no alcanzaron fuerza estadística: *Protocolo asistencial*:  $4.4 \pm 2.9$  deposiciones.día<sup>-1</sup> vs. *Protocolo asistencial + Probióticos*:  $7.0 \pm 4.0$  días ( $\Delta = -2.6$  deposiciones.día<sup>-1</sup>;  $p > 0.05$ ; test “t” de Student para comparaciones independientes).

El *status* de las mediciones antropométricas del niño al ingreso fue como sigue: *Longitud supina*: 64.1 ± 6.3 centímetros; *Peso corporal*: 7,118.3 ± 1,642.2 gramos; *Circunferencia cefálica*: 42.3 ± 2.9 centímetros; y *Circunferencia media del brazo*: 14.4 ± 4.2 centímetros; respectivamente. No se comprobaron diferencias entre los subgrupos de niños tratados respecto de los valores promedio de las mediciones antropométricas. Solo el 5.0% de los niños estudiados, y un 8.3%, se presentaron al ingreso hospitalario con valores de la longitud supina y el peso corporal menores del percentil 10 de las Tablas cubanas para el sexo y la edad, respectivamente.

El *status* de las variables hematológicas al ingreso del niño fue como sigue: *Hemoglobina*: 102.7 ± 11.1 g.L<sup>-1</sup>; *Hematocrito*: 31.1 ± 4.3 fracción.volumen<sup>-1</sup>; y *Hierro sérico*: 7.8 ± 4.5 μmol.L<sup>-1</sup>; respectivamente. No se comprobaron diferencias entre los subgrupos de niños tratados respecto de los valores promedio de las variables hematológicas obtenidas.

La frecuencia de valores disminuidos de las variables hematológicas fue como sigue: *Hemoglobina < 105 g.L<sup>-1</sup>*: 55.0%; *Hematocrito < 35 fracción.volumen<sup>-1</sup>*: 81.7%; y *Hierro sérico < 10.5 μmol.L<sup>-1</sup>*: 78.3%; respectivamente. La frecuencia de valores disminuidos de estas variables fue homogénea de subgrupo-a-subgrupo.

Los indicadores de respuesta inflamatoria se comportaron al ingreso como sigue: *Eritrosedimentación*: 20.5 ± 13.7 mm.hora<sup>-1</sup> (*Valores > 20.0 mm.hora<sup>-1</sup>*: 44.5%); y *Proteína C reactiva*: 17.9 ± 21.6 ng.mL<sup>-1</sup> (*Valores > 5.0 ng.mL<sup>-1</sup>*: 63.3%); respectivamente. Los subgrupos de tratamiento se comportaron homogénea-mente respecto de los indicadores de respuesta inflamatoria.

Se comprobó constancia de los indicadores bioquímicos del estado nutricional en los niños estudiados al ingreso. Los valores promedio de tales indicadores en el momento de la admisión en el hospital fue como sigue: *CTL*: 5,191.3 ± 1,474.8 células x 10<sup>-3</sup> L; *Proteínas totales*: 62.8 ± 4.9 g.L<sup>-1</sup>; *Albúmina sérica*: 43.5 ± 4.1 g.L<sup>-1</sup>; y *Transferrina sérica*: 2.9 ± 1.3 g.L<sup>-1</sup>; respectivamente.

Los ingresos promedio de energía y nitrógeno dietéticos superaron el 95% de las metas terapéuticas establecidas (datos no mostrados) según los protocolos de actuación definidos en el Servicio.<sup>23</sup>

La Tabla 2 resume los medicamentos administrados durante la hospitalización a los niños estudiados. Tales tratamientos están contemplados en los protocolos de actuación asistencial para la contención del cuadro diarreico, la corrección de los desequilibrios hidro-electrolíticos, la prevención de la aparición de carencias vitamínicas, y la promoción de la restauración de la mucosa del intestino delgado. Los subgrupos de niños solo difirieron entre sí respecto del uso de los probióticos, en virtud del diseño experimental del estudio.

**Tabla 2.** Tratamientos administrados durante la hospitalización del niño atendido. En cada instancia se muestran la mediana y [encerrados entre corchetes] el rango de niños tratados.

