

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA

# Guía ibero-latinoamericana de práctica clínica para el uso de bióticos en gastroenterología, hepatología y nutrición pediátricas: capítulo probióticos

Sylvia Cruchet<sup>1</sup> , Rodrigo Vázquez<sup>2</sup> , Roderick Bejarano<sup>3</sup> , Celina Guzmán<sup>4</sup> , Raquel Furnes<sup>5</sup> , Michelle Higuera<sup>6,7</sup> , Aldo Maruy<sup>8,9</sup> , Fernando Medina<sup>10</sup> , Marina Orsi<sup>11</sup> , Luis Peña<sup>12,13</sup> , Vera L. Sdepanian<sup>14</sup> , Nelson Ramírez<sup>15</sup> , José Spolidoro<sup>16,17</sup> , Roberto Zablah<sup>18</sup> , Christian Boggio-Marzet<sup>19</sup> , Yael Encinas<sup>20,21</sup>, Randall Quesada<sup>22</sup>  y Pedro Gutiérrez-Castrellón<sup>23,24\*</sup> 

En representación del 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.

<sup>1</sup>Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos, Universidad de Chile, Santiago, Chile; <sup>2</sup>Subdirección de Gestión de la Investigación, Hospital Infantil de México Federico Gómez, Ciudad de México, México; <sup>3</sup>Unidad de Gastroenterología, Hospital de Especialidades Pediátricas, Ciudad de Panamá, Panamá; <sup>4</sup>Unidad de Gastroenterología, Hospital Internacional La Católica, San José, Costa Rica; <sup>5</sup>Servicio de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica, Hospital Privado Universitario de Córdoba, Córdoba, Argentina; <sup>6</sup>Unidad de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia; <sup>7</sup>Unidad de Gastroenterología Pediátrica, Universidad El Bosque Bogotá, Bogotá, Colombia; <sup>8</sup>Servicio de Especialidades Pediátricas, Hospital Nacional Cayetano Heredia, Lima, Perú; <sup>9</sup>Gastroenterología Pediátrica, Universidad Peruana Cayetano Heredia, Lima, Perú; <sup>10</sup>Servicio de Gastroenterología Pediátrica, Centro Médico UGANEP, Bucaramanga, Colombia; <sup>11</sup>Servicio de Gastroenterología y Hepatología Pediátrica, Hospital Italiano de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina; <sup>12</sup>Unidad de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica, Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno-Infantil, Las Palmas de Gran Canaria, España; <sup>13</sup>Gastroenterología Pediátrica, Universidad de Las Palmas de Gran Canaria, Las Palmas de Gran Canaria, España; <sup>14</sup>Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, Brasil; <sup>15</sup>Gastroenterología Pediátrica, Universidad Mayor de San Andrés, La Paz, Bolivia; <sup>16</sup>Gastroenterología Pediátrica, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brasil; <sup>17</sup>Hospital Moinhos de Vento, Porto Alegre, Brasil; <sup>18</sup>Gastroenterología Pediátrica, Hospital de Niños Benjamín Bloom, San Salvador, El Salvador; <sup>19</sup>Grupo de Trabajo en Gastroenterología y Nutrición Pediátrica, Hospital General de Agudos Dr. I. Pirovano, Buenos Aires, Argentina; <sup>20</sup>Gastroenterología Pediátrica, Hospital Ángeles Tijuana, Tijuana, Baja California, México; <sup>21</sup>Gastroenterología Pediátrica, Hospital General Regional No. 20, Instituto Mexicano del Seguro Social, Tijuana, Baja California, México; <sup>22</sup>Gastroenterología Pediátrica, Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Sáenz Herrera, San José, Costa Rica; <sup>23</sup>International Scientific Council for Probiotics, S.C., Durango, Durango, México; <sup>24</sup>División de Investigación en Pediatría, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Juárez del Estado de Durango, Durango, Durango, México

## Resumen

**Introducción:** En Ibero-Latinoamérica, el uso de probióticos en pediatría ha aumentado en las últimas décadas; sin embargo, la práctica clínica muestra una variabilidad significativa entre países y especialidades. Esta situación motivó el desarrollo de un consenso regional basado en la mejor evidencia disponible y la experiencia de expertos. **Objetivo:** Elaborar una guía de práctica clínica ibero-latinoamericana sobre el empleo de probióticos en gastroenterología, hepatología y nutrición pediátricas. **Métodos:** Se conformó un grupo multidisciplinario de especialistas de 12 países, que incluyó gastroenterólogos, hepatólogos, nutriólogos y pediatras. Se realizó una revisión sistemática de la literatura en PubMed, Scopus y Cochrane Library hasta diciembre de 2023. La evidencia se evaluó mediante metodología GRADE y se formularon preguntas clínicas clave. Las recomendaciones se discutieron y ajustaron mediante un proceso Delphi en tres rondas, hasta alcanzar un consenso. **Resultados:** Se desarrollaron lineamientos específicos para el uso de probióticos en diarrea aguda, diarrea asociada

**\*Correspondencia:**

Pedro Gutiérrez-Castrellón

E-mail: pedro.gutierrez@councilforprobiotics.org

1665-1146/© 2025 Hospital Infantil de México Federico Gómez. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 01-06-2025

Fecha de aceptación: 15-07-2025 Disponible en internet: 01-12-2025

Bol Med Hosp Infant Mex. 2025;82(Supl 4):1-50

DOI: 10.24875/BMHIM.M25000043 www.bmhim.com

a antibióticos, infecciones gastrointestinales, trastornos funcionales digestivos y enfermedades inflamatorias. Se identificaron cepas y dosis con eficacia comprobada, como *Lactobacillus rhamnosus GG* y *Saccharomyces boulardii*, y se delimitaron situaciones en las que el uso de probióticos no está justificado. El consenso final integró consideraciones de seguridad, aplicabilidad y contexto regional. **Conclusiones:** Esta guía representa el primer esfuerzo colaborativo ibero-latinoamericano para unificar criterios sobre el uso de probióticos en pediatría, ofreciendo un marco práctico y basado en la evidencia para mejorar la atención clínica en la región.

**Palabras clave:** Probióticos. Gastroenterología pediátrica. Hepatología. Nutrición infantil. Consenso. Guía clínica.

## Ibero-Latin American clinical practice guideline for the use of biotics in pediatric gastroenterology, hepatology, and nutrition: probiotics chapter

### Abstract

**Background:** In Ibero-Latin America, the use of probiotics in pediatrics has increased in recent decades; however, clinical practice shows significant variability across countries and specialties. This situation prompted the development of a regional consensus based on the best available evidence and expert experience. **Objective:** To develop an Ibero-Latin American clinical practice guideline on the use of probiotics in pediatric gastroenterology, hepatology, and nutrition. **Methods:** A multidisciplinary panel of specialists from 12 countries, including gastroenterologists, hepatologists, nutritionists, and pediatricians, was convened. A systematic literature review was conducted in PubMed, Scopus, and Cochrane Library through December 2023. Evidence was assessed using the GRADE methodology, and key clinical questions were formulated. Recommendations were discussed and refined through a three-round Delphi process until consensus was reached. **Results:** Specific recommendations were developed for the use of probiotics in acute diarrhea, antibiotic-associated diarrhea, gastrointestinal infections, functional gastrointestinal disorders, and inflammatory diseases. Strains and doses with proven efficacy, such as *Lactobacillus rhamnosus GG* and *Saccharomyces boulardii*, were identified, and clinical scenarios where probiotic use is not justified were defined. The final consensus incorporated considerations of safety, applicability, and regional context. **Conclusions:** This guideline represents the first Ibero-Latin American collaborative effort to unify criteria for the use of probiotics in pediatrics, providing a practical and evidence-based framework to improve clinical care across the region.

**Keywords:** Probiotics. Pediatric gastroenterology. Hepatology. Child nutrition. Consensus. Clinical guideline.

### Generalidades

Se sabe que el microbioma gastrointestinal desempeña un papel integral en la homeostasis general; sin embargo, sus alteraciones pueden conducir al desarrollo y la progresión de diversas enfermedades. Esta comunidad compleja contiene entre 100 y 1000 especies de bacterias, todas con capacidad de interactuar con el huésped de diferentes maneras. El concepto de modular el microbioma gastrointestinal para mejorar los resultados de salud está ahora bien establecido en la medicina moderna. Las aplicaciones médicas basadas en el microbioma se dividen en dos categorías: biomarcadores y terapias. Entre las intervenciones reconocidas se incluyen las dietéticas, los prebióticos, los probióticos, los antibióticos y el trasplante de microbiota fecal. Los estudios recientes han planteado la posibilidad de nuevas bioterapias vivas y terapias con fagos para el manejo y el tratamiento de una gran variedad de enfermedades. Con la expansión de diversas terapias dirigidas a microbios, junto con una

creciente disponibilidad de perfiles metagenómicos intestinales a bajo costo, es oportuno evaluar críticamente las capacidades actuales y determinar áreas fundamentales en las que centrar la investigación futura<sup>1-6</sup>.

Comprender las interacciones del microbioma y la respuesta terapéutica brinda la oportunidad de realizar intervenciones personalizadas para lograr resultados óptimos o evitar reacciones adversas. En este contexto, la estratificación de los pacientes basada en el microbioma para dirigir adecuadamente las terapias existentes a pacientes específicos y definir respuestas a vacunas y otras terapias representa un área emergente para la aplicación de tecnologías basadas en el microbioma<sup>7-17</sup>.

En cuanto a los probióticos, la Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura y la Organización Mundial de la Salud los definen como «microorganismos vivos que, cuando se administran en cantidades adecuadas, confieren un beneficio para

la salud del huésped». Los probióticos se han consumido desde hace al menos 10,000 años, cuando formaban parte de alimentos como el yogur y la leche fermentada. Estos alimentos fermentados generalmente contenían una mezcla de lactobacilos, bifidobacterias y otras cepas bacterianas productoras de ácido láctico, que en circunstancias específicas pueden resultar beneficiosas. Este hallazgo llevó al desarrollo de probióticos modernos que pueden administrarse en dosis controladas de bacterias vivas purificadas. Los probióticos ejercen su efecto colonizando de manera transitoria un sitio determinado del cuerpo, donde confieren beneficios para la salud. Estos incluyen el aumento de la resistencia a la colonización al inhibir el crecimiento y la implantación de patógenos mediante la competencia por los nutrientes y la destrucción directa a través de antimicrobianos como las bacteriocinas. Las bacterias luminales tienen más probabilidades de interactuar con los probióticos que las bacterias asociadas a la mucosa; por lo tanto, su uso como tratamiento en enfermedades vinculadas con bacterias de la mucosa, como la enfermedad inflamatoria intestinal, puede ser limitado. Los probióticos también pueden modular las funciones inmunitarias innatas y adaptativas del huésped mediante interacciones con células epiteliales o dendríticas. Estas interacciones inducen respuestas inmunitarias antiinflamatorias de macrófagos y linfocitos T y B. Asimismo, pueden estimular la producción de mucina, mejorando la integridad de la barrera mucosa intestinal, en parte mediante la producción de ácidos grasos de cadena corta<sup>18-32</sup>.

Generalmente, la mayoría de los probióticos no colonizan el intestino. Por lo tanto, cuando la eficacia depende de su presencia, puede ser necesaria una dosificación sostenida o repetida para mantener el beneficio. Esto se ha observado en personas de edad avanzada, en quienes las que consumieron probióticos durante 13.5 años mostraron mayores cambios en la abundancia de géneros beneficiosos, como *Bifidobacterium*, que las que recibieron solo 3 años de tratamiento. Sin embargo, aunque un probiótico no colonice directamente el tracto gastrointestinal, su presencia transitoria parece facilitar la colonización por otras bacterias beneficiosas, como *Lachnoclostridium*, *Blautia* y *Clostridium*<sup>21-24</sup>. De manera similar, en ratones cuya microbiota había sido alterada por antibióticos, los probióticos lograron restaurar la diversidad del microbioma hasta el 99.8% de lo observado antes del tratamiento, frente al 80% alcanzado sin probióticos. Es importante destacar que el probiótico no colonizó a estos ratones y se especula que los efectos

beneficiosos ocurrieron por interacciones con la barrera intestinal, que reforzaron su integridad, o por acciones directas sobre el epitelio intestinal, que desencadenaron una respuesta antiinflamatoria<sup>21,22,29,31,32</sup>.

En la mayoría de las jurisdicciones, los probióticos se consideran productos alimenticios, lo que limita la estandarización de su viabilidad y eficacia. Para contrarrestar esto, la American Gastroenterological Association desarrolló unas pautas para su uso en humanos. Actualmente, estas no respaldan el uso de probióticos para el tratamiento o la prevención de infecciones por *Clostridioides difficile*, la enfermedad de Crohn, la colitis ulcerosa ni la enfermedad inflamatoria intestinal. Sin embargo, la evidencia preliminar respalda su uso en pacientes en tratamiento con antibióticos, aunque su papel en la reservoritis sigue siendo controvertido. También existe evidencia sólida a favor de los probióticos en recién nacidos prematuros con bajo peso al nacer para prevenir la enterocolitis necrotizante. En cambio, la evidencia es moderada en contra de su uso en niños con gastroenteritis aguda. Ante estas brechas de conocimiento, está claro que se requieren más ensayos para definir las indicaciones precisas de los probióticos en las condiciones mencionadas<sup>33-37</sup>.

En años recientes, la Sociedad Europea de Gastroenterología Pediátrica, Hepatología y Nutrición, a través de su grupo de trabajo sobre probióticos y prebióticos, ha publicado unas guías clínicas sobre el uso de probióticos para prevenir o tratar trastornos gastrointestinales seleccionados en niños, las cuales han sido actualizadas<sup>38-42</sup>. El objetivo de esta guía ibero-latinoamericana es evaluar las evidencias nacionales y regionales actualizadas para establecer recomendaciones basadas tanto en la evidencia científica como en la experiencia del grupo de trabajo de la Sociedad Latinoamericana de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica.

## Estrategia de análisis de la evidencia y ensamblado de recomendaciones

### Tipos de estudios

Se incluyeron ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECA), incluidos los ensayos aleatorizados grupales o en conglomerados, los ensayos clínicos cuasialeatorizados y los ensayos cruzados si los datos de las diferentes fases estaban disponibles; todos con un seguimiento de los participantes al menos durante 1 semana de tratamiento.

## Estrategia de búsqueda para la identificación de los estudios

El grupo especializado de identificación de la evidencia condujo la búsqueda sistemática de ECA, restringiendo el idioma de búsqueda a artículos en español o inglés, desde el 1 de enero de 2000 hasta el 31 de mayo de 2023.

## Bases de datos analizadas

La búsqueda de la evidencia utilizada para el ensamblado de la presente revisión sistemática se realizó en las siguientes bases de datos:

- The Cochrane ENT Trials Register, analizada vía CRS web hasta el 31 de mayo de 2023.
- The Cochrane Register of Controlled Trials (CENTRAL), analizada vía CRS Web hasta el 31 de mayo de 2023.
- Ovid MEDLINE Daily and Ovid MEDLINE (desde el 1 de enero de 1966 hasta el 31 de mayo de 2023).
- Ovid EMBASE (desde el 1 de enero de 1966 hasta el 31 de mayo de 2023).
- Ovid CAB Abstracts (desde el 1 de enero de 1966 hasta el 31 de mayo de 2023).
- EBSCO CINAHL (desde el 1 de enero de 1966 hasta el 31 de mayo de 2023).
- Ovid AMED (desde el 1 de enero de 1966 hasta el 31 de mayo de 2023).
- EMBASE (desde el 1 de enero de 1966 hasta el 31 de mayo de 2023).
- PubMed (desde el 1 de enero de 1966 hasta el 31 de mayo de 2023).
- LILACS (desde el 1 de enero de 1966 hasta el 31 de mayo de 2023).
- Web of Knowledge, Web of Science (desde el 1 de enero de 1966 hasta el 31 de mayo de 2023).
- ClinicalTrials.gov.
- Artículos en avance de publicación (*ahead of print*), en proceso o en otros sitios de citaciones no indexados.

El grupo de expertos en búsqueda de información modeló las estrategias temáticas para la búsqueda en las bases de datos señaladas, combinando estrategia de búsqueda altamente sensible publicada por la Colaboración Cochrane para identificar ensayos clínicos controlados, como se describe en el Manual Cochrane para el Análisis Sistematizado de Intervenciones versión 5.1.0.

## Búsqueda de otras fuentes de evidencia

Se evaluaron los listados de referencias de las publicaciones identificadas para encontrar ensayos

adicionales. De forma adicional, los expertos evaluaron Ovid-MEDLINE y la Biblioteca Cochrane para identificar revisiones sistemáticas que pudieran ser relevantes para la presente revisión, y que al mismo tiempo permitieran identificar referencias de segundo orden para así encontrar ensayos adicionales. También se efectuó una búsqueda sistematizada en Google Scholar con la finalidad de identificar literatura gris.

## Extracción y análisis de la evidencia

### Selección de los estudios

Parte de los autores de la revisión evaluaron de manera independiente y en pares todos los títulos y resúmenes de los estudios obtenidos en las búsquedas para identificar aquellos potencialmente relevantes. Ellos mismos evaluaron el texto completo de cada uno de los estudios potencialmente pertinentes para determinar si cumplían con los requisitos de inclusión y los criterios de exclusión para esta revisión. Se resolvió cualquier discrepancia mediante discusión y consenso, con la participación de un tercer autor cuando fue necesario.

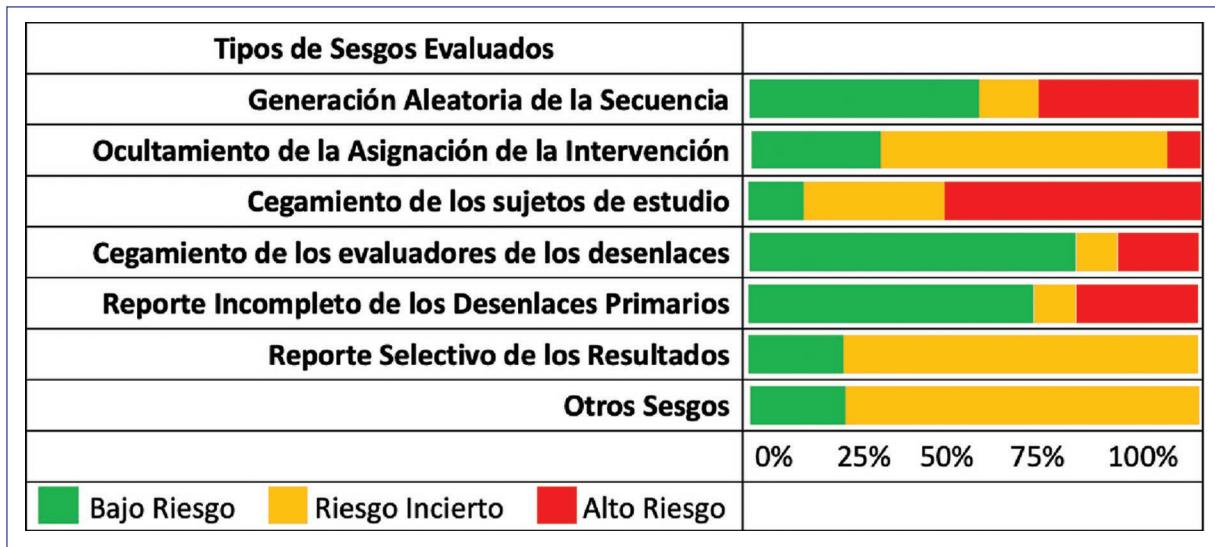
## Extracción y gestión de los datos

Los autores de la revisión, trabajando en pares, extrajeron los datos de cada artículo de forma independiente. Cuando hubo discrepancias en los datos extraídos por diferentes autores de la revisión, se compararon con los informes originales y las diferencias se resolvieron mediante discusión y consenso, con la participación de un tercer autor cuando fue necesario. Se incluyeron características clave de los estudios, como el diseño, el ámbito de la realización, el tamaño de la muestra, la población y cómo se definieron los desenlaces de los estudios. Se incluyeron también la edad de los participantes y el tipo de patología.

## Evaluación del riesgo de sesgo de los estudios incluidos en la revisión

Los diferentes autores, trabajando en pares, valoraron el riesgo de sesgo de cada uno de los estudios incluidos, considerando lo indicado en el Manual Cochrane (Fig. 1). Se evaluaron, como sesgos:

- Generación de la secuencia.
- Ocultamiento de la asignación de la intervención.
- Cegamiento de las intervenciones.



**Figura 1.** Criterios para la evaluación de riesgo de sesgos.

- Cegamiento de los evaluadores de las intervenciones.
- Reporte de desenlaces incompletos.
- Reporte selectivo de desenlaces.
- Otras fuentes de sesgos.

Se utilizó la herramienta Cochrane de Riesgo de Sesgo, descrita en RevMan 5.3.<sup>34</sup>, la cual incluye cada uno de los dominios reportados en el ensayo y asigna un juicio acerca de lo adecuado de cada reporte, como riesgo «bajo», «alto» o «incierto» de sesgo.

### Mediciones del efecto del tratamiento

Se reportan los resultados dicotómicos (p. ej., proporción de participantes con resolución de sus síntomas) como razón de riesgo (RR) o razón de momios (OR, *odds ratio*) con intervalos de confianza del 95% (IC 95%). Para los resultados clave que se presentaron en las tablas de «Resumen de hallazgos», se expresan como números absolutos basados en los resultados ponderados y comparados con el riesgo asumido.

El riesgo basal asumido se calculó mediante la mediana de los riesgos del grupo de control en los estudios incluidos, utilizando esto para representar una «población de riesgo medio», o mediante el riesgo promedio de los grupos de control en los estudios incluidos, para representar la «población de estudio». De forma adicional, dependiendo de los desenlaces se clasificaron los hallazgos en dos grupos: población de bajo riesgo o población de alto riesgo.

Para los resultados continuos, los efectos del tratamiento se expresaron como diferencia de medias (DM)

con desviación estándar (DE) o IC 95%. En caso contrario, y dependiendo de las escalas de medición, se utilizó la diferencia de medias estandarizada (DME).

### 2.10 Evaluación de la heterogeneidad de los resultados

Se evaluó la heterogeneidad clínica (incluso ante la ausencia de heterogeneidad estadística) al examinar los ensayos incluidos para detectar posibles diferencias entre los estudios en cuanto a los tipos de participantes reclutados (incluida la edad), las intervenciones de interés (ajustando por las dosis empleadas) en comparación con las intervenciones de control utilizadas y los resultados medidos. Se evaluó la heterogeneidad estadística mediante la inspección visual de los *forest plot* y considerando la prueba de  $\chi^2$  de Pearson (con un valor de significancia prefijado de  $p < 0.05$ ) y el estadístico  $I^2$  (medida de la variabilidad que se debe a la heterogeneidad más que al azar), considerando un valor predeterminado del 60% al 80% como heterogeneidad leve a moderada, del 81% al 90% como heterogeneidad moderada a alta y > 90% como heterogeneidad excesiva.

### Síntesis y análisis de la información (construcción de los metaanálisis)

La construcción de los metaanálisis se realizó utilizando STATA versión 18.0. Para los desenlaces dicotómicos se calcularon las OR mediante el método de Peto o de Mantel-Haenszel con varianza inversa, así

como los riesgos relativos (RR), bajo un modelo de efectos aleatorios de DerSimonian y Laird. Para los desenlaces continuos, cuando todos los datos fueron evaluados con la misma escala, se agruparon las medias finales con los cambios respecto al basal y se reportaron como DM; en caso contrario, se empleó la DME. Considerando las posibles diferencias en los desenlaces primarios, se realizaron análisis estratificados en los *forest plot* de acuerdo con el tipo de comparador (placebo o activo), reportando además la cepa y la dosis del probiótico evaluado.

### **Ensamblado de los resúmenes de los hallazgos mediante tablas GRADE**

Utilizando el abordaje GRADE, mediante revisión y análisis en pares, seis de los autores de la revisión calificaron la calidad global de la evidencia utilizando la herramienta GDT (<http://www.guidelinedevelopment.org/>) para los desenlaces de mayor relevancia, considerando que la calidad de la evidencia reportada en estas tablas representa el grado de confiabilidad de que el estimado del efecto es correcto y su nivel de aplicabilidad en la correspondiente toma de decisiones.

### **Elaboración de las recomendaciones basadas en la experiencia y el análisis de consenso mediante panel Delphi**

Posterior a la revisión de la evidencia y el ensamblado de las tablas GRADE de evidencia y de los metaanálisis cuando aplicó, se realizó un panel Delphi de consenso entre los firmantes de la guía, todos ellos con un promedio de  $28 \pm 12$  años de experiencia atendiendo menores de 18 años con las condiciones de salud incluidas en el presente documento, el 80% de los cuales reportaron dar consulta privada y pública. Para cada uno de los planteamientos de eficacia y seguridad se utilizó una escala tipo Likert de 0 a 10, y al final se llegó a un consenso de grupo que se presenta para cada indicación de forma tabular.

### **Alcances y población objetivo**

Para el análisis de la evidencia relacionada con el papel de los probióticos en la gastroenterología pediátrica, el grupo de trabajo utilizó como soporte la definición internacionalmente aceptada de los probióticos, considerándolos como «microorganismos vivos que, cuando se administran en cantidades adecuadas, confieren un beneficio para la salud del huésped»<sup>42</sup>. La

evidencia sobre microorganismos inviables no fue considerada en el ensamblado de la presente guía. De igual forma, no se incluyen las evidencias que consideran el análisis de la evidencia bajo el concepto de probióticos en general. La presente guía incluye solo aquellas evidencias y recomendaciones enfocadas en el análisis de cepas probióticas específicas, pero nunca bajo la definición ambigua de «probióticos en general», ni tampoco los estudios realizados con probióticos adicionados a las fórmulas lácteas infantiles. Los profesionales de la salud interesados en el papel de los probióticos adicionados a las fórmulas infantiles podrán consultar la publicación de Indrio et al.<sup>43</sup> al respecto.

Se ensamblaron las recomendaciones en esta guía si, y solo si, se identificaron al menos dos ensayos clínicos realizados con el probiótico específico. No se consideraron combinaciones de probióticos, dada la dificultad para identificar el efecto diferenciado de cada cepa, a excepción de los casos en que el modelo de ensayo clínico evaluó las cepas por separado y, en una tercera rama de intervención, la combinación de ellas.

Las recomendaciones emitidas en la presente guía aplican a menores de 18 años, incluyendo recién nacidos pretérmino extremos y recién nacidos pretérmino con peso bajo al nacimiento. Desde el punto de vista de los profesionales de la salud, está encaminada a brindar información pertinente para la toma de decisiones de médicos generales y de especialistas en el área de la pediatría que atienden a esta población con las patologías aquí descritas, como neonatólogos, pediatras generales o gastroenterólogos pediatras, entre otros.

### **Recomendaciones específicas para el uso de probióticos**

#### **Probióticos en las infecciones gastrointestinales agudas**

#### **DISCUSIÓN GENERAL**

Hasta finales del año 2020 se habían publicado 16 revisiones sistemáticas con alrededor de 150 ensayos clínicos de diferente calidad sobre la eficacia y la seguridad de diversas cepas de probióticos como coadyuvantes en el manejo de la gastroenteritis aguda. Se efectuaron recomendaciones favorables con grado variable de certeza de la evidencia para *Saccharomyces boulardii*, *Lactobacillus rhamnosus* GG y *Limosilactobacillus reuteri* DSM 17938, y de forma similar se efectuaron recomendaciones no

favorables debido a la calidad de la evidencia identificada para *Lactobacillus helveticus* R0052, *L. rhamnosus* R0011 y *Bacillus clausii* cepas O/C, SIN, N/R y T. En ese mismo año, la American Gastroenterological Association publicó una recomendación condicionada no favorable para el uso de probióticos en niños con gastroenteritis infecciosa aguda, radicados en Canadá o en los Estados Unidos de América, fundamentando esta decisión en la evaluación de 89 ECA y la no extrapolabilidad de los estudios analizados considerando que fueron realizados fuera de dichos países<sup>44</sup>, así como en dos ensayos clínicos realizados en Canadá y en los Estados Unidos de América que no encontraron impacto positivo en las variables de desenlace<sup>44-46</sup>.

Posteriormente se publicó una revisión sistemática Cochrane de 82 ECA con alrededor de 12,127 participantes, de los cuales el 95% eran niños. Se identificó que, en términos generales, los probióticos considerados como grupo total redujeron el riesgo de duración de la diarrea  $\geq 48$  horas (36 ECA; n = 6053; RR: 0.64; IC 95%: 0.52 a 0.79), así como la duración media de la diarrea (56 ECA; n = 9138; DM: -21.3 horas; IC 95%: -26.9 a -15.7). Desafortunadamente, cuando se efectuó un análisis de sensibilidad incluyendo solo ECA con bajo riesgo de sesgo, no se identificó un impacto estadísticamente significativo sobre el riesgo de duración de la diarrea  $\geq 48$  horas (2 ECA; n = 1770; RR: 1.00; IC 95%: 0.91 a 1.09) o de duración de la diarrea (6 ECA; n = 3058; MD: 8.64 horas; IC 95%: -29.4 a 12.1; p = NS). Finalmente, se efectuó un análisis secundario de cepas individualizadas, pero solo posible evaluar tres cepas de probióticos. Se observó que la reducción del riesgo de duración de la diarrea  $\geq 48$  horas demostró diferencias estadísticamente significativas solo para *L. rhamnosus* GG (6 ECA; n = 1557; RR: 0.79; IC 95%: 0.65 a 0.97; heterogeneidad sustancial con I<sup>2</sup> de 67%). La duración de la diarrea fue significativamente reducida con *L. rhamnosus* GG (14 ECA; n = 3344; MD: -22.5; IC 95%: -32.7 a -12.3; heterogeneidad sustancial), *S. boulardii* (11 ECA; n = 1617; MD: -24,6 horas; IC 95%: -35.3 a -13.9; heterogeneidad sustancial) y *L. reuteri* DSM 17938 (6 ECA; n = 433; DM: -22.8 horas; IC 95%: -31.95 a -13.7; heterogeneidad no significativa)<sup>47</sup>.

## ***L. RHAMNOSUS GG***

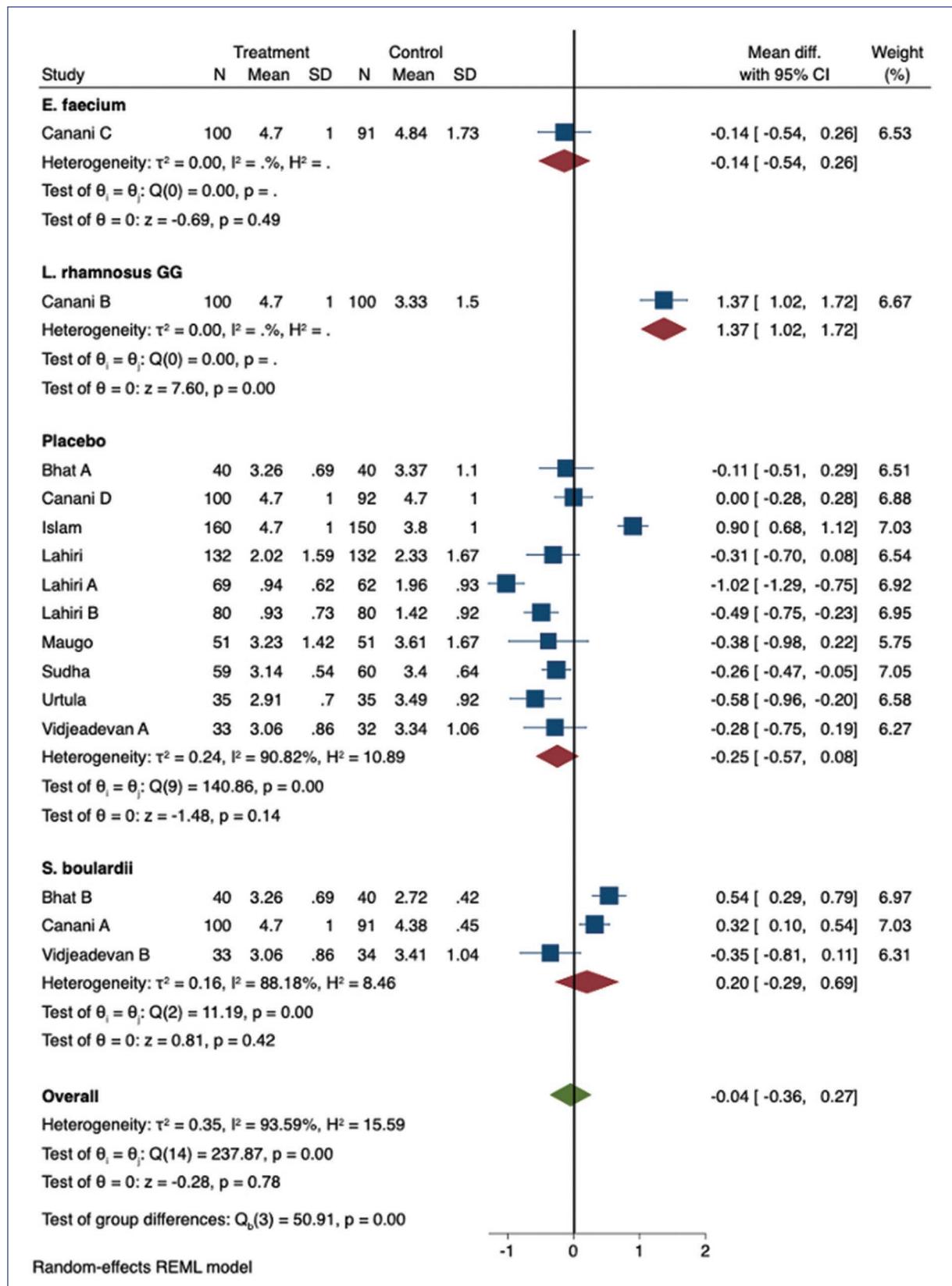
### **Análisis de la evidencia para *L. rhamnosus* GG en la diarrea aguda**

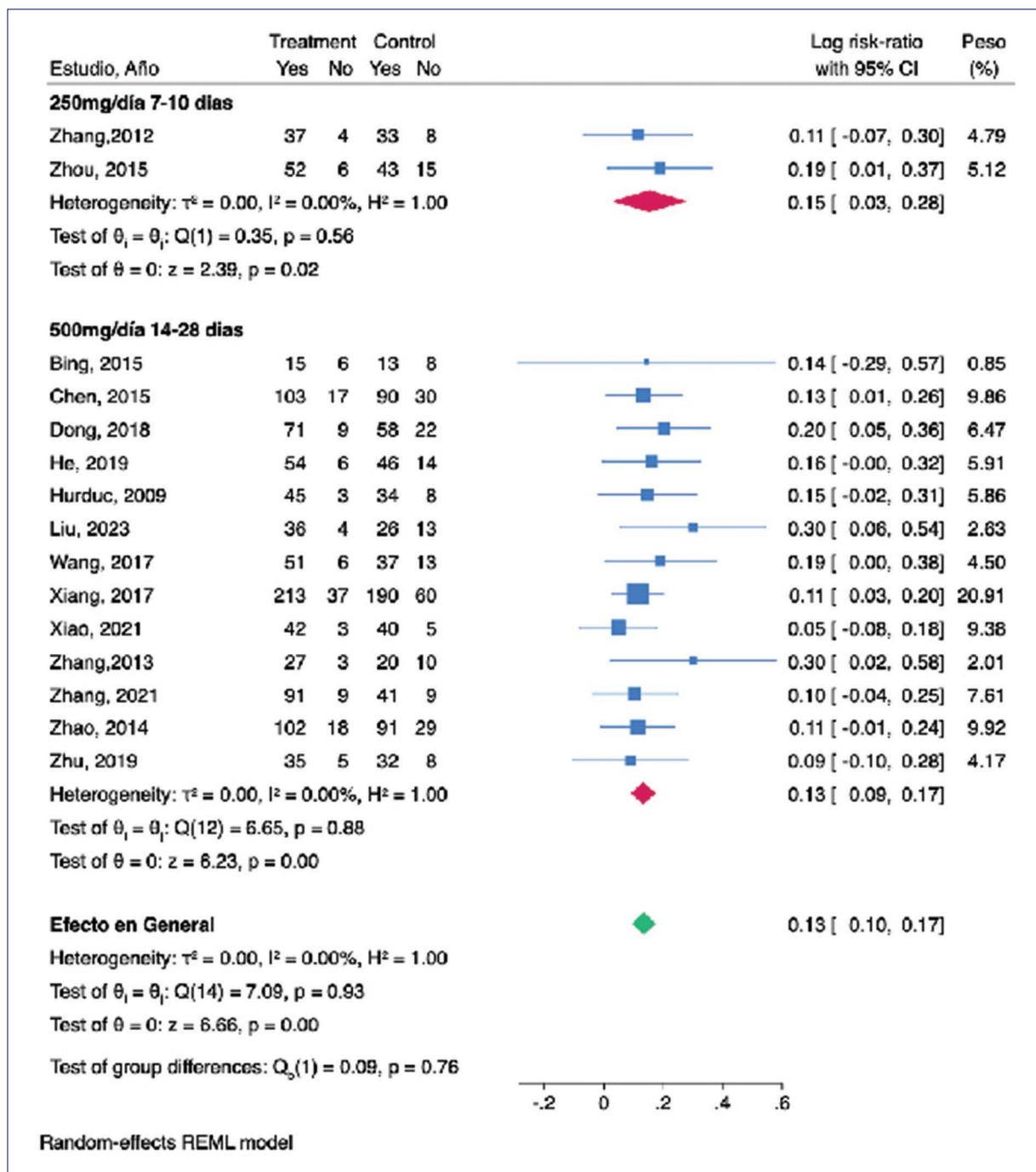
Se efectuó una búsqueda de artículos publicados hasta mayo de 2023 en las bases de datos referidas

en la segunda sección de esta guía, considerando las limitantes de diseño de los estudios y de idioma de publicación referidos. Se utilizaron los términos de búsqueda “diarrea”, “gastroenteritis” y “probiótico”. Se incluyeron los ECA que describían las intervenciones con *L. rhamnosus* GG para la diarrea aguda con inclusión de menores de 18 años, en los cuales el probiótico se administró en dosis única o repetida en el día, y se excluyeron del análisis las publicaciones o subgrupos con diarrea persistente o crónica, o con diarrea asociada a antibióticos. No se incluyeron publicaciones relacionadas con intervenciones para fines preventivos ni artículos particulares sin datos completos, como resúmenes y cartas. Se excluyeron adicionalmente los estudios que utilizaron mezclas de *L. rhamnosus* GG con otras cepas probióticas. El análisis de los resultados se enfocó en el impacto de la administración de este probiótico sobre la duración de la diarrea, el impacto en la frecuencia de las evacuaciones, la reducción del riesgo para permanecer con evacuaciones líquidas o semilíquidas, la reducción del riesgo de hospitalización, la duración de la hospitalización, la capacidad para mejorar otros síntomas gastrointestinales asociados al cuadro diarreico, y la frecuencia de potenciales eventos adversos relacionados (Fig. 2).

Hasta mayo de 2023 se identificaron 19 ECA relacionados con la utilización de *L. rhamnosus* GG como cepa única en menores de 18 años con diarrea aguda, que reunieron los parámetros mínimos para permitir su evaluación de calidad de la evidencia, análisis de desenlaces e inclusión en esta publicación<sup>48-66</sup>. La evaluación de la calidad de la evidencia identificó grados variables de heterogeneidad en cuanto a la calidad metodológica de la evidencia analizada: el 31% de los artículos presentaron algún nivel de limitación relacionada con la generación aleatoria de las secuencias, el 26% relacionada con el cegamiento de la asignación y el 37% relacionada con el reporte selectivo de resultados, observando incluso limitaciones muy importantes en relación con el cegamiento de los evaluadores de los desenlaces y el reporte incompleto de los resultados (Tabla 1).

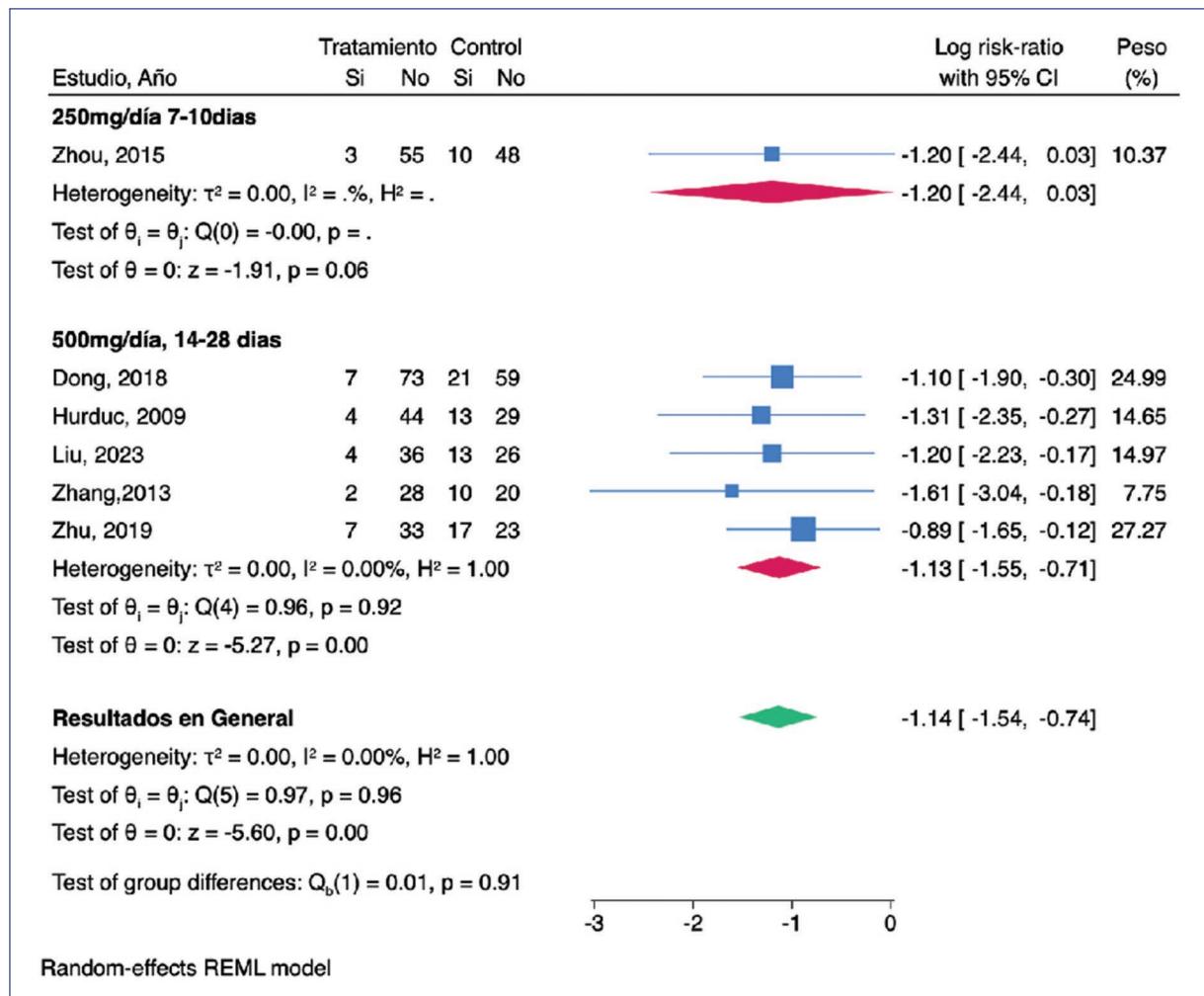
Desde el punto de vista de la evaluación de los impactos, se demostró que los niños que recibieron *L. rhamnosus* GG presentaron en promedio una reducción de la diarrea de 1 día, independientemente de la dosis administrada (15 ECA; n = 3721; DM: -24 horas; IC 95%: -37 a -12). Adicionalmente, se observó una reducción significativa del riesgo de persistencia del cuadro diarreico más de 3 días (OR: 0.5; IC 95%: 0.4 a 0.8) o 4 días (OR: 0.6; IC 95%: 0.4 a 0.8). Al efectuar

**Figura 2.** Impacto de *B. clausii* en la duración de la diarrea aguda

**Figura 3.** Impacto de *S. boulardii* en la erradicación de *H. pylori* en niños.

un análisis estratificado en relación con la dosis administrada de *L. rhamnosus* GG, se identificó un efecto más favorable sobre la duración de la diarrea (12 ECA;  $n = 2949$ ; MD: -23 horas; IC 95%: -36 a -9) y la reducción de la frecuencia de evacuaciones por día (6 ECA;  $n = 2262$ ; DM: -1,1; IC 95%: -2 a -0,3) cuando se utilizaron dosis  $\geq 10^{10}$  UFC/día (Tabla 2).

Nuestros análisis son concordantes con los de un metaanálisis en red en el que se evaluó de forma comparativa la eficacia de diversas cepas no combinadas y de combinaciones de probióticos como coadyuvantes en la diarrea aguda. Para el caso de *L. rhamnosus* GG analizado como cepa no combinada, se incluyeron 17 ECA, con un total de 2050 niños aleatorizados para



**Figura 4.** Impacto de *S. boulardii* en la frecuencia de eventos adversos asociados al esquema de erradicación de *H. pylori* en niños.

recibir este probiótico, y se identificó una reducción significativa en la duración del cuadro diarreico (DM:  $-0.78$ ; IC 95%:  $-1.12$  a  $-0.44$ ) y en la frecuencia de las evacuaciones (DM:  $-0.66$ ; IC 95%:  $-1.2$  a  $-0.14$ )<sup>48-67</sup>.

### Recomendaciones basadas en la experiencia para *L. rhamnosus* GG en la diarrea aguda

El panel de expertos, con un promedio mensual de atención de  $9 \pm 5$  menores de 5 años, recomienda administrar en promedio 14 días este probiótico. Se percibe como un probiótico muy eficaz (calificación promedio  $8.3 \pm 1.3$ ), con una muy buena mayoría de los desenlaces principales ( $8.0 \pm 1.0$ ), con una muy buena aceptación por los cuidadores y los pacientes ( $8.9 \pm 1.2$ ), y con un perfil máximo de seguridad ( $9.9 \pm 0.4$ ).

### BOULARDII

#### Análisis de la evidencia para *S. Boulardii* en la diarrea aguda

De forma similar a la búsqueda y el análisis de la evidencia sobre *L. rhamnosus* GG, se efectuó para *S. boulardii* una búsqueda de artículos publicados hasta mayo de 2023 en las bases de datos referidas en la segunda sección de esta guía, considerando las limitantes de diseño de los estudios y de idioma de publicación referidas. Se utilizaron los términos de búsqueda “diarrea”, “gastroenteritis”, “probiótico”, “*Saccharomyces boulardii*”, “*S. boulardii, boulardii*”, así como la opción (\*) para incluir las variaciones de los términos. Se incluyeron ECA que describían las intervenciones con *S.*

**Tabla 1.** Evaluación de la calidad de la evidencia para *L. rhamnosus* GG en la diarrea aguda

Autor, año	Generación aleatoria de la secuencia	Cegamiento de la asignación	Cegamiento de participantes y personal	Cegamiento de los evaluadores de desenlaces	Reporte incompleto de desenlaces	Reporte selectivo de resultados	Otros sesgos
Basu, 2007	+	+	+	+	+	+	+
Basu, 2009a	+	+	+	+	+	?	+
Basu, 2009b	+	+	+	+	+	?	+
Canani, 2007	+	+	?	+	+	+	+
Costa-Ribeiro, 2003	+	+	+	?	+	+	?
Czerwionka, 2009	+	+	+	?	+	+	?
Guandalini, 2000	?	?	+	+	-	?	?
Guarino, 1997	+	?	?	-	+	?	?
Isolauri, 1994	?	?	?	?	?	+	?
Jasinski, 2002	+	+	+	?	+	+	?
Misra, 2009	+	?	+	+	+	?	+
Nixon, 2012	+	+	+	+	?	+	?
Pant, 1996	?	+	+	+	?	?	?
Raza, 1995	?	?	+	+	+	?	?
Ritchie, 2010	+	+	+	+	-	+	?
Schnadower, 2018	+	+	+	+	+	+	+
Shornikova, 1997	?	?	?	?	+	?	?
Sindhu, 2014	+	+	?	?	+	+	?
Sunny, 2014	?	?	+	+	+	?	?