Característica	Grupo A	Grupo B
	Protocolo asistencial	Protocolo asistencial + Probióticos
Tamaño	30	30
Sales de rehidratación, onzas/diarrea	2 [1 – 5]	3 [2 – 3]
Sales de rehidratación, días de tratamiento	3 [1 – 11]	2 [1 – 5]
Vitamina C, gotas.día <sup>-1</sup>	10 [5 – 20]	10 [10 – 20]
Vitamina C, días de tratamiento	20	20
Multivit, gotas.día <sup>-1</sup>	10 [5 – 20]	10 [10 – 20]
Multivit, días de tratamiento	20	20
Ácido fólico, mg.día <sup>-1</sup>	2.5	2.5
Ácido fólico, días de tratamiento	20	20
Sulfato de zinc, mL.día <sup>-1</sup>	5 [5 – 10]	5 [5 – 10]
Sulfato de zinc, días de tratamiento	20	20
Otras vitaminas: B6 + B1		
Niños tratados	1	---
Dosis de tratamiento	½ tableta.día <sup>-1</sup> + 1 ampula.día <sup>-1</sup>	---
Días de tratamiento	8	---
Otros tratamientos:		
· Antipiréticos: Duralgina		
Niños tratados, %	40.0	56.7
Días de tratamiento	1.5 [1 – 4]	2 [1 – 3]
· Antibióticos		
Niños tratados, %	10.0	23.3
Días de tratamiento	5	10 [5 – 10]
· Probióticos		
Niños tratados, %	0.0	100.0
Dosis de tratamiento	---	1 cápsula.día <sup>-1</sup>
Días de tratamiento	---	10

Leyenda: Multivit: Preparación multivitamínica. Presentación: Tabletas. Composición nutricional: *Tiamina*: B<sub>1</sub>: 2.5 mg; *Riboflavina*: B<sub>2</sub>: 1.6 mg; *Nicotinamida*: 20 mg; *Ácido fólico*: 250 mg; *Ciano-cobalamina*: 6 mg;  *Piridoxina*: B<sub>6</sub>: 2 mg; *Vitamina A*: 2,500 UI.

Fuente: Formulario Nacional de Medicamentos. Centro para el Desarrollo de la Farmacoepidemiología. MINSAP Ministerio de Salud Pública. Editorial Ciencias Médicas. La Habana: 2003

Tamaño de la serie: 60.

Fuente: Registros del estudio.

Fecha de cierre de los registros: Enero del 2014.

La Tabla 3 muestra los cambios ocurridos en los indicadores seleccionados del impacto del tratamiento administrado en cada rama del ensayo. Ambos tratamientos fueron igualmente efectivos en la reducción del número basal, y la mejoría de la consistencia, de las deposiciones observadas en el lactante. No se reportaron reacciones adversas durante el uso de los probióticos en este ensayo.

Los tratamientos administrados resultaron en incrementos significativos de los valores basales de la Talla y el Peso del lactante. La administración del protocolo asistencial se asoció con los mayores cambios en los valores basales de la Talla y el Peso. El protocolo asistencial produjo, además, un aumento detectable de la circunferencia del brazo. Ello, sin embargo, no pudo observarse con el uso de los probióticos.

Los tratamientos administrados produjeron la reducción de la respuesta inflamatoria sistémica, estimada ésta de la Eritrosedimentación y la PCR. Los cambios observados fueron similares de subgrupo-a-subgrupo, pero se debe destacar que el uso de los probióticos trajo consigo una reducción numéricamente mayor de los valores basales de la Eritrosedimentación y la PCR. La incorporación de los probióticos dentro del protocolo asistencial trajo como beneficios adicionales el aumento de las cifras basales de la hemoglobina, el hematocrito, y el hierro sérico.

## Discusión:

Este ensayo ha examinado el impacto que la incorporación de una combinación de probióticos dentro de un protocolo hospitalario de actuación tiene sobre el tratamiento de la diarrea aguda en lactantes. El uso de probióticos ha sido promovido para el tratamiento de la diarrea aguda en los niños de corta edad (los lactantes incluidos). Los probióticos pueden reducir la frecuencia y el volumen de las deposiciones, y acortar la duración del episodio diarreico.<sup>2,4,9-10</sup> Tales efectos se observaron en las características del hábito defecatorio de los niños tratados con probióticos en el ensayo descrito en este artículo, pero iguales resultados también fueron constatados en los niños asistidos con el protocolo de actuación seguido convencionalmente en la institución de pertenencia de los autores.