*boulardii* para la diarrea aguda, con inclusión de menores de 18 años, en los cuales el probiótico se administró en dosis única o repetida en el día, y se excluyeron del análisis las publicaciones y los subgrupos de diarrea persistente o crónica, y de diarrea asociada a

antibióticos. No se incluyeron publicaciones relacionadas con intervenciones para fines preventivos ni artículos particulares sin datos completos, como resúmenes y cartas. Se excluyeron adicionalmente los estudios que utilizaron mezclas de *S. boulardii* con

**Tabla 2.** Impacto de la administración de *L. rhamnosus* GG en la diarrea aguda

No. Estudios	Diseño	Evaluación de la Calidad					No. Sujetos		Magnitud del Efecto		Certeza de la Evidencia	Calidad de la Recomendación
		Riesgo Sesgo	Inconsistencia	Riesgo Aplicabilidad	Imprecisión	Sesgo de Publicación	Grupo Probiótico	Grupo Control	Relativa (IC <sub>95%</sub> )	Absoluta		
<b>1. Duración de la diarrea (horas) <i>L. rhamnosus</i> GG (ATCC 53103) Dosis <math>\geq 10^{10}</math> UFC/día</b>												
12	ECAs	Medio	Medio	Bajo	Medio	Bajo	1477	1472		MD - 22.56h (IC <sub>95%</sub> - 36.41h a - 8.72h)	 MODERADA	MODERADA
<b>2. Duración de la diarrea (horas) <i>L. rhamnosus</i> GG (ATCC 53103) Dosis &gt; 10<sup>10</sup> UFC/día</b>												
3	ECAs	Alto	Alto	Moderado	Alta	Medio	389	383		MD - 30.95h (IC <sub>95%</sub> - 83.28h a 21.39h)	 BAJA	BAJA
<b>3. Duración de la diarrea (horas) <i>L. rhamnosus</i> GG (ATCC 53103) administrado en cuadros de dos días o menos de iniciados</b>												
7	ECAs	Medio	Medio	Bajo	Medio	Bajo	454	448		MD - 15.83h (IC <sub>95%</sub> - 20.68h a - 10.98h)	 MODERADA	MODERADA
<b>4. Duración de la diarrea (horas) <i>L. rhamnosus</i> GG (ATCC 53103) administrado en cuadros de más de dos días de iniciados</b>												
3	ECAs	Alto	Alto	Moderado	Alta	Medio	216	293		MD - 15.83h (IC <sub>95%</sub> - 20.68h a - 10.98h)	 BAJA	BAJA
<b>5. Frecuencia de evacuaciones al día <i>L. rhamnosus</i> GG (ATCC 53103) Dosis <math>\geq 10^{10}</math> UFC/día</b>												
12	ECAs	Medio	Medio	Bajo	Medio	Bajo	1134	1128		MD - 1.08 (IC <sub>95%</sub> - 1.87 a - 0.28)	 MODERADA	MODERADA
<b>6. Frecuencia de evacuaciones al día <i>L. rhamnosus</i> GG (ATCC 53103) Dosis &lt; 10<sup>10</sup> UFC/día</b>												
2	ECAs	Alto	Alto	Moderado	Alta	medio	337	335		MD - 0.25 (IC <sub>95%</sub> - 1.43 a 0.93)	 BAJA	BAJA
<b>7. Reducción del riesgo de vómito <i>L. rhamnosus</i> GG (ATCC 53103)</b>												
3	ECAs	Alto	Alto	Moderado	Alta	medio	352	337	OR 1.11 (IC <sub>95%</sub> 0.59 a 2.12)		 BAJA	BAJA

otras cepas probióticas. El análisis de los resultados se enfocó en el impacto de la administración de este probiótico sobre la duración de la diarrea, la frecuencia de las evacuaciones, la reducción del riesgo para permanecer con evacuaciones líquidas o semilíquidas, la reducción del riesgo de hospitalización, la duración de la hospitalización, la capacidad para mejorar otros síntomas gastrointestinales asociados al cuadro diarréico, y la frecuencia de potenciales eventos adversos relacionados.

Hasta mayo de 2023 se identificaron 28 ECA relacionados con la utilización de *S. boulardii* como cepa única en menores de 18 años con diarrea aguda, que reunieron los parámetros mínimos para permitir la evaluación de la calidad de la evidencia, el análisis de desenlaces y la inclusión en esta publicación<sup>68-95</sup>.

La evaluación de la calidad de la evidencia demostró en términos generales una calidad adecuada, con algunos grados de heterogeneidad predominantemente al evaluar la calidad del cegamiento de los evaluadores de los desenlaces y de los sujetos de estudio, o de los responsables de la investigación (Tabla 3).

La edad de los participantes en los ensayos incluidos varió de 1 mes a 15 años. Sin embargo, la mayoría de

los ECA (21) fueron realizados en menores de 5 años, para un total de 2010 niños tratados con *S. boulardii*. La dosis diaria más comúnmente administrada de *S. boulardii* fue de 500 mg (18 ECA), pero osciló entre < 300 mg (6 ECA), 400 mg (1 ECA), 600 mg (1 ECA) y 4000 mg (1 ECA). En un ensayo, las dosis fueron mixtas o desconocidas. La duración de la intervención típicamente duró 5 días (20 ensayos); sin embargo, fue de 3 días en 1 ECA, 6 días en 3 ECA, 7 días en 2 ECA, 10 días en 1 ECA y no se reportó en 1 ECA. *S. boulardii* logró una reducción en la duración de la diarrea en comparación con placebo o sin tratamiento (DM: -1.06 días; IC 95%: -1.32 a -0.79; I<sup>2</sup>: 90%). *S. boulardii* fue efectivo cuando se usó en una dosis diaria < 300 mg/d (5 ECA; n = 873; DM: -0.84 días; IC 95%: -1.50 a -0.18; I<sup>2</sup>: 91%), de 300 a 500 mg/d (15 ECA; n = 2248; DM: -0.86 días; IC 95%: -1.05 a -0.66; I<sup>2</sup>: 58%) o > 500 mg/día (1 ECA; n = 41; DM: -2.76 días; IC 95%: -3.69 a -1.83). En los 2 ECA restantes (n = 288), la dosis no estaba claramente descrita (DM: -2.15 días; IC 95%: -3.26 a -1.05; I<sup>2</sup>: 72%). En 13 ECA (1599 participantes) se utilizó la cepa CNCM I-745 de *S. boulardii*; en los 10 ECA restantes (1851 participantes) no hubo información sobre la designación de la cepa. La prueba de

diferencias de subgrupos relacionada con el tipo de cepa se asoció a un valor de p de 0.66, lo que sugiere que no hay diferencia significativa.

De igual forma se demostró un impacto significativo a favor de los sujetos tratados con *S. boulardii* en relación con la reducción de la frecuencia de evacuaciones líquidas o semilíquidas, predominantemente en los días 3 y 4 postratamiento. Además, hubo una reducción del número de días con vómito en los sujetos tratados con *S. boulardii* en comparación con los controles (DM: -0.42 días; IC 95%: -0.72 a -0.12; I<sup>2</sup>: 95%) (**Tabla 4**).

### **Recomendaciones basadas en la experiencia para *S. boulardii* en la diarrea aguda**

El panel de expertos, con un promedio mensual de atención de  $6 \pm 4$  menores de 5 años, recomienda administrar en promedio 10 días este probiótico. Se percibe como un probiótico extraordinariamente eficaz (calificación promedio  $9.9 \pm 3.1$ ), con una excelente mejoría de los desenlaces principales ( $8.9 \pm 1.0$ ), con una excelente aceptación por los cuidadores y los pacientes ( $9.3 \pm 1.2$ ), y con un perfil máximo de seguridad ( $10.0 \pm 0.0$ ).

### **REUTERI DSM17938**

#### **Análisis de la evidencia para *L. reuteri* en la diarrea aguda**

De forma similar a la búsqueda y el análisis de la evidencia relacionada con las cepas no combinadas previamente descritas, se efectuó para *L. reuteri* una búsqueda de artículos publicados hasta mayo de 2023 en las bases de datos referidas en la segunda sección de esta guía, considerando las limitantes de diseño de los estudios y de idioma de publicación referidas. Se utilizaron los términos de búsqueda “diarrea”, “gastroenteritis”, “probiótico”, “*Limosilactobacillus reuteri*”, “*Lactobacillus reuteri*”, “*L. reuteri*”, “*L. reuteri* DSM17938” y “reuteri”, así como la opción (\*) para incluir las variaciones de los términos. Se incluyeron ECA que describieran intervenciones con *L. reuteri* para la diarrea aguda, con inclusión de menores de 18 años, en los cuales el probiótico se administró en dosis única o repetida en el día, y se excluyeron del análisis las publicaciones o los subgrupos de diarrea persistente o crónica, o diarrea asociada a antibióticos. No se incluyeron publicaciones relacionadas con intervenciones para fines preventivos ni artículos particulares sin datos completos, como resúmenes y cartas. Se excluyeron adicionalmente estudios que utilizaron mezclas de *L. reuteri* con otras

cepas probióticas. El análisis de los resultados se enfocó en el impacto de la administración de este probiótico sobre la duración de la diarrea, la frecuencia de las evacuaciones, la reducción del riesgo para permanecer con evacuaciones líquidas o semilíquidas, la reducción del riesgo de hospitalización, la duración de la hospitalización, la capacidad para mejorar otros síntomas gastrointestinales asociados al cuadro diarreico, y la frecuencia de potenciales eventos adversos relacionados.

Hasta mayo de 2023 se identificaron 7 ECA relacionados con la utilización de *L. reuteri* como cepa única en menores de 18 años con diarrea aguda, que reunieron los parámetros mínimos para permitir la evaluación de la calidad de la evidencia, el análisis de desenlaces y la inclusión en esta publicación<sup>96-102</sup>.

La evaluación de la calidad de la evidencia identificó un grado variable mínimo a moderado de heterogeneidad en cuanto a calidad metodológica de la evidencia analizada: el 57% de los artículos presentaron algún tipo de problema con el cegamiento de los evaluadores de los desenlaces en general, y el 43% presentaron algunos problemas de falta de información con el cegamiento de la asignación (**Tabla 5**).

*L. reuteri* produjo una reducción significativa en la duración de la diarrea (DM: -0.87; IC 95%: -1.43 a -0.31). El análisis de sensibilidad basado en el cegamiento de la asignación y el cegamiento de sujetos no modificó significativamente la heterogeneidad (I<sup>2</sup>: 72% vs. 61%; p = NS) con respecto a la duración de la diarrea (DM: -0.68; IC 95%: -1.70 a -0.34) en el subgrupo con adecuados cegamiento de la asignación y cegamiento de los participantes del proyecto. *L. reuteri* también demostró una reducción del riesgo en la duración de la diarrea en los días 1 (RR: 0.87; IC 95%: -0.78 a 0.97; I<sup>2</sup>: 0%) y 2 de administración (RR: 0.61; IC 95%: 0.44 a 0.83; I<sup>2</sup>: 67%) en comparación con el grupo control, al igual que en la tasa de curación en el día 2 de administración (RR: 4.5; IC 95%: 2.0 a 10.0; I<sup>2</sup>: 18%). Desde el punto de vista de la seguridad, la frecuencia de eventos adversos fue similar en los niños que recibieron *L. reuteri* y en el grupo control (**Tabla 6**).

### **Recomendaciones basadas en la experiencia para *L. reuteri* en la diarrea aguda**

El panel de expertos, con un promedio mensual de atención de  $11 \pm 3$  menores de 5 años, recomienda administrar en promedio 14 días este probiótico. Se percibe como un probiótico con buena eficacia (calificación promedio  $7.9 \pm 0.7$ ), con buena mejoría de los desenlaces principales ( $8.1 \pm 1.1$ ), con una excelente

**Tabla 3.** Evaluación de la calidad de la evidencia para *S. boulardii* en la diarrea aguda

Autor, año	Generación aleatoria de la secuencia	Cegamiento de la asignación	Cegamiento de participantes y personal	Cegamiento de los evaluadores de desenlaces	Reporte incompleto de desenlaces	Reporte selectivo de resultados	Otros sesgos
Azim, 2014	+	?	?	?	+	?	?
Bhat, 2018	?	?	-	-	+	+	+
Biloo, 2006	?	?	-	?	+	?	?
Burande, 2013	+	?	?	?	+	?	?
Burki, 2017	?	-	-	?	-	+	-
Canani, 2007	+	+	?	+	+	+	+
Cetina-Sauri, 1994	+	?	?	?	?	?	?
Correa, 2011	+	+	+	+	+	+	?
Dalgic, 2011	+	?	?	?	+	+	+
Dash, 2016	-	-	-	?	+	?	?
Das, 2016	?	+	?	?	+	?	+
Dynleici, 2015	+	?	?	+	+	+	+
Erdogan, 2012	?	?	?	?	+	+	+
Grandy, 2010	+	+	+	?	?	+	+
Hafeez, 2002	-	-	-	?	?	?	?
Hernández, 1998	?	?	?	?	+	?	?
Javeed, 2018	-	+	?	?	+	+	?
Khan, 2012	+	-	-	?	-	?	?
Kurugol, 2005	?	+	+	?	-	?	?
Mourey, 2020	?	+	+	?	?	+	+
Ozkan, 2007	?	?	+	?	+	?	?
Riaz, 2012	+	+	+	?	+	+	?
Sharif, 2016	?	+	?	?	+	?	?

(Continúa)

**Tabla 3.** Evaluación de la calidad de la evidencia para *S. boulardii* en la diarrea aguda (*continuación*)

Autor, año	Generación aleatoria de la secuencia	Cegamiento de la asignación	Cegamiento de participantes y personal	Cegamiento de los evaluadores de desenlaces	Reporte incompleto de desenlaces	Reporte selectivo de resultados	Otros sesgos
Sirsat, 2017	+	?	-	?	?	+	?
Urgancy, 2001	?	?	?	?	?	+	?
Vaghela, 2020	-	-	-	?	+	?	?
Vidjeadevan, 2018	+	?	+	?	+	+	?
Villarruel, 2007	+	+	+	+	?	?	+

**Tabla 4.** Impacto de la administración de *S. boulardii* en la diarrea aguda

No. Estudios	Diseño	Evaluación de la Calidad					No. Sujetos		Magnitud del Efecto		Certeza de la Evidencia	Calidad de la Recomendación
		Riesgo Sesgo	Inconsistencia	Riesgo Aplicabilidad	Imprecisión	Sesgo de Publicación	Grupo Probiótico	Grupo Control	Relativa (IC <sub>95%</sub> )	Absoluta		
<b>1. Duración de la diarrea <i>S. boulardii</i> (todas las dosis)</b>												
23	ECAs	Alto	Medio	Bajo	Alta	Bajo	1765	1685		MD -1.06 (IC <sub>95%</sub> - 1.32 a - 0.79)	⊕⊕○○	BAJA
<b>2. Duración de la diarrea <i>S. boulardii</i> (dosis &lt;300mg/día)</b>												
5	ECAs	Alto	Alto	Moderado	Alta	Medio	463	410		MD -0.84 (IC <sub>95%</sub> - 1.05 a - 0.18)	⊕⊕○○	BAJA
<b>3. Duración de la diarrea <i>S. boulardii</i> (dosis 300mg/día a 500mg/día)</b>												
15	ECAs	Alto	Medio	Bajo	Alta	Bajo	1063	1048		MD -0.86 (IC <sub>95%</sub> - 1.05 a - 0.66)	⊕⊕○○	BAJA
<b>4. Duración de la diarrea <i>S. boulardii</i> (dosis &gt;500mg/día)</b>												
1	ECAs	Alto	Alto	Moderado	Alta	Medio	21	20		MD -2.76 (IC <sub>95%</sub> - 3.69 a - 1.83)	⊕⊕○○	BAJA
<b>5. Riesgo de continuar con evacuaciones líquidas/semitlíquidas al día 3</b>												
6	ECAs	Alto	Alto	Moderado	Alta	Medio	466	383	RR 0.61 (IC <sub>95%</sub> 0.51 a 0.74)		⊕⊕○○	BAJA
<b>6. Riesgo de continuar con evacuaciones líquidas/semitlíquidas al día 4</b>												
3	ECAs	Alto	Alto	Moderado	Alta	Medio	314	237	RR 0.61 (IC <sub>95%</sub> 0.40 a 0.93)		⊕⊕○○	BAJA
<b>7. Reducción del número de días con vómito</b>												
6	ECAs	Alto	Alto	Moderado	Alta	Medio	493	480		MD -0.42 (IC <sub>95%</sub> - 0.72 a - 0.12)	⊕⊕○○	BAJA

aceptación por los cuidadores y los pacientes ( $9.4 \pm 1.1$ ), y con un perfil máximo de seguridad ( $9.9 \pm 0.4$ ).

## B. CLAUSII

### Análisis de la evidencia para *B. clausii* en la diarrea aguda

De forma similar a la búsqueda y el análisis de la evidencia relacionada con las cepas no combinadas

previamente descritas, se efectuó para *B. clausii* una búsqueda de artículos publicados hasta mayo de 2023 en las bases de datos referidas en la segunda sección de esta guía, considerando las limitantes de diseño de los estudios y de idioma de publicación referidas. Se utilizaron los términos de búsqueda “diarrea”, “gastroenteritis”, “probiótico”, “*Bacillus clausii*”, “*B. clausii*” y “*clausii*”, así como la opción (\*) para incluir las variaciones de los términos. Se incluyeron ECA que describieran las intervenciones con *B.*

**Tabla 5.** Evaluación de la calidad de la evidencia *L. reuteri* DSM17938 y diarrea aguda

Autor, año	Generación aleatoria de la secuencia	Cegamiento de la asignación	Cegamiento de participantes y personal	Cegamiento de los evaluadores de desenlaces	Reporte incompleto de desenlaces	Reporte selectivo de resultados	Otros sesgos
Dynleici, 2014	+	+	-	?	?	?	+
Dynleici, 2015	+	?	-	?	+	+	+
Francavilla, 2012	+	+	+	+	-	?	+
Maragkoudaki, 2018	+	?	+	-	+	+	?
Pernica, 2017	+	+	+	+	+	+	?
Shornikova, 1997	+	?	+	-	+	+	?
Szymarisky, 2019	+	+	+	+	+	+	+

**Tabla 6.** Impacto de la administración de *L. reuteri* en la diarrea aguda

No. Estudios	Diseño	Evaluación de la Calidad					No. Sujetos		Magnitud del Efecto		Certeza de la Evidencia	Calidad de la Recomendación
		Riesgo Sesgo	Inconsistencia	Riesgo Aplicabilidad	Imprecisión	Sesgo de Publicación	Grupo Probiótico	Grupo Control	Relativa (IC <sub>95%</sub> )	Absoluta		
<b>1. Duración de la diarrea uso de <i>L. reuteri</i> (Todos los estudios)</b>												
7	ECAs	Alto	Alto	Moderado	Alta	Medio	237	233		MD -0.87 (IC <sub>95%</sub> -1.43 a -0.31)	⊕⊕○○ BAJA	BAJA
<b>2. Duración de la diarrea uso de <i>L. reuteri</i> (Solo estudios con riesgo mínimo de sesgo en asignación de la maniobra y cegamiento de participantes)</b>												
3	ECAs	Alto	Alto	Moderado	Alta	Medio	82	82		MD -0.68 (IC <sub>95%</sub> -1.70 a -0.34)	⊕⊕○○ BAJA	BAJA
<b>3. Reducción del riesgo de diarrea a las 24 hs de inicio de la administración de <i>L. reuteri</i></b>												
7	ECAs	Alto	Alto	Moderado	Alta	Medio	237	233	RR 0.87 (IC <sub>95%</sub> 0.78 a 0.97)		⊕⊕○○ BAJA	BAJA
<b>4. Reducción del riesgo de diarrea a las 48 hs de inicio de la administración de <i>L. reuteri</i></b>												
7	ECAs	Alto	Alto	Moderado	Alta	Medio	237	233	RR 0.61 (IC <sub>95%</sub> 0.44 a 0.83)		⊕⊕○○ BAJA	BAJA
<b>5. Tasa de curación del cuadro diarréico a las 48h de iniciada la administración de <i>L. reuteri</i></b>												
7	ECAs	Alto	Alto	Moderado	Alta	Medio	237	233	RR 4.5 (IC <sub>95%</sub> 2.0 a 10.0)		⊕⊕○○ BAJA	BAJA

*clausii* para la diarrea aguda, con inclusión de menores de 18 años, en los cuales el probiótico se administró en dosis única o repetida en el día, y se excluyeron del análisis las publicaciones o los subgrupos de diarrea persistente o crónica, o de diarrea asociada a antibióticos. No se incluyeron publicaciones relacionadas con intervenciones para fines preventivos, ni artículos particulares sin datos completos, como resúmenes y cartas. Se excluyeron adicionalmente estudios que utilizaron mezclas de *B. clausii* con otras cepas probióticas. El análisis de los

resultados se enfocó en el impacto de la administración de este probiótico sobre la duración de la diarrea, la frecuencia de las evacuaciones, la reducción del riesgo para permanecer con evacuaciones líquidas o semilíquidas, la reducción del riesgo de hospitalización, la duración de la hospitalización, la capacidad para mejorar otros síntomas gastrointestinales asociados al cuadro diarréico y la frecuencia de potenciales eventos adversos relacionados.

Hasta mayo de 2023 se identificaron 10 ECA, con un total de 15 comparaciones de *B. clausii* frente a

**Tabla 7.** Evaluación de la calidad de la evidencia para *B. clausii* en la diarrea aguda

Autor, año	Generación aleatoria de la secuencia	Cegamiento de la asignación	Cegamiento de participantes y personal	Cegamiento de los evaluadores de desenlaces	Reporte incompleto de desenlaces	Reporte selectivo de resultados	Otros sesgos
Bhat, 2018	?	?	-	-	+	+	+
Canani, 2007	+	+	?	+	+	+	+
Islam, 2019	?	?	?	?	+	+	?
Lahiri, 2008	+	?	-	-	?	?	?
Lahiri, 2015a	+	?	-	-	+	?	+
Lahiri, 2015b	+	?	-	-	+	?	?
Maugo, 2012	+	+	?	?	+	+	?
Sudha, 2019	+	+	+	+	+	+	+
Urtula, 2008	+	?	?	?	?	+	?
Vidjeadevan, 2018	+	?	+	?	+	+	?

placebo u otro probiótico, con la utilización de *L. reuteri* como cepa única en menores de 18 años con diarrea aguda, que reunieron los parámetros mínimos para permitir la evaluación de la calidad de la evidencia, el análisis de los desenlaces y la inclusión en esta publicación<sup>103-112</sup>.

La evaluación de la calidad de la evidencia identificó grados variables de heterogeneidad en cuanto a la calidad metodológica de la evidencia analizada, con algunos aspectos preocupantes, ya que el 80% de los artículos presentaron problemas de incertidumbre significativa en relación con el cegamiento de los evaluadores de los desenlaces, el cegamiento de los sujetos de estudio o el cegamiento de los responsables de la investigación (Tabla 7).

El análisis de la evidencia no pudo identificar una superioridad de *B. clausii* en cuanto a la duración de la diarrea (días) en comparación con el placebo (DM: -0.25; IC 95%: -0.57 a 0.08; 10 comparaciones; I<sup>2</sup>: 90.8%), *S. boulardii* (DM: 0.20; IC 95%: -0.29 a 0.69; tres comparaciones; I<sup>2</sup>: 88.2%), *L. rhamnosus GG* (DM: 1.37; IC 95%: 1.02 a 1.72; una comparación; I<sup>2</sup>: NA) y

*Enterococcus faecium* (DM: -0.14; IC 95%: -0.54 a 0.26; una comparación; I<sup>2</sup>: NA).

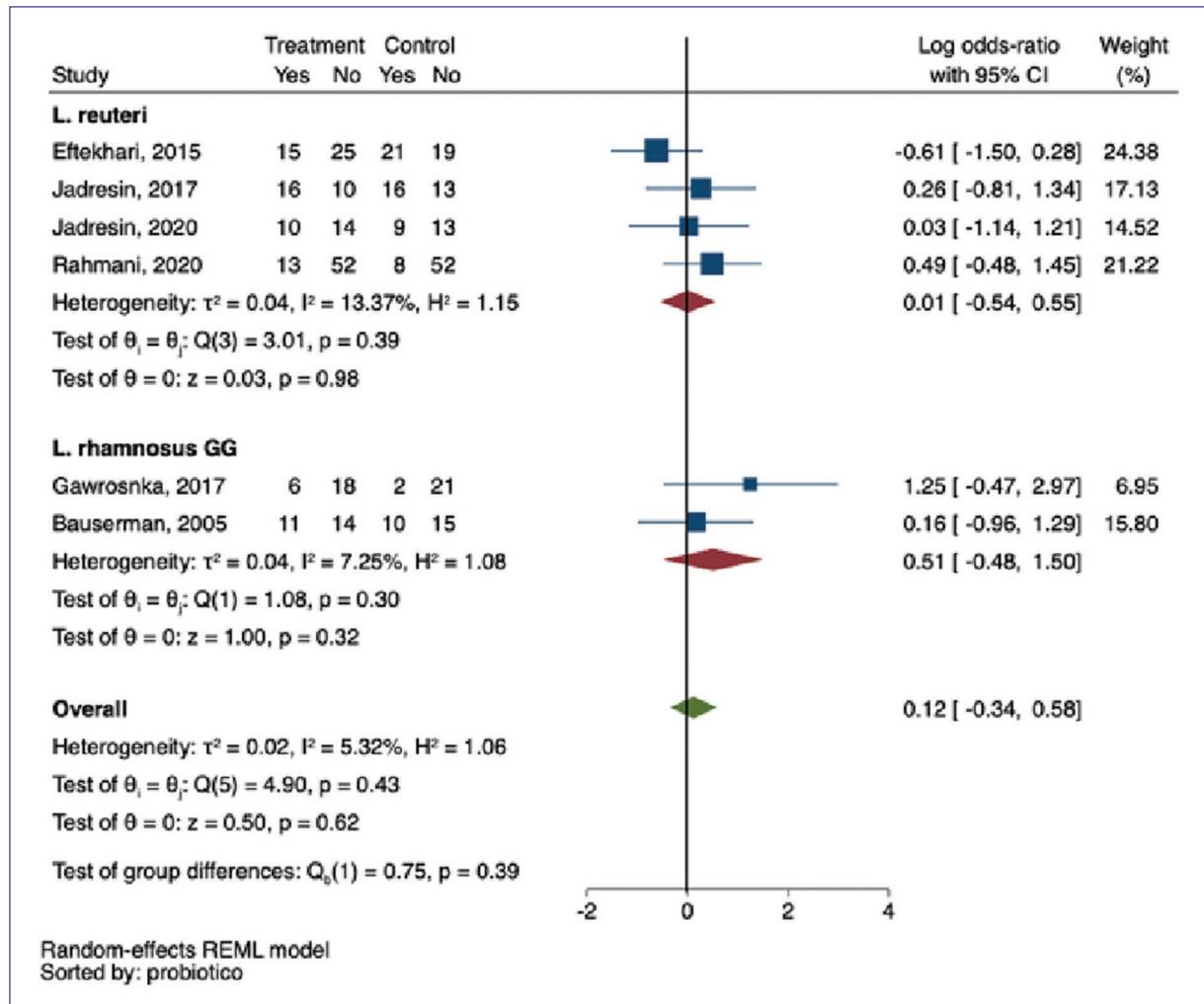
#### Recomendaciones basadas en la experiencia para *B. clausii* en la diarrea aguda

El grupo de expertos, basado en su experiencia y la evidencia evaluada, no recomienda la utilización en población pediátrica de *B. clausii* como coadyuvante en el manejo integral de la diarrea aguda.