Por otro lado, el uso de los probióticos resultó en un aumento significativo de los valores basales de la Hemoglobina y el hierro sérico. El uso de los probióticos también causó una disminución de los valores basales de los indicadores de respuesta inflamatoria sistémica, si bien este efecto fue solo moderado por cuanto las diferencias observadas de subgrupo-a-subgrupo fueron numéricas, y no alcanzaron significación estadística.

Tabla 3. Cambios ocurridos en los indicadores seleccionados del impacto del tratamiento		
Característica	Grupo A	Grupo B
	Protocolo asistencial	Protocolo asistencial + Probióticos
Tamaño	30	30
Cambio en la Talla	1.14 ± 0.98 *	0.51 ± 0.60 * Δ = +0.63 †
Cambio en el Peso	475.27 ± 489.56 *	392.17 ± 432.54 * Δ = +83.1
Cambio en la Circunferencia cefálica	0.65 ± 0.79 *	0.20 ± 0.45 * Δ = +0.45 †
Cambio en la Circunferencia del brazo	0.38 ± 0.53 *	0.10 ± 0.48 Δ = +0.28
Cambio en la Talla para la Edad, %	13.3	10.0 Δ = +3.3
Cambio en el Peso para la Edad, %	23.3	26.7 Δ = -3.4
Cambio en la Hemoglobina	-0.06 ± 0.60	0.38 ± 0.71 * Δ = -0.44 †
Cambio en el Hematocrito	0.00 ± 0.03	0.01 ± 0.02 * Δ = -0.01
Cambio en la Eritrosedimentación	-8.80 ± 12.90 *	-10.63 ± 12.04 * Δ = +1.83
Cambio en la PCR	-10.48 ± 15.78 *	-13.93 ± 24.54 * Δ = +3.45
Cambio en el Hierro sérico	0.08 ± 2.22	2.33 ± 2.62 * Δ = -2.25 †
Cambio en la transferrina sérica	0.04 ± 0.24	0.26 ± 1.21 Δ = -0.22
Cambio en el CTL	450.7 ± 1,230.4	616.67 ± 1,337.54 Δ = -165.97
Cambio en las proteínas séricas totales	-0.28 ± 2.46	0.52 ± 2.80 Δ = -0.80
Cambio en la albúmina sérica	-0.23 ± 1.93	-2.01 ± 8.12 Δ = +1.78
Cambio en la glicemia sérica	-0.18 ± 1.01	-0.15 ± 1.30 Δ = -0.03
Cambio en el número de deposiciones diarias, %	100.0 *	90.0 * Δ = -20.0
Cambio en las características de las deposiciones, %	93.3 *	96.1 * Δ = 2.8

Tamaño de la serie de estudio: 60.

Fuente: Registros del estudio.

Fecha de cierre de los registros: Enero del 2014.

\* p < 0.05: Cambio observado en los valores basales del indicador a la conclusión del tratamiento administrado en cada rama.

† p < 0.05: Diferencias entre los cambios observados en el indicador de subgrupo-a-subgrupo.

El impacto de los probióticos administrados sobre el metabolismo del hierro pudiera ser la expresión de la influencia a distancia de señales humorales emitidas por la bacteria sobre las células y tejidos involucrados en la absorción, la distribución y la utilización del hierro de origen dietético.<sup>24-26</sup> Tales señales (denominadas como bacteriocinas) pudieran incrementar las cantidades absorbidas del hierro ingerido con los alimentos, y con ello, las que se colocan a disposición de la médula ósea para la síntesis de hemoglobina.<sup>27-28</sup> En este aspecto, se debe destacar que el incremento en los valores basales de la transferrina sérica fue (numéricamente) mayor en los niños tratados con probióticos, lo que apunta hacia una mayor cantidad del mineral circulante en el torrente sanguíneo.

Pero también la actuación de los probióticos sobre el metabolismo del hierro podría deberse a la atenuación de la respuesta inflamatoria sistémica, como podría inferirse de las cifras (al menos numéricamente) disminuidas de la eritrosedimentación y la PCR. Los estados pro-inflamatorios pueden alterar la homeostasis del hierro, al bloquear la síntesis de hemoglobina y/o afectar la disponibilidad del mineral destinado a la eritropoyesis.<sup>29-30</sup> Los estados pro-inflamatorios también pueden afectar la síntesis de las proteínas secretoras hepáticas, entre ellas, la transferrina especializada en el transporte del hierro.<sup>30-31</sup> La administración del probiótico contribuiría entonces a atenuar el tono de la respuesta inflamatoria sistémica y la expresión de la hepcidina, y de esta manera, incrementar la tasa de síntesis de la transferrina, y con ello, las cantidades de hierro disponibles para la eritropoiesis, a la vez que la aparición de glóbulos rojos nuevos y una mayor producción de hemoglobina.<sup>32</sup>