#### OTRAS CEPAS DE PROBIÓTICOS COMO COADYUVANTES EN LA DIARREA AGUDA

##### Análisis de la evidencia sobre *Bifidobacterium lactis* y *Lactobacillus acidophilus* en la diarrea aguda

Para *B. lactis* se identificaron solo 2 ECA con la suficiente información para poder evaluar su calidad metodológica<sup>113,114</sup>. Lo limitado de la evidencia al respecto no permite brindar una amplia recomendación sobre la calidad de la evidencia, ya que, si bien el



**Figura 5.** Probióticos como coadyuvantes en el manejo del dolor abdominal funcional o síndrome de intestino irritable (probabilidad de éxito para el control de los síntomas).

estudio de El Soud et al.<sup>113</sup> presentó una sola limitante en relación con el cegamiento de los evaluadores de los desenlaces, el otro estudio presentó algunas limitantes en cuanto a la calidad en más de la mitad de los parámetros analizados (generadores de sesgo)<sup>114</sup> ([Tabla 8](#)).

Lo mismo ocurrió para *L. acidophilus*, también solo con 2 ECA<sup>115,116</sup>, uno sin riesgo de sesgo en los parámetros analizados y otro con limitantes metodológicas en más de la mitad de los parámetros analizados<sup>115,116</sup> ([Tabla 9](#)).

Al efectuar el análisis de la evidencia reportada se identificó una diferencia significativa en el caso de *B. lactis* en comparación con placebo en cuanto a la duración de la diarrea (DM: -2.13; IC 95%: -3.06 a -1.22), sin reporte de otros desenlaces de interés como

el control de la frecuencia de evacuaciones líquidas o semilíquidas, u otros síntomas gastrointestinales como el vómito. En el caso de *L. acidophilus*, no se identificaron diferencias significativas en comparación con placebo en cuanto al control de la duración de la diarrea (DM: -0.03; IC 95%: -1.27 a 1.32) y la reducción de la frecuencia de evacuaciones (DM: -0.0018; IC 95%: -1.9 a 1.9).

#### Recomendaciones basadas en la experiencia para *B. lactis* y *L. acidophilus* en la diarrea aguda

El panel de expertos, basado en su experiencia, sugiere mantener pendientes las recomendaciones sobre *B. lactis* y *L. acidophilus* hasta que se disponga

**Tabla 8.** Evaluación de la calidad de la evidencia para *B. lactis* en la diarrea aguda

Autor, año	Generación aleatoria de la secuencia	Cegamiento de la asignación	Cegamiento de participantes y Personal	Cegamiento de los evaluadores de desenlaces	Reporte incompleto de desenlaces	Reporte selectivo de resultados	Otros sesgos
El Soud, 2015	+	+	+	+	+	+	+
Erdogan, 2012	+	?	?	?	+	+	?

**Tabla 9.** Evaluación de la calidad de la evidencia para *L. acidophilus* en la diarrea aguda

Autor, año	Generación aleatoria de la secuencia	Cegamiento de la asignación	Cegamiento de participantes y Personal	Cegamiento de los evaluadores de desenlaces	Reporte incompleto de desenlaces	Reporte selectivo de resultados	Otros sesgos
Hong Chau, 2018	+	+	+	+	+	+	+
Liévin-Le, 2007	+	?	?	?	+	?	?

de mayor evidencia al respecto que permita generar más experiencia y recomendar su utilización en esta indicación.

### Probióticos en la diarrea inducida por antibióticos

#### DISCUSIÓN GENERAL Y ANÁLISIS POR CEPA ESPECÍFICA (*L. RHAMNOSUS GG* Y *S. BOULARDII*)

La diarrea asociada a antibióticos representa un importante problema gastrointestinal que ocurre con el uso de diversos antimicrobianos, en dosis y tiempo variable, que conduce a una disbiosis de la microbiota intestinal. Sus manifestaciones clínicas pueden progresar desde cuadros diarreicos leves, en cuanto a frecuencia y gravedad, hasta enfermedades graves como la colitis pseudomembranosa o el megacolon tóxico, por lo general secundarias a una infección asociada por *C. difficile*<sup>117,118</sup>. La ocurrencia, la incidencia y la gravedad se asocian con el tipo de antibiótico utilizado, la duración del uso, el estado de salud del paciente y el tipo de patógeno al que el paciente está expuesto<sup>117-120</sup>, oscilando desde el 6% en pacientes ambulatorios hasta el 80% en niños hospitalizados<sup>121</sup>.

Desde 2006 se han publicado diversas revisiones sistemáticas que han evaluado la eficacia y la seguridad de diversos probióticos como coadyuvantes en la prevención y el control de la diarrea asociada a

antibióticos<sup>122-131</sup>: *Bacillus* spp., *Bifidobacterium* spp., *Clostridium butyricum*, *Lactobacilli* spp., *Lactococcus* spp., *Leuconostoc cremoris*, *Saccharomyces* spp. y *Streptococcus* spp. Se identificó una reducción estadísticamente significativa en la incidencia de diarrea asociada a antibióticos en los grupos que recibieron probióticos en comparación con los grupos control (8% vs. 19%, respectivamente; RR: 0.45; IC 95%: 0.36 a 0.56; número necesario a tratar [NNT]: 9; IC 95%: 7 a 13). En los estudios de dosis altas ( $\geq$  5000 millones de UFC por día), la incidencia de diarrea asociada a antibióticos se redujo discretamente más en los grupos que recibieron probióticos en comparación con los grupos control (13% vs. 23%, respectivamente; RR: 0.54; IC 95%: 0.4 a 0.7; NNT: 6; IC 95%: 5 a 9).

En 2019, la Colaboración Cochrane evaluó 33 ECA con grados variables de calidad metodológica enfocados a evaluar la utilidad de diversas cepas probióticas para el control y la reducción del riesgo de diarrea asociada a antibióticos, con un total de 6325 participantes<sup>132</sup>. Al efectuar el análisis por cepas aisladas para el desarrollo de la presente guía, se identificaron 5 ECA que utilizaron *L. rhamnosus GG*<sup>133-137</sup>, con grado variable de calidad metodológica y algunos sesgos predominantemente en el reporte selectivo de resultados y el reporte incompleto de desenlaces, observando un efecto positivo en relación con la reducción del riesgo de diarrea en comparación con el placebo (5 ECA; RR: 0.37; IC 95%: 0.24 a 0.55; I<sup>2</sup>: 0%) (Tabla 10). Para S.

**Tabla 10.** Evaluación de la calidad de la evidencia para *L. rhamnosus* en la diarrea asociada a antibióticos

Autor, año	Generación aleatoria de la secuencia	Cegamiento de la asignación	Cegamiento de participantes y Personal	Cegamiento de los evaluadores de desenlaces	Reporte incompleto de desenlaces	Reporte selectivo de resultados	Otros sesgos
Arvola, 1999	+	?	+	+	-	?	+
Esposito, 2018	?	?	?	?	+	?	?
King, 2010	?	?	+	+	-	?	?
Szajewska, 2009	+	+	+	+	-	?	+
Vanderhoof, 1999	+	?	+	+	+	?	?

**Tabla 11.** Evaluación de la calidad de la evidencia para *S. boulardii* en la diarrea asociada a antibióticos

Autor, año	Generación aleatoria de la secuencia	Cegamiento de la asignación	Cegamiento de participantes y personal	Cegamiento de los evaluadores de desenlaces	Reporte incompleto de desenlaces	Reporte selectivo de resultados	Otros sesgos
Wan, 2017	+	+	+	?	+	+	?
Shan, 2013	+	+	+	?	?	+	+
Kotowska, 2005	+	+	+	+	+	+	+
Erdeve, 2004	?	?	?	?	?	-	?

*boulardii* se identificaron 4 ECA<sup>138-141</sup>, con grados aceptables de calidad metodológica y con un efecto muy similar al observado en el caso de *L. rhamnosus* GG (4 ECA; RR: 0.36; IC 95%: 0.24 a 0.54; I<sup>2</sup>: 76%) ([Tabla 11](#)).

#### RECOMENDACIONES BASADAS EN LA EXPERIENCIA PARA *L. RHAMNOSUS* EN LA DIARREA ASOCIADA A ANTIBIÓTICOS

El panel de expertos, con un promedio mensual de atención de  $15 \pm 5$  menores de 18 años, recomienda administrar en promedio 15 días este probiótico. Se percibe como un probiótico con buena eficacia (calificación promedio  $8.3 \pm 1.3$ ), con buena mejoría de los desenlaces principales ( $8.0 \pm 1.0$ ), con muy buena aceptación por los cuidadores y los pacientes ( $8.9 \pm 1.2$ ), y con un perfil máximo de seguridad ( $9.9 \pm 0.4$ ).

#### RECOMENDACIONES BASADAS EN LA EXPERIENCIA PARA *S. BOULARDII* EN LA DIARREA ASOCIADA A ANTIBIÓTICOS

El panel de expertos, con un promedio mensual de atención de  $6 \pm 3$  menores de 18 años, recomienda administrar en promedio 10 días este probiótico. Se percibe como un probiótico con muy buena eficacia (calificación promedio  $8.9 \pm 1.0$ ), con buena mejoría de los desenlaces principales ( $8.9 \pm 1.3$ ), con una excelente aceptación por los cuidadores y los pacientes ( $9.3 \pm 1.1$ ), y con un perfil máximo de seguridad ( $10.0 \pm 0.1$ ).

#### Probióticos en las infecciones por *Helicobacter pylori*

Diversas revisiones sistemáticas y metaanálisis han demostrado que la suplementación con probióticos mejora las tasas de erradicación o reduce los efectos

secundarios del tratamiento contra *H. pylori* en adultos<sup>142</sup>. Hasta mayo de 2023 se identificaron 22 ECA, de los cuales 15 utilizaron *S. boulardii* y los 7 restantes combinaciones de diferentes lactobacillus<sup>143-166</sup>, identificando en general un impacto significativo en relación con las tasas de erradicación de *H. pylori* (RR: 1.19; IC 95%: 1.07 a 1.33), con un efecto más significativo con dosis mayores (RR: 1.36; IC 95%: 1.15-1.60) que con dosis menores (RR: 1.24; IC 95%: 1.06-1.46), y con una reducción en la frecuencia de eventos adversos relacionados con el esquema antimicrobiano de erradicación (RR: 0.30; IC 95%: 0.10-0.85).

### **S. BOULARDII E INFECCIONES POR H. PYLORI**

*S. boulardii* es el único probiótico no combinado para el que se identificaron 15 ECA que permitieron evaluar la eficacia como coadyuvante en las infecciones por *H. pylori* en niños<sup>146,148,154-166</sup>. De los 15 ECA, 7 se consideraron como de bajo riesgo de aleatorización debido a sus métodos de generación de secuencias aleatorias suficientes, mientras que los 8 restantes se consideraron de riesgo incierto. Con respecto al cegamiento, un estudio fue un ensayo abierto y se consideró de alto riesgo, y los otros 14 ECA se consideraron de riesgo incierto de sesgo debido a la falta de información adecuada. Todos los estudios no proporcionaron información para el ocultamiento de la asignación, lo que hace que el riesgo de sesgo sea incierto. Todos los estudios indicaron un riesgo bajo en cuanto a datos de resultados incompletos, informes selectivos y otros sesgos (Tabla 12).

Se demostró una eficacia superior, en comparación con el esquema de erradicación triple sin probiótico, en las tasas de erradicación (15 ECA; Log RR: 0.13; IC 95%: 0.10 a 0.17; p = 0.001; I<sup>2</sup>: 0%), así como en la reducción significativa de eventos adversos asociados al esquema antibiótico de erradicación (6 ECA; Log RR: -1.81; IC 95%: -2.34 a -1.29; p = 0.001; I<sup>2</sup>: 33.4%), sin diferencias significativas en cuanto a la dosis empleada (250 vs. 500 mg/día) (Figs. 3 y 4).

### **RECOMENDACIONES BASADAS EN LA EXPERIENCIA PARA S. BOULARDII EN LAS INFECCIONES POR H. PYLORI**

El panel de expertos, con un promedio mensual de atención de 8 ± 2 menores de 18 años, recomienda administrar este probiótico por el tiempo que dure la terapia de erradicación. Se percibe como un probiótico con muy buena eficacia (calificación promedio 8.8 ± 1.2), con buena mejoría de los desenlaces principales (8.6 ± 1.1), con muy buena aceptación por los

cuidadores y los pacientes (9.0 ± 1.0), y con un perfil excelente de seguridad (9.7 ± 0.6).

## **Probióticos en los trastornos de la interacción cerebro-intestino-microbiota**

### **PROBIÓTICOS EN EL CÓLICO INFANTIL**

#### **Probióticos como coadyuvantes en el control de las manifestaciones asociadas al cólico infantil**

El llanto inconsolable de los recién nacidos, con duración más allá de los valores de referencia, y frecuentemente acompañado de inquietud e irritabilidad es un problema en todo el mundo. Puede catalogarse como cólico infantil cuando se descartan otros trastornos gastrointestinales con etiología orgánica diversa, siguiendo la clasificación de Roma IV. Aunque suele ser benigno y de evolución limitada, no más allá de los 6 meses de vida, el llanto diario de larga duración representa una carga emocional importante para los cuidadores, lo que puede conducir al desarrollo de trastornos como la depresión materna y al destete temprano<sup>132-167</sup>.

La etiología del llanto sigue siendo incierta, aunque se han descrito diferentes líneas de investigación. Una de las consecuencias de una microbiota intestinal no regulada es la inflamación entérica provocada por un desequilibrio entre bacterias patógenas y no patógenas. Varios estudios han demostrado la eficacia del tratamiento y la prevención de los cólicos mediante el uso de probióticos. Los estudios han confirmado la capacidad de los probióticos para reducir significativamente el tiempo de llanto de los recién nacidos, e incluso se ha observado que la utilización de probióticos durante el embarazo reduce significativamente la incidencia de síntomas gastrointestinales en los recién nacidos, con una mayor capacidad de regulación inmunitaria desde el periodo prenatal y hasta los 2 años de edad<sup>168</sup>.

#### **Análisis de la evidencia de *L. reuteri* como coadyuvante en el control de las manifestaciones asociadas al cólico infantil**

*L. reuteri* es el probiótico más estudiado para el manejo del cólico infantil. En 2018 se publicó un metaanálisis de datos individuales de sujetos, el cual incluyó 4 ECA con análisis de 345 lactantes con cólico, y se identificó que la dosis de *L. reuteri* DSM 17938 de  $1 \times 10^8$  UFC aumentó significativamente el éxito del

**Tabla 12.** Evaluación de la calidad de la evidencia para *S. boulardii* en las infecciones por *H. pylori*

Autor, año	Generación aleatoria de la secuencia	Cegamiento de la asignación	Cegamiento de participantes y personal	Cegamiento de los evaluadores de desenlaces	Reporte incompleto de desenlaces	Reporte selectivo de resultados	Otros sesgos
Bin, 2015	?	?	?	?	+	+	+
Chen, 2015	?	?	?	?	+	+	+
Dong, 2018	?	?	?	?	+	+	+
He, 2019	+	?	?	?	+	+	+
Hurduc, 2009	+	?	-	-	+	+	+
Liu, 2023	+	?	?	?	+	+	+
Wang, 2017	+	?	?	?	+	+	+
Xiang, 2017	+	?	?	?	+	+	+
Xiao, 2021	?	?	?	?	+	+	+
Zhang, 2012	?	?	?	?	+	+	+
Zhang, 2013	?	?	?	?	+	+	+
Zhang, 2021	+	?	?	?	+	+	+
Zhao, 2014	+	?	?	?	+	+	+
Zhou, 2015	?	?	?	?	+	+	+
Zhu, 2019	+	?	?	?	+	+	+

tratamiento (definido como al menos un 50% de reducción en el tiempo de llanto desde el inicio), con una razón de incidencia al día 21 de administración de 1.7 (IC 95%: 1.4 a 2.2;  $p < 0.05$ ), acompañado de una reducción del tiempo de llanto o malestar en todos los intervalos de tiempo evaluados y una reducción del tiempo de llanto para el día 21 de -25.4 minutos (IC 95%: -47.3 a -3.5 min)<sup>169</sup>.

El análisis de la evidencia realizado para la preparación de esta guía permitió identificar 10 ECA<sup>170-179</sup> con información suficiente para poder evaluar su calidad metodológica y efectuar el análisis de los resultados. Ocho ECA fueron doblemente cegados, uno simple ciego y otro fue un ensayo abierto. La variación promedio de edad en el grupo de *L. reuteri* fue de 24 a 56

días, y en el grupo control fue de 23 a 46 días. Del total de los 476 pacientes, 248 utilizaron el probiótico. El 74% de los niños nacieron por vía vaginal. Nueve estudios utilizaron cinco gotas orales de *L. reuteri* DSM 17938, equivalentes a  $1 \times 10^8$  UFC. Un estudio evaluó la misma dosis de *L. reuteri* ATCC55730 frente a la simeticona. Ninguno de los artículos informó de efectos adversos.

La evaluación de la calidad de la evidencia identificó una homogeneidad significativa en cuanto a la calidad metodológica de la evidencia analizada, con solo algunas limitantes relacionadas con el cegamiento de los participantes o los evaluadores, y ocasionalmente en el reporte de los desenlaces (**Tabla 13**).

Para el metaanálisis se incluyeron 8 ECA; se excluyeron el de Savino et al.<sup>170</sup>, el cual utilizó la cepa de

**Tabla 13.** Evaluación de la calidad de la evidencia para *L. reuteri* como coadyuvante en el tratamiento del cólico infantil

Autor, año	Generación aleatoria de la secuencia	Cegamiento de la asignación	Cegamiento de participantes y personal	Cegamiento de los evaluadores de desenlaces	Reporte incompleto de desenlaces	Reporte selectivo de resultados	Otros sesgos
Chau, 2015	+	+	+	+	+	+	?
Fatheree, 2017	+	+	+	+	+	+	?
Garofoli, 2014	+	+	?	?	+	+	?
Mi, 2015	+	?	+	-	+	+	-
Roos, 2013	+	+	+	+	-	+	?
Savino, 2007	+	-	-	?	+	+	-
Savino, 2010	+	+	+	+	+	+	?
Savino, 2018	+	+	+	+	+	+	?
Sung, 2014	+	+	+	+	+	+	?
Szajewska, 2013	+	+	+	+	+	+	?

*L. reuteri* ATCC55730, y el de Garofoli et al.<sup>174</sup>, que no mostró datos sobre los resultados de tiempo de llanto y efectividad del tratamiento. Los estudios muestran que la suplementación con *L. reuteri* DSM17938 redujo el tiempo de llanto (min/día) en los lactantes a partir del séptimo día de tratamiento (DM: -29.5; IC 95%: -47.6 a -11.6; p = 0.001), manteniéndose el efecto el día 14 (DM: -62.7; IC 95%: -93.9 a -31.4; p = 0.001), el día 21 (DM: -58.3; IC 95%: -76.5 a -40.0; p = 0.001) y el día 28 (DM: -82.7; IC 95%: -105.7 a -59.7; p = 0.001) de suplementación. De forma similar, la efectividad del tratamiento se demostró a los 7, 14, 21 y 28 días, observando un efecto altamente significativo (día 28 de coadyuvancia, RR: 1.61; IC 95%: 1.58 a 2.24; p = 0.002) (Tabla 14).

#### Recomendaciones basadas en la experiencia para *L. reuteri* como coadyuvante en el control de las manifestaciones asociadas al cólico infantil

El panel de expertos, con un promedio mensual de atención de  $20 \pm 6$  menores de 6 meses con este trastorno, recomienda administrar en promedio 30 días este probiótico. Se percibe como un probiótico con buena eficacia (calificación promedio  $8.0 \pm 1.8$ ), con buena

mejoría de los desenlaces principales ( $7.9 \pm 1.6$ ), con muy buena aceptación por los cuidadores y los pacientes ( $9.3 \pm 0.8$ ), y con un perfil excelente de seguridad ( $9.6 \pm 0.5$ ).

#### Análisis de la evidencia de *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BB-12 como coadyuvante en el control de las manifestaciones asociadas al cólico infantil

Hasta mayo 2023 se publicaron dos ensayos clínicos sobre la eficacia de *B. animalis* subsp. *lactis* BB-12 como coadyuvante en el tratamiento del cólico infantil, ambos con riesgo de sesgo de mínimo a moderado. En el primero, publicado en 2020, se incluyeron 40 niños para recibir *B. animalis* subsp. *lactis* BB-12 y 40 para recibir placebo. Se identificó una reducción del tiempo de llanto  $\geq 50\%$  (RR: 2.46; IC 95%: 1.5 a 3.9). La reducción observada del llanto a los 28 días de coadyuvancia fue significativamente mejor en el grupo tratado con *B. animalis* subsp. *lactis* BB-12 ( $-130 \pm 44$  vs.  $-85 \pm 51$  min)<sup>169-180</sup>.

En el segundo estudio, publicado en 2021, se incluyeron 96 niños para recibir *B. animalis* subsp. *lactis* BB-12 ( $1 \times 10^9$  UFC) y 96 para recibir placebo, y de igual forma se observó una mejoría significativa a los 21 días de

**Tabla 14.** Impacto de la administración de *L. reuteri* DSM17938 como coadyuvante en el cólico infantil

No. Estudios	Diseño	Evaluación de la Calidad					No. Sujetos		Magnitud del Efecto Relativa (IC <sub>95%</sub> )	Certeza de la Evidencia	Calidad de la Recomendación
		Riesgo Sesgo	Inconsistencia	Riesgo Aplicabilidad	Imprecisión	Sesgo de Publicación	Grupo Probiótico	Grupo Control			
<b>1. Reducción de la duración del llanto (min. al día) asociado a cólico infantil: Día 7 del inicio de la intervención</b>											
8	ECAs	Medio	Medio	Bajo	Medio	Bajo	248	228		⊕⊕⊕○ MODERADA	MODERADA
<b>2. Reducción de la duración del llanto (min. al día) asociado a cólico infantil: Día 14 del inicio de la intervención</b>											
8	ECAs	Medio	Medio	Bajo	Medio	Bajo	248	228		⊕⊕⊕○ MODERADA	MODERADA
<b>3. Reducción de la duración del llanto (min. al día) asociado a cólico infantil: Día 21 del inicio de la intervención</b>											
8	ECAs	Medio	Medio	Bajo	Medio	Bajo	248	228		⊕⊕⊕○ MODERADA	MODERADA
<b>4. Reducción de la duración del llanto (min. al día) asociado a cólico infantil: Día 28 del inicio de la intervención</b>											
8	ECAs	Medio	Medio	Bajo	Medio	Bajo	248	228		⊕⊕⊕○ MODERADA	MODERADA
<b>5. Mejoría de la evolución del cólico infantil al dia 7 de iniciada la intervención</b>											
8	ECAs	Medio	Medio	Bajo	Medio	Bajo	248	228	RR 2.6 (IC <sub>95%</sub> 1.40 a 4.86)	⊕⊕⊕○ MODERADA	MODERADA
<b>6. Mejoría de la evolución del cólico infantil al dia 14 de iniciada la intervención</b>											
8	ECAs	Medio	Medio	Bajo	Medio	Bajo	248	228	RR 2.31 (IC <sub>95%</sub> 1.55 a 3.45)	⊕⊕⊕○ MODERADA	MODERADA
<b>7. Mejoría de la evolución del cólico infantil al dia 21 de iniciada la intervención</b>											
3	ECAs	Alto	Alto	Moderado	Alta	medio	352	337	OR 1.76 (IC <sub>95%</sub> 1.33 a 2.31)	⊕⊕⊕○ MODERADA	MODERADA

coadyuvancia en el grupo tratado con *B. animalis* subsp. *lactis* BB-12 en comparación con el grupo que recibió placebo (RR: 2.8; IC 95%: 1.9 a 4.2), con un menor tiempo de llanto en el grupo tratado con el probiótico al día 21 de coadyuvancia ( $60.8 \pm 23.4$  vs.  $95.8 \pm 26.0$  min)<sup>181</sup>.