## Conclusiones:

El uso de probióticos en el tratamiento de la diarrea aguda en el lactante resultó en un aumento perceptible de la Hemoglobina y el hierro sérico, probablemente como resultado de la atenuación de la respuesta inflamatoria sistémica, una mayor síntesis de transferrina, y una disponibilidad incrementada de hierro para la eritropoiesis.

### Limitaciones del estudio

El tratamiento con probióticos solo duró 10 días: el tiempo que permaneció ingresado el lactante en el servicio de pertenencia de los autores. De esta manera, se aseguró el cumplimiento del tratamiento por los cuidadores del niño. Se ha recomendado que el tratamiento con probióticos se extienda por 30 días, como mínimo, para un efecto clínico-humoral mensurable.<sup>1</sup> Aun así, a la conclusión del tratamiento fue posible observar cambios significativos en el metabolismo del hierro y la respuesta inflamatoria sistémica. Otros diseños experimentales deben adoptarse para evaluar la efectividad del tratamiento con probióticos incorporado en el programa de cuidados domiciliarios del lactante al egreso de la institución, y de común acuerdo con los grupos básicos de trabajo de la atención primaria de salud, mientras se asegura la continuidad terapéutica.

## Agradecimientos:

Srta. Catherine Grisay (Engezhee, Bélgica), por el apoyo brindado en la conducción de esta investigación.

## Referencias

1. Szajewska H, Guarino A, Hojsak I, Indrio F, Kolacek S, Shamir R; *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;58:531-9.
2. Huang JS, Bousvaros A, Lee JW, Diaz A, Davidson EJ. Efficacy of probiotic use in acute diarrhea in children: A meta-analysis. *Dig Dis Sci* 2002;47:2625-34.
3. Cremonini F, Di Caro S, Nista EC, Bartolozzi F, Capelli G, Gasbarrini G, Gasbarrini A. Meta-analysis: The effect of probiotic administration on antibiotic-associated diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:1461-7.
4. Rohde CL, Bartolini V, Jones N. The use of probiotics in the prevention and treatment of antibiotic-associated diarrhea with special interest in *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *Nutr Clin Pract* 2009;24:33-40.
5. Alisi A, Bedogni G, Baviera G, Giorgio V, Porro E, Paris C; *et al.* Randomised clinical trial: The beneficial effects of VSL# 3 in obese children with non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;39:1276-85.
6. Foolad N, Armstrong AW. Prebiotics and probiotics: The prevention and reduction in severity of atopic dermatitis in children. *Beneficial Microbes* 2014; 5:151-60.
7. Tsai YT, Cheng PC, Pan TM. Anti-obesity effects of gut microbiota are associated with lactic acid bacteria. *Applied Microbiol Biotechnol* 2014;98: 1-10.
8. Di Gioia D, Aloisio I, Mazzola G, Biavati B. Bifidobacteria: Their impact on gut microbiota composition and their applications as probiotics in infants. *Appl Microbiol Biotechnol* 2014;98: 563-77.
9. Ouwehand AC, Dong-Lian C, Weijian X, Stewart M, Ni J, Stewart T, Miller LE. Probiotics reduce symptoms of antibiotic use in a hospital setting: A randomized dose response study. *Vaccine* 2014;32:458-63.
10. Pattani R, Palda VA, Hwang SW, Shah PS. Probiotics for the prevention of antibiotic-associated diarrhea and *Clostridium difficile* infection among hospitalized patients: Systematic review and meta-analysis. *Open Medicine* 2013; 7:56-67.
11. Szajewska H, Rusczyński M, Kolaček S. Meta-analysis shows limited evidence for using *Lactobacillus acidophilus* LB to treat acute gastroenteritis in children. *Acta Paediatrica*, 2014;103:249-55.