#### Recomendaciones basadas en la experiencia para *B. animalis* subsp. *lactis* BB-12 como coadyuvante en el control de las manifestaciones asociadas al cólico infantil

El panel de expertos reporta no tener experiencia en la utilización de este probiótico como coadyuvante en el manejo de lactantes con cólico infantil, por lo cual no emiten ninguna recomendación basada en la experiencia.

#### Probióticos en la prevención del cólico infantil

Hasta mayo de 2023 se encontraron 26 estudios, de los cuales 6 ECA<sup>182-187</sup> incluyeron en al menos una de las ramas de tratamiento el uso de probióticos, enfocados a reducir el desarrollo de casos de cólico infantil. Dos estudios publicados por Indrio et al.<sup>43</sup> examinaron el efecto de *L. reuteri* DSM 17938 a dosis de  $1 \times 10^8$  UFC/día; dos incluyeron múltiples cepas de probióticos,

uno evaluó la eficacia de *L. rhamnosus* GG y otro exploró la combinación de *Lactobacillus paracasei* con *B. animalis*. El riesgo de sesgo para la asignación al azar se consideró bajo en los 6 ECA, para el ocultamiento de la asignación como bajo en 2 ECA e incierto en otros 4 ECA. Todos los estudios fueron cegados y con bajo riesgo de deserción y sesgo de informe. En general, se consideró una adecuada homogeneidad y un bajo riesgo de sesgo (Tabla 15).

Desde el punto de vista del análisis de los resultados y siguiendo los lineamientos de la presente guía, se efectuó un análisis del efecto de *L. reuteri* DSM 17938 como cepa aislada con más de un estudio, y se demostró una reducción de 44.26 minutos en el llanto diario (IC 95%: -66.6 a -21.9; I<sup>2</sup>: 92%).

#### Recomendaciones basadas en la experiencia para *L. reuteri* como coadyuvante en el control de las manifestaciones asociadas al cólico infantil

El panel de expertos no utiliza en su práctica habitual *L. reuteri* como adyuvante preventivo para reducir el riesgo de aparición de cólico del lactante, por lo cual no emite recomendaciones basadas en la experiencia.

**Tabla 15.** Evaluación de la calidad de la evidencia para diversos probióticos en la prevención del cólico infantil

Autor, año	Generación aleatoria de la secuencia	Cegamiento de la asignación	Cegamiento de participantes y personal	Cegamiento de los evaluadores de desenlaces	Reporte incompleto de desenlaces	Reporte selectivo de resultados	Otros sesgos
Baldassarre, 2014	+	+	+	+	+	-	+
Indrio, 2008	+	+	+	+	+	+	-
Indrio, 2014	+	+	+	+	+	+	-
Kukkonen, 2008	+	?	+	+	+	-	+
Pärty, 2013	+	+	+	+	+	+	-
Vlieger, 2009	+	?	+	+	+	+	-

## REGURGITACIÓN FUNCIONAL

Actualmente, el diagnóstico de regurgitación en la infancia se basa en los criterios de Roma III y IV. En 2016 fueron evaluados los criterios de Roma para los trastornos gastrointestinales funcionales en lactantes y niños pequeños, y en la actualización de los criterios de Roma IV no se realizaron cambios para la regurgitación infantil. Para el diagnóstico de regurgitación en lactantes de 3 semanas a 12 meses de edad, por lo demás sanos, se deben cumplir los dos siguientes criterios: 1) regurgitación dos o más veces al día durante 3 o más semanas, y 2) ausencia de arcadas, hematemesis, aspiración, apnea, retraso en el crecimiento, dificultades para alimentarse o tragar, y posturas anormales<sup>182-188</sup>.

La regurgitación puede ocurrir después de alimentar más de seis veces por día en algunos lactantes, y puede causar ansiedad sustancial en los padres. Se ha estimado que, durante los primeros 6 meses de vida, aproximadamente el 25% de las citas con pediatras y otros servicios de salud profesionales se deben a la regurgitación infantil y a la diversidad de tratamientos establecidos por los profesionales sanitarios, lo que convierte a esta condición en un problema importante desde el punto de vista de economía de la salud (gastos de asistencia sanitaria, honorarios de consultas profesionales, medicamentos de venta libre, fármacos inhibidores de la bomba de protones [IBP] y antiácidos, remedios caseros, cambio continuo de fórmulas lácteas y pérdida de ingresos por ausentismo laboral)<sup>189</sup>.

Si bien se han empleado y descrito numerosas intervenciones (fórmulas espesadas, fórmulas antirregurgitación, elevación cefálica al dormir, etc.), ninguna de

ellas posee un peso de evidencia lo suficientemente significativo como para convertirla en una recomendación profesional<sup>190</sup>.

Si bien la fisiopatología de la regurgitación funcional sigue siendo controvertida, cada vez hay más pruebas de que una microbiota intestinal alterada puede desempeñar un papel crucial en el desarrollo de regurgitación. Se ha señalado que la administración de probióticos basada en la evidencia puede ayudar a modificar la regurgitación en los niños<sup>191</sup>.

En el análisis de la evidencia hasta mayo de 2023 se identificaron 6 ECA<sup>174,182-184,192,193</sup>, con un grado variable de homogeneidad y reducido número de sesgos (predominantemente en relación con el cegamiento de los participantes y de los evaluadores de los desenlaces), con un total de 736 lactantes aleatorizados para recibir probiótico o placebo, en los cuales se incluyó como variable de desenlace el impacto de la administración de probióticos como coadyuvantes en el tratamiento o en la prevención de la regurgitación funcional (**Tabla 16**).

A excepción del estudio publicado por Baldasarre en 2016<sup>182</sup>, en el que se utilizó una combinación de diversos probióticos (*L. paracasei* DSM 24733, *Lactobacillus plantarum* DSM 24730, *L. acidophilus* DSM 24735, *Lactobacillus delbrueckii* subsp. *bulgaricus* DSM 24734, tres cepas de bifidobacterias [*Bifidobacterium longum* DSM 24736, *Bifidobacterium breve* DSM 24732 y *Bifidobacterium infantis* DSM 24737] y una cepa de *Streptococcus thermophilus*), el resto de los estudios utilizaron *L. reuteri* como única cepa, en dosis de  $1 \times 10^8$  UFC/por 30 a 90 días, por lo cual se incluyen en el metaanálisis de la evidencia.

**Tabla 16.** Evaluación de la calidad de la evidencia para diversos probióticos como coadyuvantes en el tratamiento o la prevención de la regurgitación infantil

Autor, año	Generación aleatoria de la secuencia	Cegamiento de la asignación	Cegamiento de participantes y personal	Cegamiento de los evaluadores de desenlaces	Reporte incompleto de desenlaces	Reporte selectivo de resultados	Otros sesgos
Baldassarre, 2016	+	+	+	+	+	-	+
Garofoli, 2014	+	+	?	?	+	+	?
Indrio, 2008	+	+	+	+	+	+	-
Indrio, 2011	+	+	+	+	+	?	-
Indrio, 2014	+	+	+	+	+	+	-
Indrio, 2017	+	+	+	+	?	+	?

El metaanálisis de los estudios en los que se utilizó *L. reuteri* DSM 17938 (3 ECA, 285 lactantes aleatorizados para recibir *L. reuteri* y 275 para recibir placebo) demostró un efecto significativo de este probiótico en la reducción de los episodios de regurgitación (DM: -1.79 episodios/día; IC 95%: -3.30 a -0.27; p = 0.02; I<sup>2</sup>: 96%).

De forma adicional, en estos ECA se evaluó el impacto de los probióticos en el vaciamiento gástrico. Desafortunadamente, debido a la heterogeneidad en la manera de reportar este desenlace, no fue posible realizar un metaanálisis de la evidencia. En 2018, Indrio et al.<sup>43</sup> reportaron mejoría en el vaciamiento gástrico en los lactantes que recibieron *L. reuteri* DSM17938 (25% vs. 50%; p < 0.01). En 2011<sup>92</sup>, la misma autora encontró un mejor vaciamiento gástrico en los lactantes sometidos a la misma cepa de probiótico (cambio en el porcentaje de vaciamiento gástrico +11.7% [-3.9 a +24.0] vs. +8.4% [-27.0 a +23.5]; p = 0.01). Por último, en 2017 se reportó una tasa de vaciamiento gástrico significativamente mayor en los lactantes que recibieron el probiótico (mediana 12.3 [percentil 5 = -3.9; percentil 95 = 22.0] vs. 9.1 [percentil 5 = -27.0; percentil 95 = 25.5]; p < 0.01)<sup>193</sup>.

#### Recomendaciones basadas en la experiencia para *L. reuteri* como coadyuvante en la prevención y el tratamiento de la regurgitación funcional

El panel de expertos no utiliza en su práctica habitual *L. reuteri* como adyuvante en el tratamiento o la

prevención de la regurgitación funcional, por lo cual no emite recomendaciones basadas en la experiencia.

#### Dolor abdominal funcional y síndrome de intestino irritable

El dolor abdominal funcional y los trastornos relacionados (FAPD, *functional abdominal pain disorder*) afectan al 25% de los niños de entre 4 y 18 años. La clasificación de Roma IV incluye dentro de este grupo la dispepsia funcional, las migrañas abdominales, el síndrome de intestino irritable y el dolor abdominal funcional distinto de los otros trastornos. Los mecanismos fisiopatológicos del FAPD son complejos y no han sido completamente aclarados. La teoría multifactorial del desarrollo de FAPD incluye alteraciones en las interacciones cerebro-intestino-microbiota, incluida la hipersensibilidad visceral, la sensibilización central, las interacciones neuroinmunitarias y gastrointestinales, y las anomalías de la motilidad. Aunque el FAPD se considera una alteración funcional benigna, afecta la vida cotidiana y el aprendizaje debido al ausentismo escolar, los ingresos al servicio de urgencias, el deterioro emocional y la disminución de la calidad de vida, e incluso se ha documentado que, en caso de no romper el círculo vicioso, estos trastornos pueden perpetuarse en la vida adulta<sup>194</sup>.

Desde el punto de vista terapéutico, se han intentado tratamientos farmacoquímicos, dietéticos, psicoconductuales, hipnoterapia y basados en suplementos alimenticios e ingredientes bioactivos funcionales, sin

que hasta la fecha haya un tratamiento farmacológico con evidencia robusta. Dada la participación de la microbiota en la comunicación cerebro-intestino, y el papel de diversos probióticos en la motilidad intestinal, la inflamación de bajo grado, la mejoría en la funcionalidad de las uniones estrechas interenterocitarias y la modulación de la hiperalgésia visceral, los probióticos se han considerado como una alternativa coadyuvante en el tratamiento de estos trastornos<sup>195-206</sup>.

Hasta mayo de 2023 se identificaron 15 ECA<sup>196-210</sup> sobre la eficacia de los probióticos, no mezclados con prebióticos, como coadyuvantes en el tratamiento del FAPD o del síndrome de intestino irritable, con la información suficiente para poder evaluar su calidad metodológica. Se identificaron 7 ECA<sup>196-202</sup> sobre la eficacia de *L. reuteri* como cepa única para el tratamiento del FAPD con una calidad metodológica significativamente buena y mínimo riesgo de sesgo, y 4 ECA sobre la eficacia de *L. rhamnosus* GG para el manejo del síndrome de intestino irritable<sup>203-206</sup> con una calidad metodológica significativamente buena y mínimo riesgo de sesgo. Los 4 ECA restantes fueron con cepas de diferentes probióticos, e igualmente con mínimo riesgo de sesgo<sup>207-210</sup>.

De forma global se identificó que en estos ECA, en conjunto, mejoraron la sintomatología clínica asociada al FAPD (14 ECA, 682 sujetos; RR: 2.18; IC 95%: 1.46 a 3.26), con tendencia a mejorar la frecuencia de episodios de dolor abdominal (7 ECA, 327 sujetos; DME: -0.56; IC 95%: -1.43 a 0.30) y la intensidad del dolor abdominal (11 ECA, 450 sujetos; DME: -0.37; IC 95%: -1.00 a 0.25).

De forma específica por probiótico, se identificó un impacto significativo de *L. reuteri* en niños con FAPD para el control de los síntomas asociados (4 ECA, 155 sujetos tratados con *L. reuteri*; Log OR: 0.01; IC 95%: -0.54 a 0.55; I<sup>2</sup>: 13%), la intensidad (7 ECA, 258 sujetos tratados con *L. reuteri*, respuesta a las 4 semanas, DM: -1.16; IC 95%: -2.03 a -0.28; I<sup>2</sup>: 96%); 2 ECA, 50 sujetos tratados con *L. reuteri*, respuesta a las 8 semanas, DM: -1.0; IC 95%: -1.62 a -0.38; I<sup>2</sup>: 55%) y la frecuencia de dolor abdominal (5 ECA; 208 sujetos tratados con *L. reuteri*; respuesta a las 4 semanas DM: -0.37; IC 95%: -0.95 a -0.21; I<sup>2</sup>: 87%).

En el caso de *L. rhamnosus* GG, de forma similar, aunque con menor magnitud, se identificó un impacto significativo en niños con síndrome de intestino irritable para el control de los síntomas asociados (2 ECA, 49 sujetos tratados con *L. rhamnosus* GG; Log OR: 0.51; IC 95%: -0.48 a 1.51; I<sup>2</sup>: 7%), la intensidad (3 ECA, 75 sujetos tratados con *L. rhamnosus* GG, respuesta a las

4 semanas, DM: -0.68; IC 95%: -0.81 a 0.09; I<sup>2</sup>: 61%; 1 ECA, 25 sujetos tratados con *L. rhamnosus* GG, respuesta a las 8 semanas, DM: -0.40; IC 95%: -0.93 a 0.13; I<sup>2</sup>: NA) y la frecuencia de dolor abdominal (1 ECA, 24 sujetos tratados con *L. rhamnosus* GG, respuesta a las 4 semanas, DM: -0.38; IC 95%: -0.87 a 0.11; I<sup>2</sup>: NA) (Tablas 17 y 18, y Figs. 5 a 9).

### Recomendaciones basadas en la experiencia para *L. reuteri* como coadyuvante en la mejoría del dolor abdominal funcional

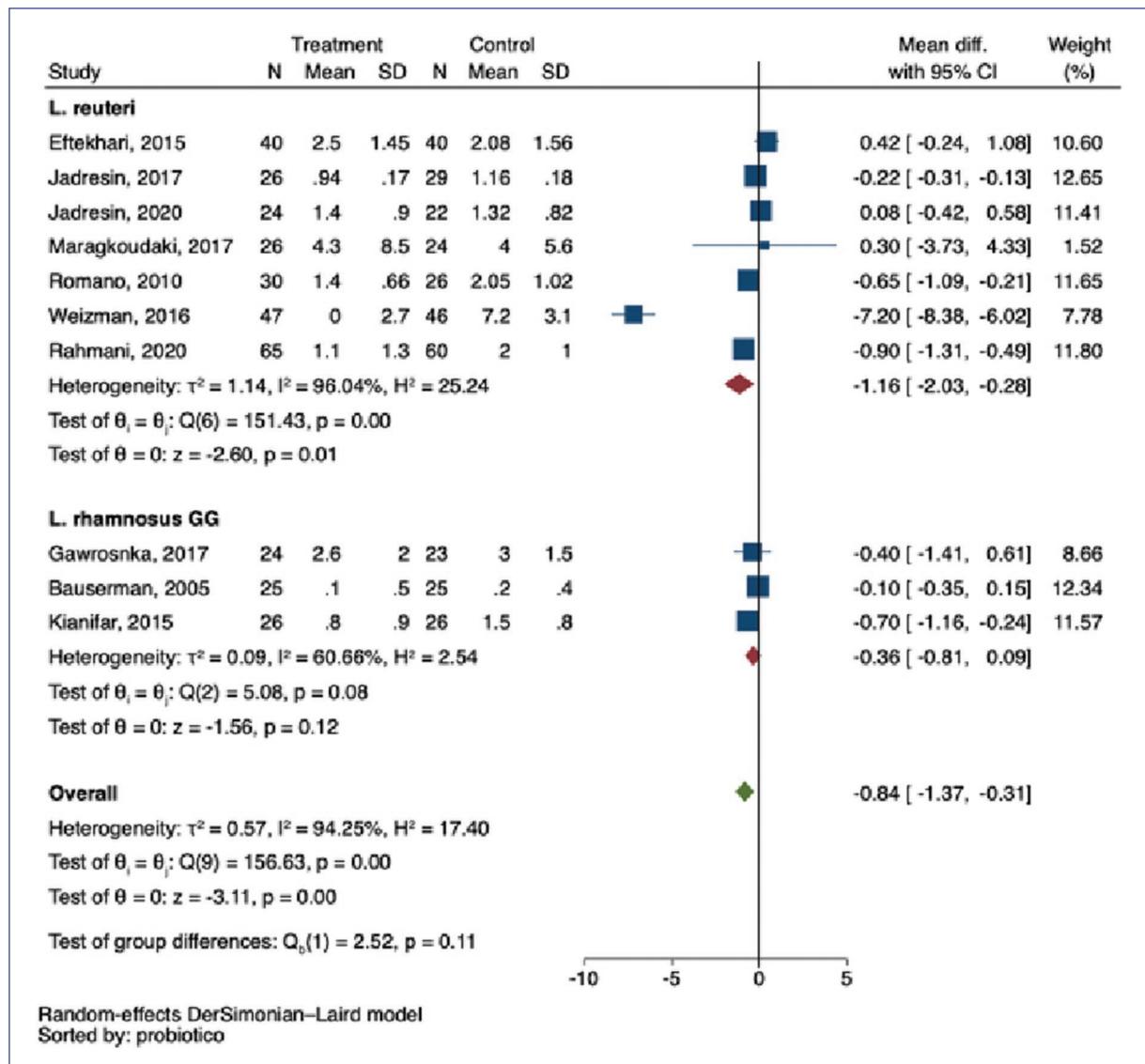
El panel de expertos, con un promedio mensual de atención de 11 ± 4 escolares y adolescentes con este trastorno, recomienda administrar un mínimo de 8 semanas este probiótico. Se percibe como un probiótico con buena eficacia (calificación promedio 7.9 ± 0.7), con buena mejoría de los desenlaces principales (8.1 ± 1.1), con muy buena aceptación por los cuidadores y los pacientes (9.1 ± 1.1), y con un perfil excelente de seguridad (9.9 ± 0.4). Se deja muy claro que el profesional de la salud debe enfatizar al responsable del tratamiento de este paciente que la mejoría significativa se percibe a partir de la cuarta semana de tratamiento.

### Recomendaciones basadas en la experiencia para *L. rhamnosus* GG como coadyuvante en la mejoría de las manifestaciones clínicas del síndrome de intestino irritable

El panel de expertos, con un promedio mensual de atención de 7 ± 2 escolares y adolescentes con este trastorno, recomienda administrar un mínimo de 8 semanas este probiótico. Se percibe como un probiótico con buena eficacia (calificación promedio 7.3 ± 1.2), con buena mejoría de los desenlaces principales (7.2 ± 0.8), con muy buena aceptación por los cuidadores y los pacientes (9.0 ± 0.4), y con un perfil excelente de seguridad (9.8 ± 0.7).

## CONSTIPACIÓN FUNCIONAL

En 2022 se publicó una revisión sistemática con metaanálisis, la cual incluyó en su evaluación 12 ECA, con un total de 965 niños, sobre la eficacia como coadyuvantes de diversos probióticos en comparación con placebo o con laxantes para el alivio de la sintomatología presente en niños con constipación intestinal funcional<sup>211</sup>. Los únicos probióticos para los que se



**Figura 6.** Probióticos como coadyuvantes en el manejo del dolor abdominal funcional o síndrome de intestino irritable (control de la intensidad del dolor abdominal con 4 semanas de tratamiento).

contó con al menos 2 ECA fueron *Lactobacillus rhamnosus* Lcr35 y *L. reuteri* DSM17938 (5 ECA). En esta revisión se concluyó que *L. casei rhamnosus* no demostró superioridad frente al placebo en cuanto al éxito del tratamiento ( $n = 121$ ; RR: 0.27; IC 95%: 0.52 a 1.06) y la mejoría de la frecuencia de defecación por semana ( $n = 108$ ; DME: 0.24; IC 95%: -2.8 a 3.2). Con *L. reuteri*, en algunos estudios la frecuencia de defecación fue superior que la observada en los grupos control<sup>211</sup>.

Para el desarrollo de esta revisión, hasta mayo de 2023 se identificaron 15 ECA<sup>212-226</sup> sobre la eficacia de los probióticos, no mezclados con prebióticos, como

coadyuvantes en el tratamiento de la constipación intestinal, en un total de 1260 niños incluidos, con la información suficiente para poder evaluar su calidad metodológica. Siete ECA compararon los probióticos frente a placebo y 6 ECA los compararon con tipos diversos de laxantes (polietilenglicol, lactulosa y óxido de magnesio). De forma similar al metaanálisis publicado en 2022, *L. reuteri* fue estudiado en 7 ECA<sup>212-218</sup> y *L. casei rhamnosus* Lcr35 en 2 ECA<sup>219,220</sup>. Los estudios sobre *L. reuteri* mostraron en gran medida un bajo riesgo de sesgo, excepto para el reporte selectivo de resultados y, en el estudio de Wegner et al.<sup>217</sup>, un sesgo significativo en relación al cegamiento de los

**Tabla 17.** Evaluación de la calidad de la evidencia para diversos probióticos como coadyuvantes en la mejora de los síntomas del dolor abdominal funcional

Autor, año	Generación aleatoria de la secuencia	Cegamiento de la asignación	Cegamiento de participantes y personal	Cegamiento de los evaluadores de desenlaces	Reporte incompleto de desenlaces	Reporte selectivo de resultados	Otros sesgos
<i>L. reuteri</i>							
Romano, 2010	+	+	+	+	+	+	+
Eftekhari, 2015	?	+	+	+	+	+	?
Weizman, 2016	+	+	+	+	+	+	+
Jadrešin, 2017	+	+	+	+	+	+	+
Jadrešin, 2020	+	+	+	+	+	+	+
Maragkoudaki, 2017	+	+	+	+	+	+	+
Rahmani, 2020	+	+	+	+	+	+	+
<i>L. rhamnosus GG</i>							
Bauserman, 2005	+	+	?	+	+	+	?
Gawrońska, 2007	+	+	+	+	+	+	+
Francavilla, 2010	+	+	+	+	+	+	+
Kianifar, 2015	+	+	+	+	+	+	+
Otros probióticos							
Guandalini, 2010 (VS#3®)	+	+	+	+	+	+	+
Giannetti, 207 (mezcla de tres bifidobacterias)	+	+	+	+	+	+	+
Sudha, 2018 ( <i>B. coagulans</i> )	+	+	+	+	+	+	+
Vázquez-Frías, 2023 ( <i>B. clausii</i> )	+	+	+	+	+	?	?

evaluadores de los desenlaces. De igual forma, el riesgo de sesgo fue bajo en los dos estudios sobre la eficacia de *L. casei rhamnosus* (Tabla 19).

El análisis de los resultados demuestra para *L. reuteri* DSM 17938 un impacto significativo en la mejoría de la frecuencia de los movimientos intestinales por semana (5 ECA, n = 111; DM: 0.8; IC 95%: 0.38 a 1.23; p = 0.01; I<sup>2</sup>: 69.2%), observando superioridad en comparación con simbióticos (DM: 1.6; IC 95%: 0.74 a 2.46; p = 0.01; I<sup>2</sup>: NA) o placebo (4 ECA, n = 96; DM: 0.99;

IC 95%: 0.62 a 1.36; p = 0.01; I<sup>2</sup>: 41.9%), y con equivalencia terapéutica al compararlo con prebióticos y con óxido de magnesio (Fig. 10).

En relación con otros desenlaces, se demuestra adicionalmente una equivalencia terapéutica de *L. reuteri* DSM17938 en la reducción de la defecación dolorosa y la reducción de las evacuaciones duras en comparación con otros principios activos como prebióticos o simbióticos, pero sin diferencias al compararlo frente a placebo (Figs. 11 y 12).