12. Brouwer ML, Wolt-Plompen SAA, Dubois AEJ, van der Heide S, Jansen DF, Hoijer MA; *et al.* No effects of probiotics on atopic dermatitis in infancy: A randomized placebo-controlled trial. *Clin Exp Allergy* 2006; 36:899-906.
13. García Pastrana T, García Arnao O, Valerino Meriño I, Farramola Bello LA. Aspectos generales sobre el uso de antimicrobianos en Pediatría. *Rev Cubana Investigaciones Biomédicas* 2013;32:21-8.
14. Santana Porbén S, Barreto Penié J, González Pérez TL. Capítulo 4: Mediciones antropométricas. En: Programa de intervención alimentario, nutrimental y metabólico para hospitales pediátricos. Editorial PalcoGraf. La Habana: 2000.
15. Grimshaw J, Campbell M, Eccles M, Steen N. Experimental and quasi-experimental designs for evaluating guideline implementation strategies. *Family Practice* 2000;17:S11-S18.
16. Hollis S, Campbell F. What is meant by intention to treat analysis? Survey of published randomised controlled trials. *BMJ* 1999;319:670-47.
17. López San Román A, Bermejo F, Carrera E, Pérez Abad M, Boixeda D. Adhesión al tratamiento en la enfermedad inflamatoria intestinal. *Rev Esp Enferm Dig* 2005; 97: 249-57.
18. Santana Porbén S, Barreto Penié J, González Pérez TL. Capítulo 5: Necesidades energéticas y nutrimentales. En: Programa de intervención alimentario, nutrimental y metabólico para hospitales pediátricos. Editorial PalcoGraf. La Habana: 2000.
19. Anónimo. PNO 2.016.98: Encuestas dietéticas. Manual de Procedimientos. Grupo de Apoyo Nutricional. Hospital Clínico-quirúrgico "Hermanos Ameijeiras". La Habana: 2012. Tercera Edición.
20. Jiménez R, Curbelo JL, Peñalver R. Relación del tipo de alimentación con algunas variables del crecimiento, estado nutricional y morbilidad del lactante. *Colombia Médica* 2005;36(4 Supl 3):19-25.
21. Marteau P, Seksik P, Jian R. Probiotics and intestinal health effects: A clinical perspective. *Br J Nutr* 2002;88(Suppl 1):S51-S57.
22. Santana Porbén S, Martínez Canalejo H. Manual de Procedimientos Bioestadísticos. Segunda Edición. EAE Editorial Académica Española. ISBN-13:9783659059629. ISBN-10: 3659059625. Madrid: 2012.
23. Jiménez García R, Sagaró González E, Peñalver Valdés R. Methodological algorithm for planning nutritional treatment for hospitalized children in a pediatric nutrition unit with limited resources. *Proceedings of the Annual Meeting and Postgraduate Course. NASPGHAN. Utah: 2005. pp 35.*
24. Oelschlaeger TA. Mechanisms of probiotic actions— A review. *Int J Med Microbiol* 2010; 300:57-62.
25. De Preter V, Hamer HM, Windey K, Verbeke K. The impact of pre-and/or probiotics on human colonic metabolism: Does it affect human health? *Mol Nutr Food Res* 2011;55:46-57.
26. Bezkorovainy A, Kot E. Interaction of bifidobacteria with ferric iron. *Int Dairy J* 1998;8:507-12.
27. Sazawal S, Dhingra U, Hiremath G, Sarkar A, Dhingra P, Dutta A; *et al.* Effects of *Bifidobacterium lactis* HN019 and prebiotic oligosaccharide added to milk on iron status, anemia, and growth among children 1 to 4 years old. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010; 51:341-6.
28. Walker WA. Mechanisms of action of probiotics. *Clin Infect Dis* 2008; 46(Suppl 2):S87-S91.
29. Ganz T, Nemeth E. Iron sequestration and anemia of inflammation. *Seminars Hematol* 2009;46:387-93.
30. Nemeth E, Rivera S, Gabayan V, Keller C, Taudorf S, Pedersen BK, Ganz T. IL-6 mediates hypoferrremia of inflammation by inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin. *J Clin Invest* 2004;113:1271-6.
31. Ganz T. Hepcidin, a key regulator of iron metabolism and mediator of anemia of inflammation. *Blood* 2003;102:783-8.32.
32. Andreasen AS, Larsen N, Pedersen-Skovsgaard T, Berg RM, Møller K, Svendsen KD; *et al.* Effects of *Lactobacillus acidophilus* NCFM on insulin sensitivity and the systemic inflammatory response in human subjects. *Brit J Nutr* 2010;104:1831-8.