**Tabla 18.** Impacto de la administración de probióticos como coadyuvantes en el manejo del dolor abdominal funcional

No. Estudios	Diseño	Riesgo Sesgo	Evaluación de la Calidad			Sesgo de Publicación	No. Sujetos		Magnitud del Efecto		Certeza de la Evidencia	Calidad de la Recomendación					
			Inconsistencia	Riesgo Aplicabilidad	Imprecisión		Grupo Probiótico	Grupo Control	Relativa (IC <sub>95%</sub> )	Absoluta							
<b>Probiótico: <i>Lactobacillus reuteri</i> DSM 17938</b>																	
<b>1. Eficacia de <i>L. reuteri</i> en el control de los síntomas asociados al Síndrome de Dolor Abdominal Funcional</b>																	
4	ECAs	Medio	Medio	Bajo	Medio	Bajo	155	151	Log OR 0.01 (IC <sub>95%</sub> : 0.54 a 0.55)			MODERADA					
7	ECAs	Medio	Medio	Bajo	Medio	Bajo	258	247		MD -1.16 (IC <sub>95%</sub> : 2.03 a -0.28)		MODERADA					
<b>2. Eficacia de <i>L. reuteri</i> en el control de la intensidad del dolor asociado al Síndrome de Dolor Abdominal Funcional: Efecto a la 4<sup>a</sup> semana</b>																	
2	ECAs	Medio	Medio	Bajo	Medio	Bajo	50	51		MD -1.0 (IC <sub>95%</sub> : 1.62 a -0.38)		MODERADA					
<b>3. Eficacia de <i>L. reuteri</i> en el control de la intensidad del dolor asociado al Síndrome de Dolor Abdominal Funcional: Efecto a la 8<sup>a</sup> semana</b>																	
5	ECAs	Medio	Medio	Bajo	Medio	Bajo	208	196		MD -0.37 (IC <sub>95%</sub> : 0.95 a 0.21)		MODERADA					
<b>Probiótico: <i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG</b>																	
<b>1. Eficacia de <i>L. rhamnosus</i> GG en el control de los síntomas asociados al Síndrome de Dolor Abdominal Funcional</b>																	
2	ECAs	Medio	Medio	Bajo	Medio	Bajo	49	48	Log OR 0.51 (IC <sub>95%</sub> : 0.48 a 1.51)			MODERADA					
<b>2. Eficacia de <i>L. rhamnosus</i> GG en el control de la intensidad del dolor asociado al Síndrome de Dolor Abdominal Funcional: Efecto a la 4<sup>a</sup> semana</b>																	
3	ECAs	Medio	Medio	Bajo	Medio	Bajo	75	74		MD -0.68 (IC <sub>95%</sub> : 0.81 a 0.09)		MODERADA					
<b>3. Eficacia de <i>L. rhamnosus</i> GG en el control de la intensidad del dolor asociado al Síndrome de Dolor Abdominal Funcional: Efecto a la 8<sup>a</sup> semana</b>																	
1	ECAs	Alto	Alto	Moderado	Alta	Medio	25	31		MD -0.40 (IC <sub>95%</sub> : 0.93 a 0.13)		BAJA					

### Recomendaciones basadas en la experiencia para *L. reuteri* como coadyuvante en la mejoría de la constipación funcional

El panel de expertos, con un promedio mensual de atención de  $20 \pm 4$  menores de 18 años con este trastorno, recomienda administrar este probiótico un mínimo de 40 a 45 días. Se percibe como un probiótico con muy buena eficacia (calificación promedio  $9.0 \pm 0.8$ ), con buena mejoría de los desenlaces principales ( $8.3 \pm 1.0$ ), con muy buena aceptación por los cuidadores y los pacientes ( $9.3 \pm 0.8$ ), y con un perfil excelente de seguridad ( $9.2 \pm 1.2$ ).

### Obesidad y comorbilidad asociada

#### PROBIÓTICOS Y SOBREPESO U OBESIDAD

Las bases de datos analizadas hasta mayo de 2023 permitieron identificar 4 ECA<sup>221-231</sup>, con grado variable de calidad y sesgo moderado, predominantemente en el cegado de la asignación y de los participantes (Tabla 20), enfocados a evaluar la eficacia de los probióticos como coadyuvantes en el tratamiento integral

del sobrepeso y la obesidad, demostrando un efecto en la modificación favorable de los niveles de colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (C-HDL) (DM: 0.06; IC 95%: 0.03 a 0.09; p = 0.0001), de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (C-LDL) (DM: -0.06; IC 95%: -0.12 a -0.01; p 0.04), de adiponectina (DM: 1.39; IC 95%: 1.19 a 1.59; p = 0.000001), de leptina (DM: -2.72; IC 95%: -2.9 a -2.54; p = 0.000001) y de factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) (DM: -4.91; IC 95%: -7.15 a -2.67; p < 0.0001), y una reducción del índice de masa corporal (DM: -0.85; IC 95%: -0.04 a -1.66; p = 0.04). Desafortunadamente, los 4 ECA analizaron combinaciones variables de probióticos, lo cual no permite establecer una recomendación basada en una cepa específica.

#### PROBIÓTICOS Y ESTEATOSIS HEPÁTICA ASOCIADA A ALTERACIONES DEL METABOLISMO

La enfermedad del hígado graso no alcohólico (EHGNA) o del hígado graso asociado a alteraciones metabólicas representa en la actualidad un grave problema de salud pública en todo el mundo. Es la causa más común de enfermedad hepática crónica en

**Tabla 19.** Evaluación de la calidad de la evidencia para diversos probióticos como coadyuvantes en la mejora de los síntomas asociados a constipación funcional

Autor, año	Generación aleatoria de la secuencia	Cegamiento de la asignación	Cegamiento de participantes y personal	Cegamiento de los evaluadores de desenlaces	Reporte incompleto de desenlaces	Reporte selectivo de resultados	Otros sesgos
<i>L. reuteri</i>							
Olgac, 2020	+	+	+	+	+	+	+
Coccorullo, 2010	+	?	+	?	?	?	?
García-Contreras, 2020	+	+	?	+	?	+	+
Jadresin, 2018	+	+	+	+	?	?	?
Kubota, 2020	+	+	?	+	?	+	+
Wegner, 2018	+	+	+	-	+	?	?
Zaja, 2021	?	+	+	?	?	?	+
<i>L. casei rhamnosus LCf35</i>							
Bu, 2007	+	+	?	+	?	?	?
Wojtiniak, 2017	+	+	+	+	+	+	+

menores de 18 años y afecta hasta al 40-50% de los niños y adolescentes con obesidad. Los adolescentes hispanos y los niños mexicanos se ven particularmente afectados por la EHGNA, debido, con cierto nivel de incertidumbre, a la predisposición genética y la alta prevalencia de obesidad que afecta a estas poblaciones. La EHGNA se asocia con marcadores del síndrome metabólico, como resistencia a la insulina, adiposidad central, dislipidemia con niveles altos de triglicéridos y niveles bajos de C-HDL, así como una mayor circunferencia del cuello. La evidencia sugiere que las perturbaciones de la microbiota intestinal pueden estar involucradas en varios estados patológicos y que la manipulación terapéutica de estas comunidades microbianas puede mejorar diversas afecciones gastrointestinales y extraintestinales, incluyendo el hígado graso asociado a alteraciones metabólicas. En línea con esto, varios estudios han demostrado que la microbiota intestinal puede afectar el desarrollo y la progresión de la EHGNA, en gran medida a través de alteraciones del eje intestino-hígado-microbiota. En este sentido, el hígado puede actuar como mediador, asegurando el mutualismo entre la microbiota intestinal comensal y el huésped. Como tal, se ha demostrado

que la modulación de la microbiota intestinal mediante el uso de prebióticos y probióticos puede ser beneficiosa en el tratamiento de la obesidad y la EHGNA asociada a la obesidad<sup>232</sup>.

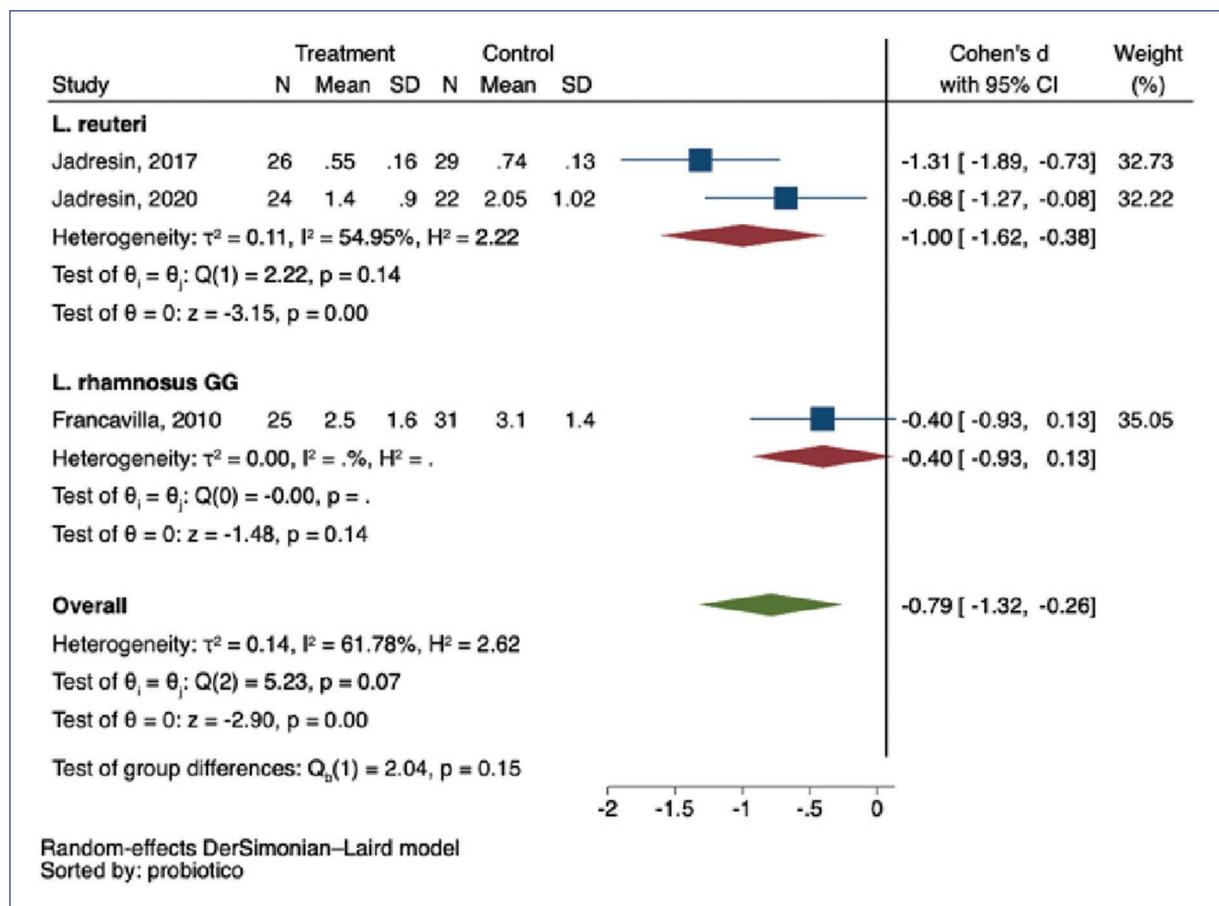
Se identificaron 5 ECA<sup>233-235</sup> con riesgo bajo de sesgo, pero con alto grado de heterogeneidad, y se observó un efecto positivo sobre las concentraciones séricas de alanina aminotransferasa (DM: -10.39; IC 95%: -19.85 a -0.93; p = 0.001; I<sup>2</sup>: 93%). Tres de los 5 ECA evaluaron como probiótico VSL#3<sup>®233-235</sup>, demostrando una mejoría significativa en los puntajes de grasa hepática (OR: 0.001; IC 95%: 0.0001 a 0.02; p = 0.001). No se identificó ningún impacto adicional en el resto de los parámetros analizados, ni tampoco otra cepa específica de probiótico con el impacto demostrado.

#### Recomendaciones basadas en la experiencia para VSL#3<sup>®</sup> como coadyuvante en el tratamiento de la EHGNA

El panel de expertos no utiliza en su práctica habitual ningún probiótico como coadyuvante en el tratamiento de la EHGNA, por lo cual no emite ninguna recomendación basada en la experiencia.

**Tabla 20.** Evaluación de la calidad de la evidencia para diversos probióticos como coadyuvantes en el tratamiento integral del sobrepeso o la obesidad

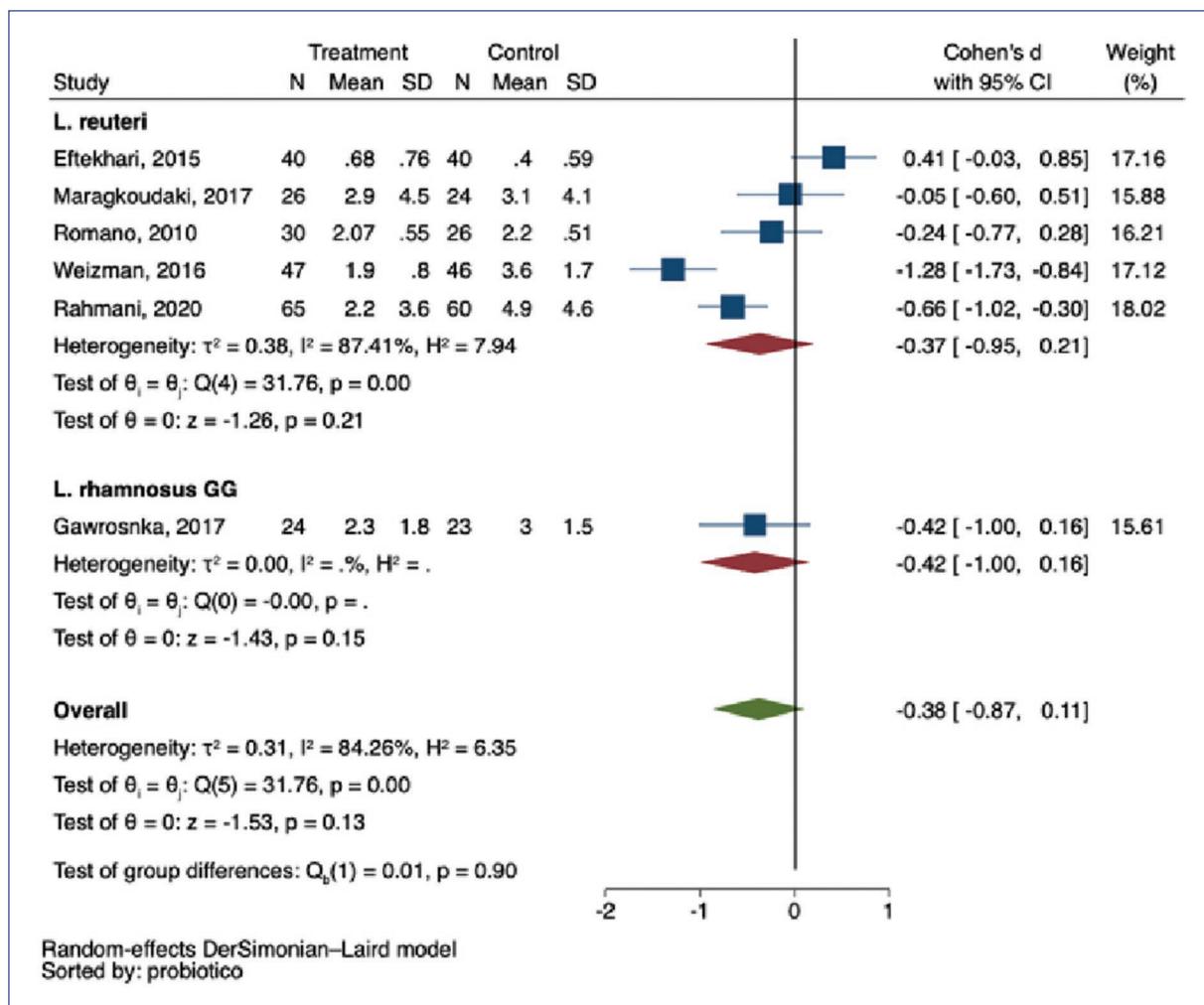
Autor, año	Generación aleatoria de la secuencia	Cegamiento de la asignación	Cegamiento de participantes y personal	Cegamiento de los evaluadores de desenlaces	Reporte incompleto de desenlaces	Reporte selectivo de	Otros sesgos
Marcelo, 2022	+	?	?	?	+	+	?
Solito, 2021	?	?	?	?	+	+	+
Amat-Bou, 2020	+	?	+	+	+	+	?
Jones, 2018	?	?	?	?	+	+	?

**Figura 7.** Probióticos como coadyuvantes en el manejo del dolor abdominal funcional o síndrome de intestino irritable (control de la intensidad del dolor abdominal con 8 semanas de tratamiento).

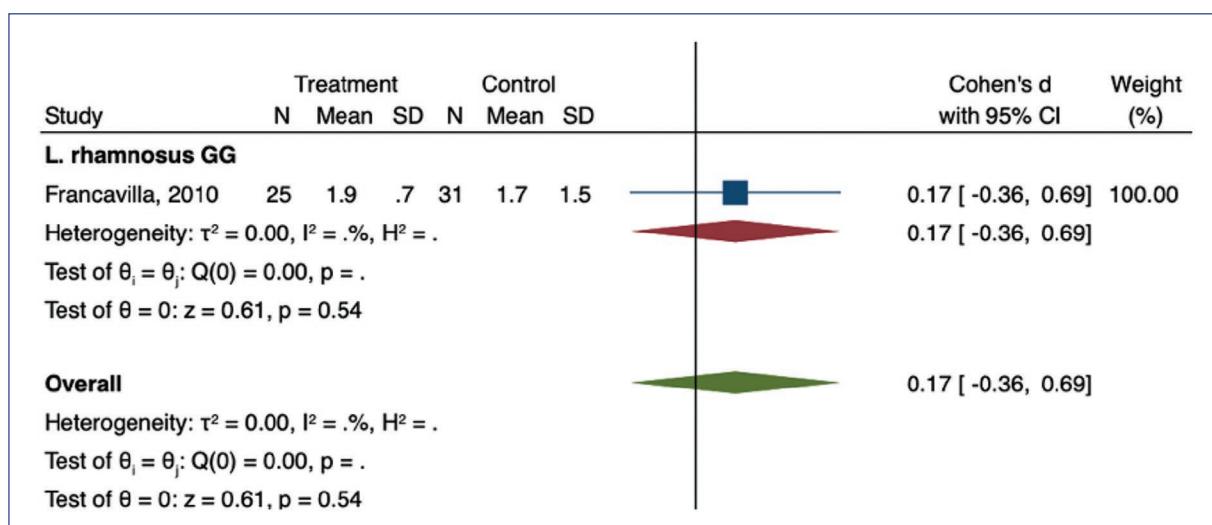
### PROBIÓTICOS EN LA DIABETES MELLITUS TIPO 2 Y EN LAS DISLIPIDEMIAS

Exceptuando la evidencia identificada sobre el impacto del uso de probióticos como coadyuvantes en el manejo de menores de 18 años con sobrepeso u obesidad en los que se describe el impacto positivo

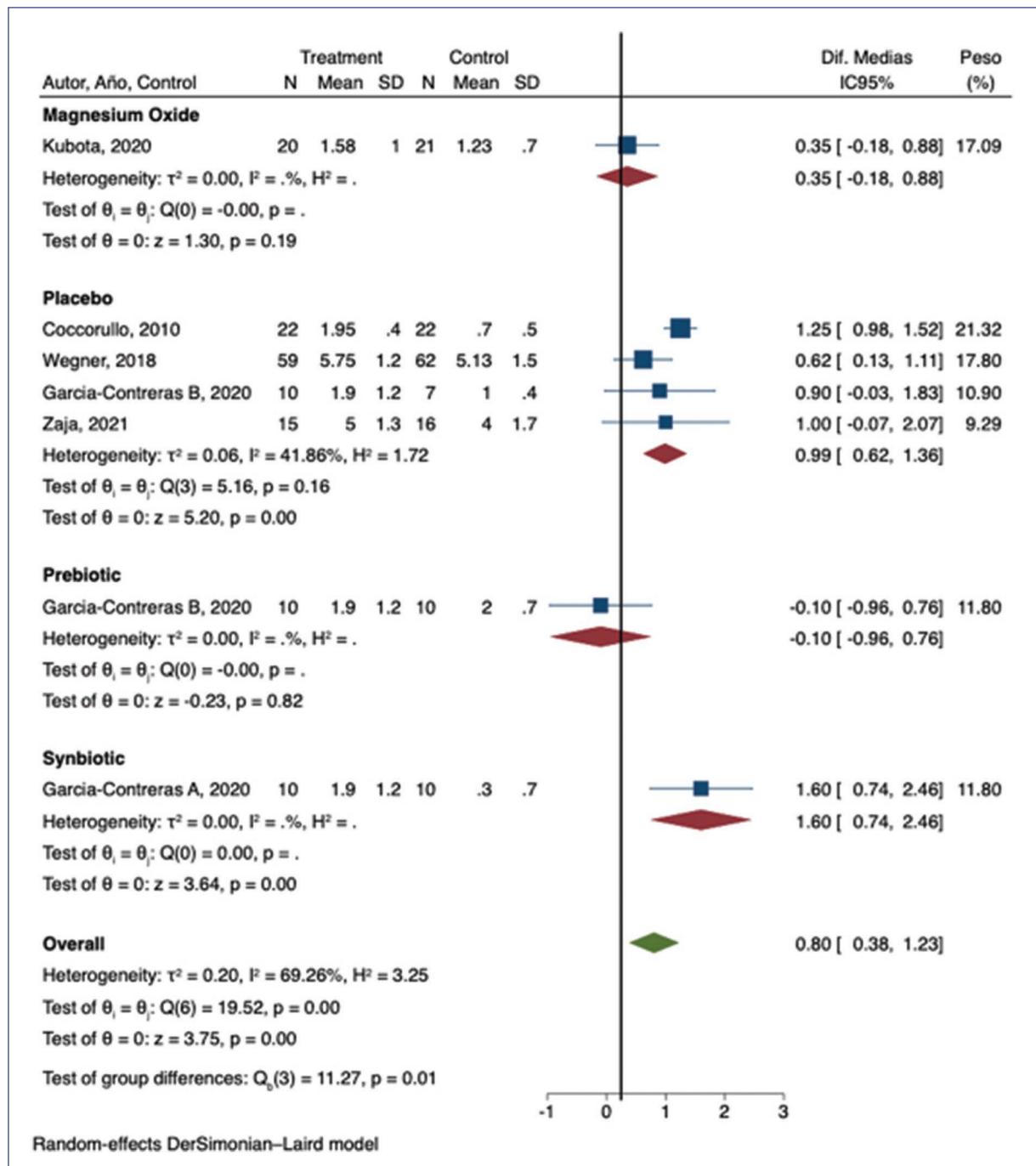
de algunas combinaciones de probióticos sobre los perfiles de C-HDL y C-LDL, y la falta de eficacia sobre el perfil de triglicéridos, no se identificó evidencia de adecuada calidad que permita establecer alguna recomendación sobre el impacto de los probióticos en la diabetes mellitus tipo 2 en menores de 18 años.



**Figura 8.** Probióticos como coadyuvantes en el manejo del dolor abdominal funcional o síndrome de intestino irritable (control de la frecuencia de episodios de dolor con 4 semanas de tratamiento).



**Figura 9.** Probióticos como adyuvantes en el manejo del dolor abdominal funcional o síndrome de intestino irritable (control de la frecuencia de episodios de dolor con 8 semanas de tratamiento).

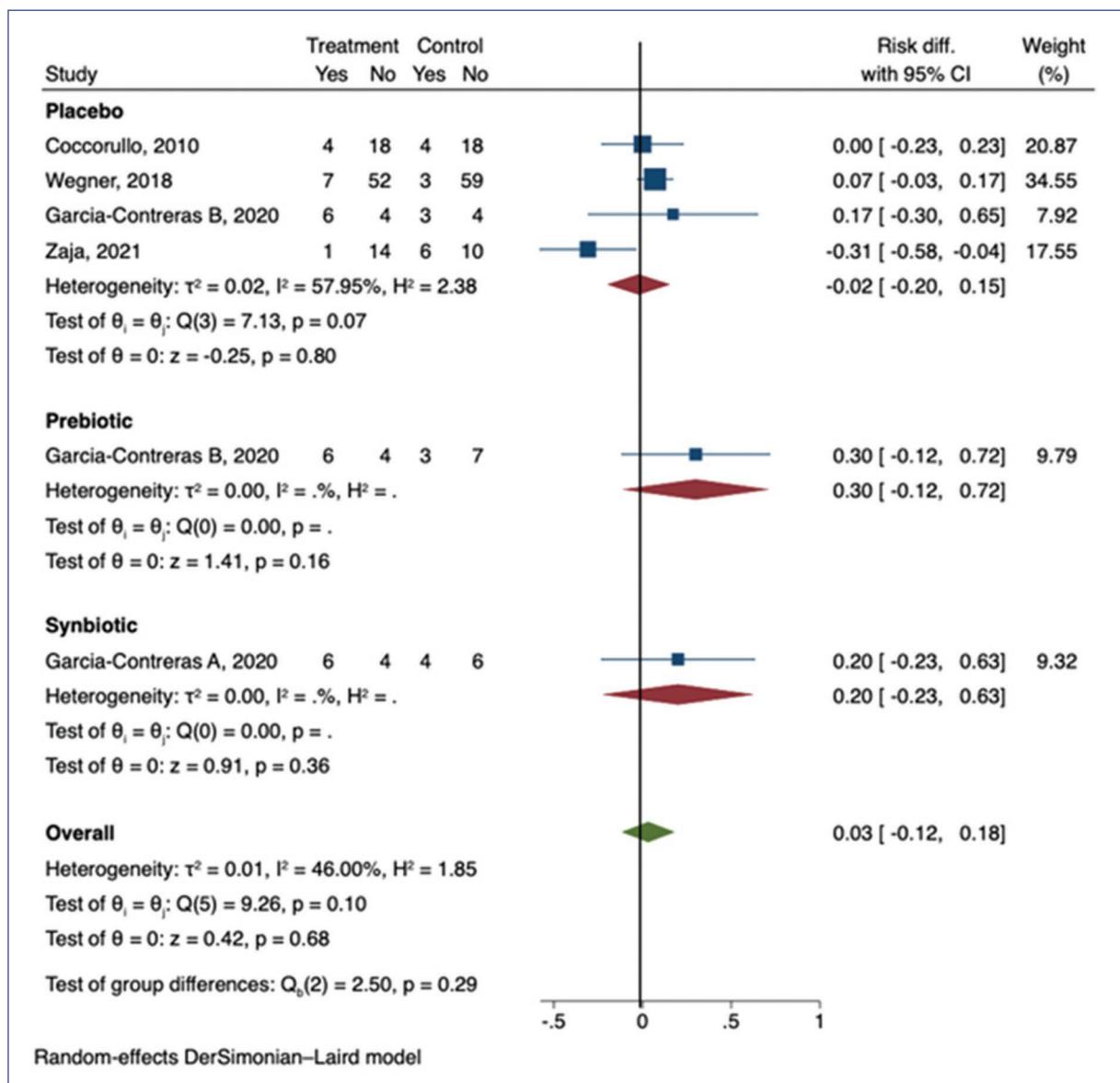


**Figura 10.** *L. reuteri* DSM17938 como coadyuvante en el manejo de la constipación funcional (mejoría en la frecuencia de movimientos intestinales por semana).

### Probióticos en el síndrome de sobrecrecimiento bacteriano (SIBO, small intestinal bacterial overgrowth)

El SIBO es una condición clínica asociada al crecimiento excesivo de microorganismos en el intestino delgado, observado frecuentemente en niños con

alteraciones de la motilidad gastrointestinal, con alteraciones anatómicas (p. ej., intestino corto), con historia de uso de supresores de la acidez gástrica (p. ej., IBP) o con antecedentes de infecciones recientes subagudas o crónicas del tracto gastrointestinal. Se caracteriza clínicamente por distensión abdominal, dolor abdominal, diarrea, flatulencia, vómito y en



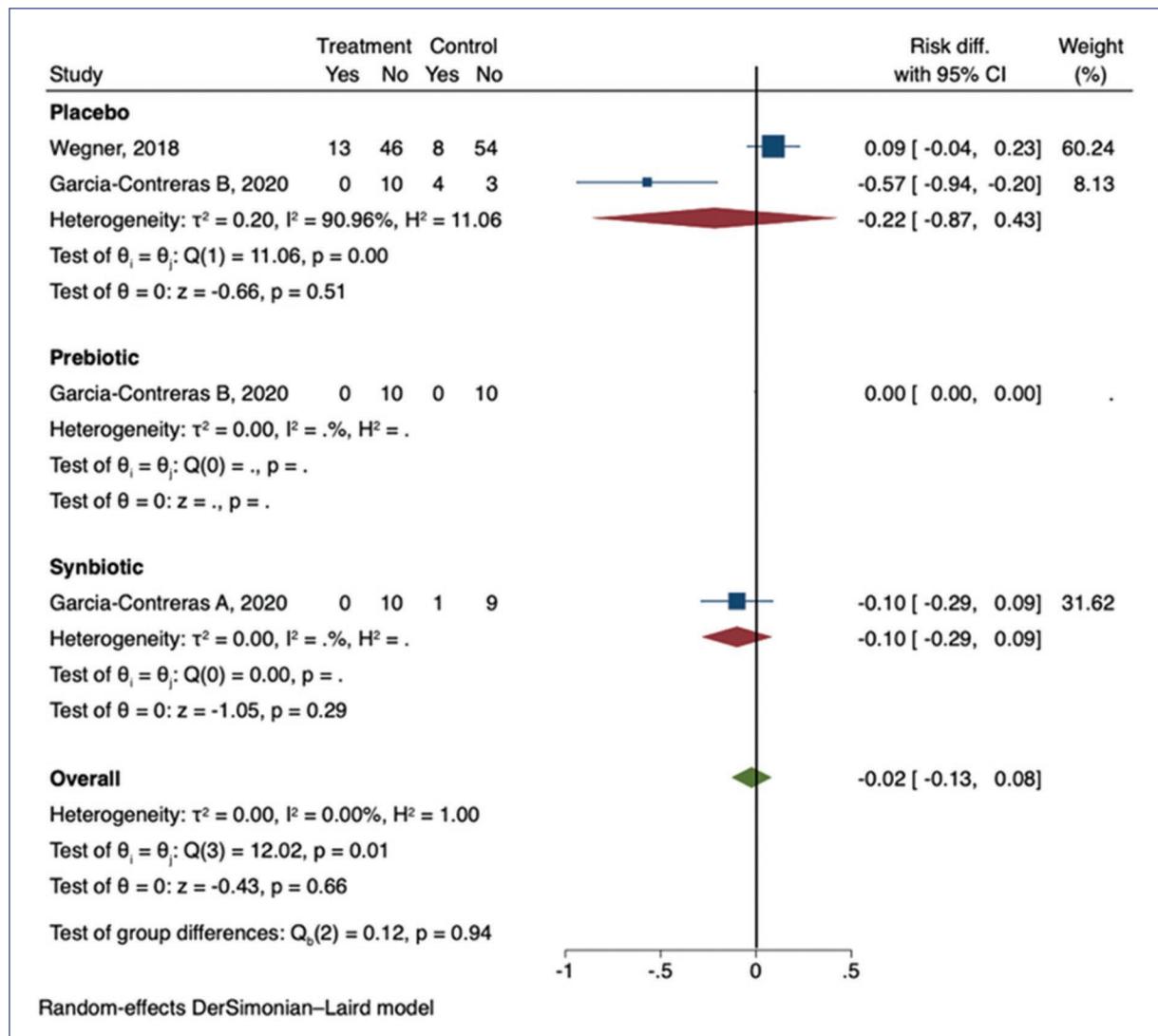
**Figura 11.** *L. reuteri* DSM17938 como coadyuvante en el manejo de la constipación funcional (reducción de las evacuaciones duras).

ocasiones otras manifestaciones no gastrointestinales, como acidosis metabólica, entre otras.

Considerando las evidencias que demuestran claramente las alteraciones en la abundancia y la diversidad de la microbiota en niños y adultos con SIBO, en los últimos años se ha recomendado la utilización de probióticos como coadyuvantes en el manejo de esta afección. En un metaanálisis sobre la eficacia de probióticos en adultos con SIBO se incluyeron 14 ECA y se demostró una mayor tasa de descontaminación en el grupo de sujetos tratados con probióticos (RR: 1.61; IC 95%: 1.19 a 2.17;  $p < 0.05$ ), asociado a una reducción de las

concentraciones de hidrógeno (diferencia de medias ponderada: -36.35 p.p.m.; IC 95%: -44.23 a -28.47;  $p < 0.05$ ), y en los puntajes de dolor abdominal asociado (diferencia de medias ponderada: -1.17; IC 95%: -2.30 a -0.04;  $p < 0.05$ )<sup>238</sup>.

En menores de 18 años, en 2013 se publicaron los resultados de un ECA realizado en 70 niños tratados con omeprazol en dosis de 20 mg/día, a los que se adicionó *L. rhamnosus* R0011 en dosis de  $1.9 \times 10^9$  UFC combinado con *L. acidophilus* R0052 en dosis de  $0.1 \times 10^9$  UFC ( $n = 36$ ) o placebo ( $n = 34$ ). Despues de 1 mes de uso del IBP, el 30% de los niños presentaron datos



**Figura 12.** *L. reuteri* DSM17938 como coadyuvante en el manejo de la constipación funcional (mejoría en la defecación dolorosa).

clínicos y en el estudio de prueba exhalada sugestivos de SIBO, y el 62% de estos presentaron síntomas asociados. De los niños con SIBO, el 33% eran del grupo de probiótico y el 26.5% del grupo de placebo ( $p = 0.13$ )<sup>239</sup>.

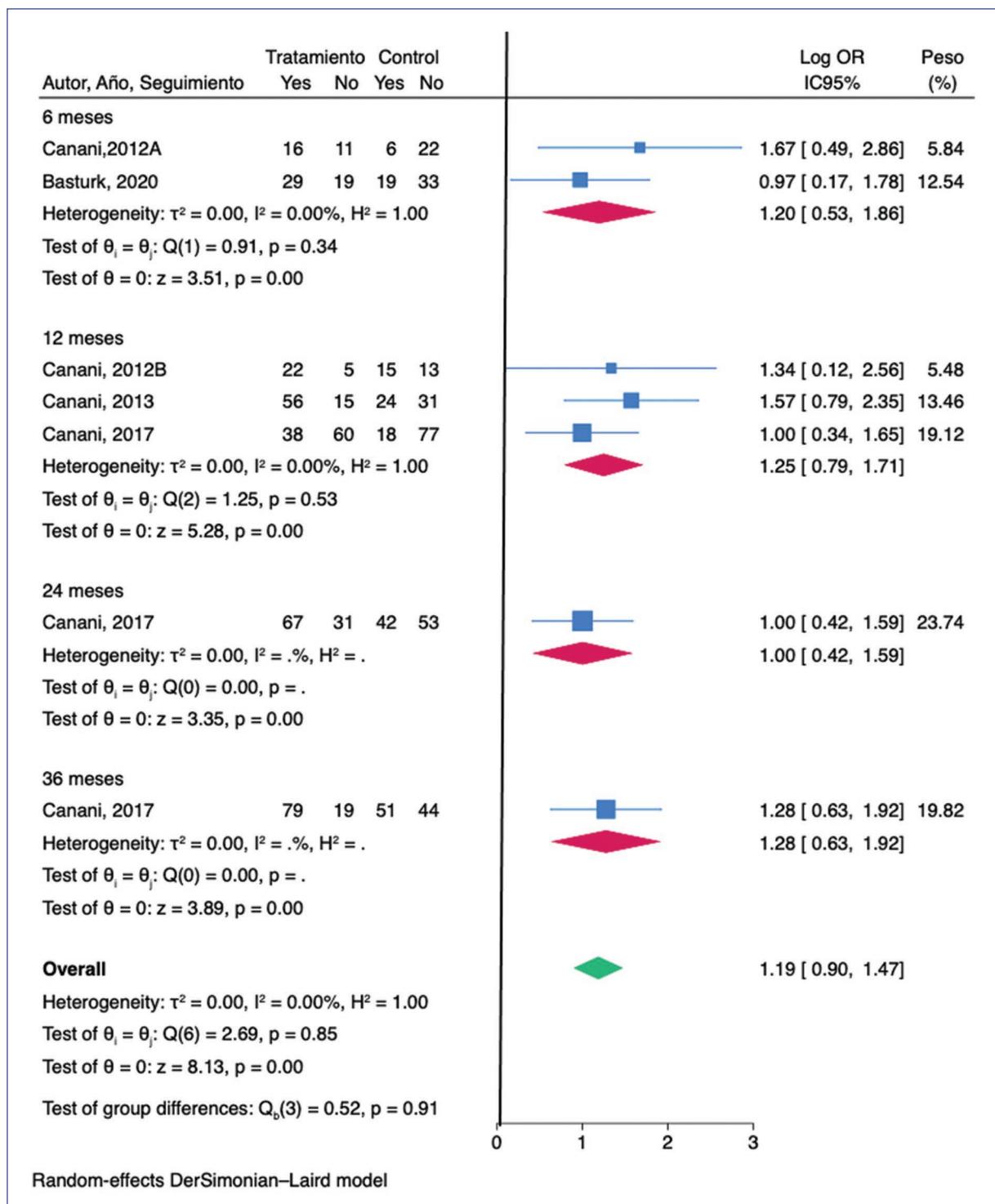
En 2018, Belei et al.<sup>240</sup> publicaron un estudio sobre el uso de *L. reuteri* DSM 17938 como coadyuvante en pacientes pediátricos tratados con IBP. Incluyeron 128 niños tratados con IBP, de los cuales 64 recibieron concomitantemente *L. reuteri* y 64 fueron tratados con IBP más placebo. Solo 4 niños del grupo de IBP más *L. reuteri* desarrollaron SIBO, frente a 36 del grupo de IBP más placebo (6% vs. 53%; RR: 2.14;  $p < 0.0001$ ).

La existencia de un solo ECA para cada una de las cepas de probiótico referidas no permite establecer recomendaciones para alguna cepa particular de

probiótico, pero abre la oportunidad de nuevas investigaciones, considerando que los IBP representan una de las prescripciones médicas más frecuentes.

### Probióticos en la alergia alimentaria

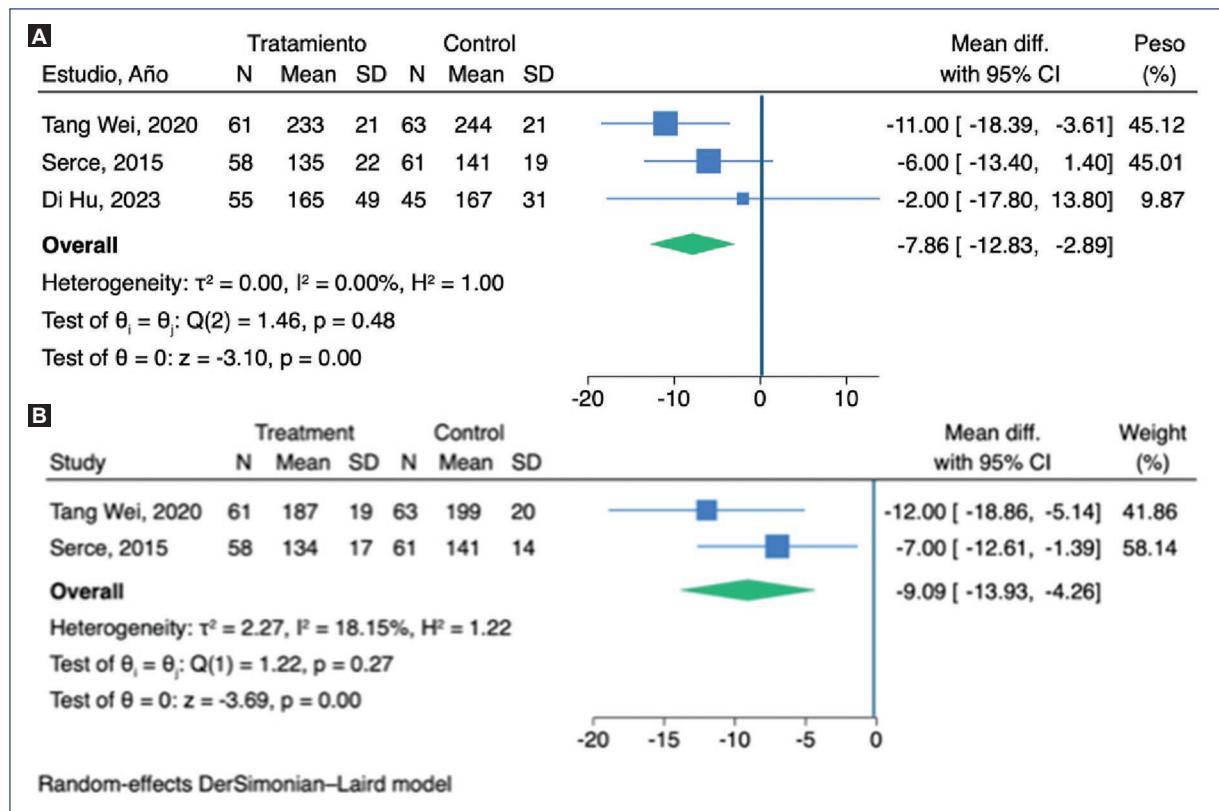
La alergia a la proteína de la leche de vaca (APLV) es la alergia alimentaria más común en los primeros años de la vida. Consiste en una reacción adversa reproducible por uno o más componentes proteicos de la leche de vaca (por lo general, la caseína o la  $\beta$ -lactoglobulina del suero), pudiendo ser mediada o no mediada por la inmunoglobulina E. Su incidencia varía a lo largo del mundo, con cifras promedio que oscilan entre el 2% y el 5%.



**Figura 13.** *L. rhamnosus* GG como coadyuvante en la adquisición de tolerancia en la alergia a la proteína de la leche de vaca.

Las evidencias han demostrado que la microbiota intestinal desempeña un papel importante en el desarrollo de la respuesta inmunitaria y que las alteraciones de la microbiota intestinal en los primeros años de vida

se asocian con grados variables de alergia alimentaria y son capaces de predecir la persistencia de la enfermedad o la adquisición de tolerancia. La disbiosis intestinal está relacionada con un mayor riesgo de



**Figura 14.** Impacto de *S. boulardii* en el control de la hiperbilirrubinemia a las 24 horas (A) y a las 48 horas (B).

trastornos alérgicos, incluida la APLV. Los estudios de la microbiota fecal en niños con APLV han hallado un elevado número de Clostridiales y Firmicutes. Considerando la importancia de la disbiosis en la patogénesis de la APLV, la suplementación con probióticos se ha propuesto como una estrategia para el manejo coadyuvante<sup>241</sup>.

Teniendo como variables de desenlace principales el desarrollo de tolerancia y la reducción de los síntomas gastrointestinales asociados, hasta mayo de 2023 se identificaron 12 ECA con grados variables de heterogeneidad y de riesgo de sesgo que permitieron evaluar la eficacia y la seguridad de los probióticos como coadyuvantes en el manejo de la APLV. De forma conjunta, la suplementación con probióticos se asoció con una adquisición significativamente mejor de tolerancia evidente a los 12 meses de seguimiento ( $n = 261$ ; RR: 1.62; IC 95%: 1.2 a 2.31;  $p = 0.02$ ;  $I^2: 80\%$ ), permaneciendo a los 24 meses ( $n = 117$ ; RR: 1.59; IC 95%: 1.19 a 2.06;  $p = 0.001$ ;  $I^2: 34\%$ ) y a los 36 meses ( $n = 129$ ; RR: 1.54; IC 95%: 1.22 a 1.85;  $p = 0.001$ ;  $I^2: 41\%$ ), sin observar eventos adversos significativos de la administración de probióticos<sup>242-253</sup>.

De forma específica se identificó a *L. rhamnosus* GG como el probiótico más evaluado, con 6 ECA, demostrando su impacto positivo en la adquisición y la permanencia de la tolerancia digestiva desde los 6 y hasta los 36 meses de seguimiento de la cohorte<sup>242-247</sup> (Fig. 13).

#### RECOMENDACIONES BASADAS EN LA EXPERIENCIA PARA *L. RHAMNOSUS GG* COMO COADYUVANTE EN EL TRATAMIENTO DE LA ALERGIA ALIMENTARIA

El panel de expertos, con un promedio mensual de atención de  $20 \pm 6$  menores de 5 años con este trastorno, recomienda administrar este probiótico un mínimo de 2 meses. Se percibe como un probiótico con muy buena eficacia (calificación promedio  $8.8 \pm 1.0$ ), con buena mejoría de los desenlaces principales ( $8.5 \pm 0.6$ ), con muy buena aceptación por los cuidadores y los pacientes ( $8.8 \pm 1.0$ ), y con un perfil excelente de seguridad ( $9.5 \pm 0.5$ ).

#### Probióticos y enterocolitis necrotizante

La enterocolitis necrotizante es un síndrome de necrosis intestinal aguda de etiología desconocida,

que afecta a alrededor del 5% de los lactantes muy prematuros o con muy bajo peso al nacer. Representa una condición clínica con una carga de enfermedad muy significativa, ya que estos recién nacidos tienen más riesgo de infecciones, reducida ingesta de nutrientes, crecimiento más lento y estancias más largas en cuidados intensivos. La tasa de mortalidad asociada es de alrededor del 20%. Además, estos lactantes tienen un mayor riesgo de problemas de desarrollo neurológico y discapacidad.

La patogénesis de la enterocolitis necrotizante aún no está clara, pero se cree que implica disbiosis intestinal, infección e inflamación. Dado el supuesto papel de los probióticos en el mantenimiento de la estructura, la integridad y la función de la barrera intestinal, se ha establecido desde hace años la administración de probióticos como coadyuvantes para prevenir la enterocolitis necrotizante o reducir su evolución a mayor gravedad<sup>254-259</sup>.

Hasta mayo de 2023 se identificó una revisión sistemática que incluyó 60 ECA, con un total de 11,156 recién nacidos. La mayoría de los ensayos fueron pequeños (tamaño medio de la muestra: 145 recién nacidos). La principal fuente de potenciales sesgos fueron los informes poco claros sobre los métodos para ocultar la asignación y enmascarar a los cuidadores o los investigadores, en aproximadamente la mitad de los ensayos. La formulación de los probióticos varió entre los ensayos. Los preparados más comunes contenían *Bifidobacterium* spp., *Lactobacillus* spp., *Saccharomyces* spp. y *Streptococcus* spp., solos o en combinación. De forma general, se identificó que los probióticos pueden reducir el riesgo de enterocolitis necrotizante (RR: 0.54; IC 95%: 0.46 a 0.65; 57 ensayos, 10,918 lactantes), con un NNT para obtener un resultado beneficioso adicional (NNTB) de 33 (IC 95%: 25 a 50), así como el riesgo de mortalidad (RR: 0.77; IC 95%: 0.66 a 0.90; 54 ensayos, 10,484 lactantes), con un NNTB de 50 (IC 95%: 50 a 100), y con un impacto marginal sobre la reducción del riesgo de infección invasiva de aparición tardía (RR: 0.89; IC 95%: 0.69 a 1.22; 10 ensayos, 1836 y de la mortalidad por todas las causas (RR: 0.92; IC 95%: 0.72 a 1.18; 7 ensayos, 1723 lactantes)<sup>217,260</sup>. El subanálisis de la evidencia publicada sobre recién nacidos extremadamente prematuros o con peso extremadamente bajo al nacer no demostró un impacto contundente en la reducción del riesgo de desarrollar enterocolitis necrotizante (RR: 0.92; IC 95%: 0.71 a 1.20; 8 ensayos, 1250 lactantes)<sup>260</sup>.

Desde el punto de vista de las cepas específicas, la evidencia permite recomendar *L. rhamnosus* GG

ATCC53103 en dosis de  $1 \times 10^9$  a  $6 \times 10^9$  UFC (bajo nivel de evidencia), *L. reuteri* DSM 17938 en dosis de  $1 \times 10^8$  UFC (bajo nivel de evidencia) y la combinación de *B. infantis* BB02 más *B. lactis* BB-12 más *S. thermophilus* TH4 en dosis de 3 a  $3.5 \times 10^8$  UFC (bajo nivel de evidencia) como coadyuvantes para la reducción del riesgo de enterocolitis necrotizante.

Si bien existen publicaciones que recomiendan *S. boulardii* para la enterocolitis necrotizante, el riesgo de fungemia en los recién nacidos pretérmino, especialmente en aquellos con catéteres intravenosos, obliga a ponderar el riesgo-beneficio, y la evidencia actual no permite emitir una recomendación sólida.

### **RECOMENDACIONES BASADAS EN LA EXPERIENCIA PARA *L. REUTERI* COMO COADYUVANTE EN EL TRATAMIENTO DE LA ENTEROCOLITIS NECROTIZANTE**

El panel de expertos, con un promedio mensual de atención de  $6 \pm 2$  recién nacidos pretérmino con este trastorno, recomienda administrar este probiótico un mínimo de 20 días. Se percibe como un probiótico con buena eficacia (calificación promedio  $8.0 \pm 1.2$ ), con buena mejoría de los desenlaces principales ( $8.0 \pm 0.3$ ), con buena aceptación por los cuidadores ( $8.0 \pm 1.0$ ) y con un perfil bueno de seguridad ( $8.0 \pm 0.5$ ).

### **Probióticos en la hiperbilirrubinemia neonatal**

Se identificaron 4 ECA<sup>261-264</sup> con un total de 260 recién nacidos con hiperbilirrubinemia tratados con fototerapia más *S. boulardii*, frente a 264 recién nacidos tratados con fototerapia más placebo. Se observó un impacto en la reducción de los niveles de bilirrubina significativamente mejor en el grupo tratado con fototerapia más *S. boulardii* a las 24 horas (DME: -7.86; IC 95%: -12.8 a -2.89; p = 0.001; I<sup>2</sup>: 0%) y a las 48 horas (DME: -9.09; IC 95%: -13.9 a -4.26; p = 0.001; I<sup>2</sup>: 18%) posteriores al inicio del tratamiento, lo que abre una ventana de oportunidad para este tipo de intervenciones en coadyuvancia<sup>265</sup> (Fig. 14).

### **Probióticos en la enfermedad inflamatoria intestinal**

#### **COLITIS ULCERATIVA**

Hasta mayo de 2023 solo se identificaron 2 ECA realizados en menores de 18 años sobre la eficacia de los probióticos en la colitis ulcerativa. En un ensayo

realizado en 2009 por Miele et al.<sup>266</sup> se aleatorizó a 29 niños con colitis ulcerosa recién diagnosticada para recibir una mezcla de 8 cepas ( $n = 14$ : 4 cepas de *Lactobacillus* [*L. paracasei*, *L. plantarum*, *L. acidophilus* y *L. delbrueckii* subsp. *bulgaricus*], 3 cepas de *Bifidobacterium* [*B. longum*, *B. breve* y *B. infantis*] y 1 cepa de *Streptococcus salivarius* subsp. *termophilus*), combinado con esteroides para inducción y ácido 5-aminosalicílico para terapia de mantenimiento, o placebo ( $n = 15$ ), junto con terapia médica similar. Se identificó que en el grupo que recibió probióticos la tasa de remisión fue significativamente mayor (13 [92.8%] vs. 4 [26.7%], respectivamente;  $p < 0.001$ ), y menos pacientes recayeron durante 1 año de seguimiento (3 [21.4%] vs. 11 [73.3%], respectivamente;  $p = 0.014$ ; RR: 0.32; IC 95%: 0,025 a 0,773; NNT: 2). A los 6 meses, los 12 meses y el momento de la recaída, las puntuaciones endoscópicas e histológicas fueron significativamente menores en el grupo de probióticos que en el grupo de placebo ( $p < 0.05$ )<sup>265</sup>.

El segundo ensayo fue realizado por Oliva et al.<sup>265</sup> en 2012, quienes aleatorizaron a 40 niños con colitis ulcerosa distal de leve a moderada para recibir un enema con  $10^{10}$  UFC de *L. reuteri* ATCC 55730 o placebo durante 8 semanas, además de mesalazina oral. Completaron el ensayo 31 pacientes. La puntuación de Mayo disminuyó significativamente en el grupo de *L. reuteri* ( $3.2 \pm 1.3$  vs.  $8.6 \pm 0.8$ ;  $p < 0.01$ ) en comparación con el grupo de placebo ( $7.1 \pm 1.1$  vs.  $8.7 \pm 0.7$ ;  $p = \text{NS}$ ). Además, la puntuación histológica también disminuyó significativamente en el grupo de *L. reuteri* ( $0.6 \pm 0.5$  vs.  $4.5 \pm 0.6$ ;  $p < 0.01$ ) en comparación con el grupo de placebo ( $2.9 \pm 0.8$  vs.  $4.6 \pm 0.6$ ;  $p = \text{NS}$ ). Adicionalmente, se observó que los niveles de interleucina (IL) 10 fueron significativamente mayores en el grupo de *L. reuteri* ( $p < 0.01$ ), mientras que la IL-1b, el TNF- $\alpha$  y la IL-8 disminuyeron significativamente ( $p < 0.01$ )<sup>266</sup>.

Desafortunadamente, como se trata de dos ensayos con cepas diferentes de probióticos, no se puede emitir ninguna recomendación sólida sobre la utilización de probióticos en esta enfermedad.

### ENFERMEDAD DE CROHN

Hasta mayo de 2023 se identificó un único ECA, publicado en 2005, con el objetivo de evaluar en niños la eficacia de *L. rhamnosus* GG frente a placebo en la remisión de la enfermedad de Crohn. Los fármacos concomitantes permitidos fueron aminosalicilatos, 6-mercaptopurina, azatioprina y corticosteroides en

dosis bajas administrados en días alternos. En el Estudio, 75 niños (de 5 a 18 años) con enfermedad de Crohn en remisión fueron asignados aleatoriamente para recibir *L. rhamnosus* GG ( $n = 39$ ) o placebo ( $n = 36$ ), y se les dio seguimiento hasta 2 años. La mediana del tiempo hasta la recaída fue de 9.8 meses en el grupo de *L. rhamnosus* GG y de 11.0 meses en el grupo de placebo ( $p = 0.24$ ). El 31% (12/39) de los pacientes del grupo del probiótico tuvieron una recaída, frente al 17% (6/36) del grupo de placebo ( $p = 0.18$ ). Por lo anterior, se concluye que no existe evidencia que permita recomendar el uso coadyuvante de probióticos en los niños con enfermedad de Crohn<sup>267</sup>.

### Probióticos y enfermedad celiaca

Hasta mayo de 2023 se identificaron 4 ECA sobre la eficacia de los probióticos como coadyuvantes en sujetos con enfermedad celiaca<sup>268-271</sup>. Tres de los 4 ECA se realizaron con la combinación de *B. breve* B632 y *B. breve* BR03, administrados durante 3 meses. Se demostró que la administración de estas cepas probióticas, junto con una dieta libre de gluten, aproxima el perfil de la microbiota fecal de los sujetos celiacos al de los individuos sanos, y reduce las concentraciones de diversas citocinas proinflamatorias, principalmente de TNF- $\alpha$ . Sin embargo, no se observaron diferencias significativas desde el punto de vista clínico, por lo que no es posible emitir una recomendación positiva y resulta necesario continuar generando evidencia al respecto<sup>268-271</sup>.

### Probióticos en la pancreatitis aguda

No se identificó ningún ECA para evaluar la seguridad y la eficacia de alguna cepa probiótica como coadyuvante en el manejo de la pancreatitis aguda en niños.

### Discusión y conclusiones

Los problemas gastrointestinales se han vuelto más frecuentes en los últimos años y pueden asociarse con diversas afecciones, como cánceres gastrointestinales, obstrucción intestinal, úlcera y enfermedad por reflujo. Los trastornos de la interacción cerebro-intestino-microbiota, así como los procesos infecciosos, representan los tipos más comunes de afecciones gastrointestinales en los niños y los adolescentes. Se estima que alrededor del 40% de la población mundial presenta algún tipo de trastorno gastrointestinal. En poblaciones pediátricas, las tasas de incidencia de trastornos de la

interacción cerebro-intestino-microbiota varían entre el 27% y el 40% en niños de 0 a 3 años, y entre el 10% y el 27% en niños y adolescentes de 4 a 18 años<sup>237,238</sup>.

La disbiosis se ha relacionado con diversas afecciones médicas crónicas y metabólicas, incluidos los trastornos gastrointestinales. Sin embargo, los patrones de disbiosis se han observado de manera inconsistente en diferentes países y según las etapas de la vida<sup>239</sup>. Debido al cambio continuo de la microbiota intestinal a lo largo de la vida, las diferencias específicas por grupo etario pueden aportar información sobre los efectos mediados por el microbioma en la salud<sup>240</sup>. Una revisión sistemática no identificó una firma clara de la microbiota asociada con enfermedades gastrointestinales en muestras fecales o duodenales de niños, debido a la heterogeneidad de los estudios, aunque sugiere que ciertos componentes, en particular *Bifidobacterium* spp., como *B. longum*, pueden ser útiles como biomarcadores diagnósticos o pronósticos<sup>241</sup>. De forma similar, otros trabajos sugieren que, si bien no se ha definido un perfil único de microbioma para algunas enfermedades, como la enfermedad celiaca, la microbiota intestinal podría influir en su aparición y progresión<sup>242</sup>.

La evidencia disponible, así como el análisis presentado en esta guía clínica, confirman la importancia de los probióticos como coadyuvantes para la mejoría de diversas enfermedades y condiciones asociadas al tracto gastrointestinal, tales como la enterocolitis necrotizante, la diarrea asociada a antibióticos, la colitis recurrente por *C. difficile*, las infecciones por *H. pylori*, el dolor abdominal funcional y el cólico infantil, entre otras<sup>243</sup>.

Esta guía clínica destaca el potencial de las formulaciones probióticas, tanto de cepas individuales como de combinaciones, como terapias coadyuvantes eficaces en pacientes pediátricos con trastornos gastrointestinales. Aunque existe evidencia robusta, el grupo de expertos recomienda la realización de ensayos clínicos a gran escala, con poblaciones heterogéneas y bajo metodologías de evidencia del mundo real, que permitan validar y reforzar la eficacia de los probióticos aquí avalados. En general, los profesionales de la salud deben considerar la incorporación de probióticos en los esquemas de tratamiento estándar, y educar a padres, tutores y otros profesionales sobre la utilidad de las cepas probióticas específicas aquí presentadas.

Es importante, además, explorar nuevas avenidas de innovación, como los probióticos de nueva generación, así como desarrollar algoritmos predictivos basados en

las características del huésped y del microbioma que permitan avanzar hacia estrategias de tratamiento más personalizadas.

## Recomendaciones

### **Manejo de la gastroenteritis aguda**

- Basado en la evidencia, se recomienda la utilización de *Lacticaseibacillus rhamnosus* GG en dosis  $\geq 10^{10}$  UFC/día durante un mínimo de 5 a 7 días (certeza de la evidencia baja a moderada, grado de recomendación moderada a débil), *Limosilactobacillus 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), o *Saccharomyces 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*, seguido de *L. rhamnosus* y en tercer lugar *L. reuteri*, con una equivalencia de cepas en cuanto a su perfil de seguridad. En caso de que la diarrea aguda hubiese ameritado el uso de antibióticos, recomiendan continuar su administración al menos 2 semanas tras terminar la terapia antibiótica, dado el efecto posantibiótico que persiste después de finalizar el tratamiento.
- Considerando el tamaño de muestra ponderado de la totalidad de los estudios realizados con *L. rhamnosus* GG ( $n = 1477$ ), con *S. boulardii* ( $n = 1765$ ) y con *L. reuteri* ( $n = 237$ ), y el diseño de los estudios (ensayos clínicos controlados de diseño tradicional), podría ser benéfica la realización de un mayor número de ensayos de vida real con la finalidad de evaluar el verdadero impacto de las intervenciones, considerando el potencial efecto de otras covariables, confusores, modificadores de efecto e interactores, y que se consideren los costos de la intervención.
- Basados en la cantidad de evidencia existente, los resultados obtenidos y la calidad metodológica de los estudios, no se recomienda la utilización de *Bacillus clausii* en ninguna de sus presentaciones como coadyuvante en esta condición clínica.

### **Diarrea asociada a antibióticos**

- Basados en la evidencia, se recomienda la utilización de *S. boulardii* en dosis  $\geq 750$  mg/día por al menos 21 días (certeza de la evidencia moderada, grado de recomendación moderado) o de *L. rhamnosus* GG en dosis  $\geq 10^{10}$  UFC/día (certeza de la

evidencia moderada, grado de recomendación moderado), iniciados simultáneamente con el inicio del esquema de antibiótico, y por al menos 21 días, independientemente de la duración del antibiótico.

- Los expertos clínicos, basados en su experiencia, consideran superior en eficacia a *S. boulardii*, seguido de *L. rhamnosus*, con una equivalencia de cepas en cuanto a su perfil de seguridad.
- Considerando el tamaño de muestra ponderado de la totalidad de los estudios realizados con *L. rhamnosus* GG y 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 vida real con la finalidad de evaluar el impacto real de las intervenciones, considerando el potencial efecto de otras covariables, confusores, modificadores de efecto e interactores, y que consideren los costos de la intervención.

### Infecciones por *Helicobacter pylori*

- En las infecciones confirmadas por *H. pylori* se recomienda, de forma concomitante con la terapia estandarizada de erradicación, 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 recomienda administrar este probiótico por el tiempo que dure la terapia de erradicación. Se percibe como un probiótico con muy buena eficacia y con un perfil excelente de seguridad.

### Cólico infantil

- Basados en la evidencia, se recomienda administrar en primer lugar *L. reuteri* DSM 17938 en dosis de  $1 \times 10^8$  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 se recomienda administrar *Bifidobacterium lactis* BB-12 en dosis de  $1 \times 10^8$  UFC/día durante 21 a 28 días (certeza de la evidencia baja, grado de recomendación débil). Como medida preventiva para la reducción del riesgo de desarrollar cólico infantil, se recomienda administrar *L. reuteri* DSM 17938 en dosis de  $1 \times 10^8$  UFC/día, desde el momento del nacimiento

y hasta los cuatro meses de vida, tiempo durante el cual existe el riesgo de presentar esta alteración de la interacción cerebro-intestino-microbiota.

- El panel de expertos recomienda administrar *L. reuteri* durante 30 días a partir de la aparición de esta alteración. Se percibe como un probiótico con buena eficacia, con muy buena aceptación por los cuidadores y con un perfil excelente de seguridad. Para *B. lactis* BB-12 declara no contar con experiencia en su utilización para 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 *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 la realización de ensayos de vida real, con homogenización de las variables de desenlaces, para mejorar la calidad de la evidencia y poder establecer 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  $1 \text{ a } 2 \times 10^8$  UFC/día durante al menos 8 semanas en menores de 18 años con dolor abdominal funcional (certeza de la evidencia moderada, grado de recomendación moderada), y administrar *L. rhamnosus* GG en dosis de  $1 \text{ a } 3 \times 10^9$  UFC dos veces al día, al menos durante 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 moderado).
- El panel de expertos recomienda administrar *L. reuteri* DSM17938 para mejorar la sintomatología del dolor abdominal funcional y *L. rhamnosus* GG para mejorar los síntomas del síndrome de intestino irritable, ambos por un mínimo de 8 semanas. Se deja muy claro que el profesional de la salud debe enfatizar al responsable del tratamiento del paciente que la mejoría significativa se percibe a partir de la cuarta semana de tratamiento.

## Constipación funcional

- Si bien existen al menos dos ensayos clínicos aleatorizados que evaluaron la eficacia de *Lactobacillus casei rhamnosus Lcr35* y cinco con *L. reuteri DSM 17938* como coadyuvantes en el tratamiento de la constipación funcional, la comparación de este último probiótico frente a placebo o un simbiótico demostró superioridad para mejorar la frecuencia de los movimientos intestinales. Sin embargo, la heterogeneidad de los resultados y la ausencia de un efecto significativo en otros desenlaces, como la consistencia de las evacuaciones o la reducción de la defecación dolorosa, impiden establecer una recomendación robusta para ningún probiótico.
- El panel de expertos considera que *L. reuteri DSM 17938*, en combinación con otras intervenciones como óxido de magnesio o polietilenglicol, puede aportar cierto beneficio a estos pacientes.
- Se establece la necesidad de realizar un mayor número de ensayos clínicos, idealmente de vida real, con tamaños muestrales significativos, para evaluar el verdadero impacto de estas intervenciones en este tipo de alteraciones de la interacción cerebro-intestino-microbiota.

## Sobrepeso y obesidad

- No existe suficiente evidencia que permita establecer una recomendación sobre algún tipo específico de probiótico como coadyuvante en el manejo del sobrepeso y la obesidad en menores de 18 años.
- El panel de expertos no recomienda ningún tipo específico de probiótico como coadyuvante en el manejo integral de menores de 18 años con sobrepeso u obesidad.
- Se establece la necesidad de realizar ensayos clínicos con cepas específicas de probióticos, idealmente con tamaños de muestra significativos y evaluando el impacto de otras cointervenciones, para establecer el valor específico de algún tipo de probiótico.

## Hígado graso asociado a alteraciones metabólicas

- No existe hasta el momento suficiente evidencia con la calidad adecuada que permita establecer la recomendación de un probiótico en particular como coadyuvante en el manejo del hígado graso no alcohólico.

- El panel de expertos no recomienda ningún tipo específico de probiótico como coadyuvante en el manejo integral de menores de 18 años con esta afección.
- Se establece la necesidad de realizar ensayos clínicos con cepas específicas de probióticos, idealmente con tamaños de muestra significativos y evaluando el impacto de otras cointervenciones, para establecer el valor específico de algún tipo de probiótico.

## Diabetes mellitus tipo 2 y dislipidemia

- No existe hasta el momento suficiente evidencia con la calidad adecuada que permita establecer la recomendación de un probiótico en particular como coadyuvante en el manejo de la diabetes mellitus tipo 2 y la dislipidemia.
- El panel de expertos no recomienda ningún tipo específico de probiótico como coadyuvante en el manejo integral de menores de 18 años con diabetes mellitus tipo 2 o dislipidemia.
- Se establece la necesidad de realizar ensayos clínicos con cepas específicas de probióticos, idealmente con tamaños de muestra significativos y evaluando el impacto de otras cointervenciones, para establecer el valor específico de algún tipo de probiótico.

## Síndrome de sobrecrecimiento bacteriano (SIBO)

- No existe hasta el momento suficiente evidencia con la calidad adecuada que permita establecer la recomendación de un probiótico en particular como coadyuvante en el manejo del SIBO.
- Si bien el panel de expertos reconoce la utilidad de los probióticos en el SIBO, no cuenta con experiencia para recomendar un tipo específico de probiótico como coadyuvante en el manejo integral del SIBO.
- Se establece la necesidad de realizar ensayos clínicos con cepas específicas de probióticos, idealmente con tamaños de muestra significativos y evaluando el impacto de otras cointervenciones, para establecer el valor específico de algún tipo de probiótico.

## Alergia alimentaria

- Basados en la evidencia, se recomienda la utilización de *L. rhamnosus GG* en dosis  $\geq 1 \times 10^{10}$  UFC/día

por al menos 3 meses (certeza de la evidencia moderada, grado de recomendación moderado) como coadyuvante a las fórmulas extensamente hidrolizadas para el manejo de la alergia alimentaria, en particular de la alergia a la proteína de la leche de vaca.

- El panel de expertos recomienda administrar este probiótico por un mínimo de 3 meses. Se percibe como un probiótico con muy buena eficacia, muy buena aceptación por los cuidadores y un perfil excelente de seguridad.

### **Enterocolitis necrotizante**

- Basados en la evidencia, se recomienda *L. rhamnosus* GG ATCC53103 en dosis de 1 a 6 × 10<sup>9</sup> 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 × 10<sup>8</sup> UFC (bajo nivel de evidencia, grado de recomendación débil), como coadyuvante en el manejo de la enterocolitis necrotizante del prematuro.
- El panel de expertos recomienda para ambos probióticos un mínimo de 30 días de administración. Se perciben como probióticos con buena eficacia y con un perfil adecuado de seguridad, y recomiendan vigilar de cerca el riesgo de sepsis en prematuros con alta exposición a procedimientos invasivos.

### **Enfermedad inflamatoria intestinal**

- No existe hasta el momento suficiente evidencia con la calidad adecuada que permita establecer la recomendación de un probiótico en particular como coadyuvante en el manejo del ninguno de los tipos de enfermedad inflamatoria intestinal.
- Si bien el panel de expertos reconoce la utilidad de los probióticos en la enfermedad inflamatoria intestinal, no cuenta con experiencia para recomendar algún tipo específico de probiótico como coadyuvante en el manejo integral de la enfermedad inflamatoria intestinal.
- Se establece la necesidad de realizar ensayos clínicos con cepas específicas de probióticos, idealmente con tamaños de muestra significativos y evaluando el impacto de otras cointervenciones, para establecer el valor específico de algún tipo de probiótico.

### **Enfermedad celiaca**

- No existe hasta el momento suficiente evidencia con la calidad adecuada que permita establecer la

recomendación de un probiótico en particular como coadyuvante en el manejo de la enfermedad celiaca.

- Si bien el panel de expertos reconoce la utilidad de los probióticos en la enfermedad celiaca, no cuenta con experiencia para recomendar algún tipo específico de probiótico como coadyuvante en el manejo de la enfermedad celiaca.
- Se establece la necesidad de realizar ensayos clínicos con cepas específicas de probióticos, idealmente con tamaños de muestra significativos y evaluando el impacto de otras cointervenciones, para establecer el valor específico de algún tipo de probiótico.

### **Pancreatitis aguda**

- No existe hasta el momento suficiente evidencia con la calidad adecuada que permita establecer la recomendación de un probiótico en particular como coadyuvante en el manejo de la pancreatitis aguda.
- Si bien el panel de expertos reconoce la utilidad de los probióticos en el tratamiento del SIBO, no cuenta con experiencia documentada para recomendar algún tipo específico de probiótico como coadyuvante en el manejo de la pancreatitis aguda.
- Se establece la necesidad de realizar ensayos clínicos con cepas específicas de probióticos, idealmente con tamaños de muestra significativos y evaluando el impacto de otras cointervenciones, para establecer el valor específico de algún tipo de probiótico.

### **Financiamiento**

Biocodex proporcionó apoyo financiero exclusivamente para la publicación de esta guía. El contenido, las recomendaciones clínicas y las decisiones presentadas en este documento son responsabilidad íntegra de los autores, y reflejan su juicio científico y médico independiente. Biocodex no participó en el desarrollo, la revisión ni la aprobación del contenido.

### **Conflicto de intereses**

S. Cruchet ha participado como ponente para Abbott, BioGaia, Nestlé Nutrition y Axon Pharma. R. Vázquez-Frías ha recibido soporte financiero para asistir a cursos y ha dictado conferencias para Abbott, AlfaSigma, BioGaia, Chinoin, Columbia, Ferrer, Mayoly-Spindler,

Medix, Nestlé, Nestlé Nutrition Institute, Nutricia/Stendhal, Pfizer, Reckitt Benckiser/Mead Johnson, Sanofi y Schwabe Pharma. R. Bejarano ha recibido apoyo para asistir a cursos y ha dictado conferencias para Abbott, AbbVie, BioGaia, Nestlé Nutrition, Nutricia, Go Pharma, Arla Foods y Nutriben. M. Higuera ha recibido financiamiento para asistir a cursos de Nutricia y ha dictado conferencias para Nestlé Colombia y Axon Pharma. A. Maruy ha participado como ponente para Reckitt/Mead Johnson Nutrition Perú, BioGaia, Química Suiza Perú, Laboratorios Carnot y Biocodex, y como asesor científico para Biocodex. F. Medina ha participado como ponente para Nestlé Colombia, Nestlé Perú, Farma de Colombia, Megalabs, Zacrofarma, Abbott Lafrancol, Bussie, Bionutrec, ADIUM, Tecnoquímicas, Axon Pharma, ISOMED, Laboratorios Siegfried S.A.S. y Dfarma. M. Orsi ha participado como ponente para AbbVie, Nutricia y Nestlé, y como asesora para Reckitt Benckiser, BioGaia y Biocodex. L. Peña ha participado como ponente para Alter Farmacia, Casen Recordati, Danone, Hero, Italfarmaco, Lactalis Puleva, Nestlé, Ordesa y Zambón. J. Spolidoro ha participado como ponente y consultor para Nestlé, Danone, Takeda, Sanofi y Ache-BioGaia. R. Zavlah ha recibido apoyo para asistir a reuniones científicas y ha impartido conferencias para Abbott, BioGaia, Nestlé, Danone Nutricia, Reckitt Benckiser/Mead Johnson, Biocodex, AB Biotics y Procter & Gamble. C. Boggio-Marzett ha participado como consultor o evaluador de seguridad para Sanofi, Nutricia, Konsyl, Danone y Mead Johnson; como ponente para Sanofi, Nutricia, Ethical Nutrition, Mead Johnson, Abbott, Ferring, Konsyl, Carnot, Bayer y Biocodex; y ha recibido apoyos para la asistencia a congresos de Sanofi y Nutricia. P. Gutiérrez-Castrellón ha participado como ponente, asesor científico e investigador para BioGaia, AB-Biotics, Nestlé y Abbott. C. Guzmán, R.A. Furnes, V. Sdepanian, Y. Encinas y R. Quesada declaran no tener conflictos de intereses.

## Consideraciones éticas

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

**Confidencialidad, consentimiento informado y aprobación ética.** El estudio no involucra datos personales de pacientes ni requiere aprobación ética. No se aplican las guías SAGER.

**Declaración sobre el uso de inteligencia artificial.** Los autores declaran que no utilizaron ningún tipo de

inteligencia artificial generativa para la redacción de este manuscrito.

## Referencias

- Qin J, Li Y, Cai Z, Li S, Zhu J, Zhang F, et al. A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes. *Nature*. 2012;490:55-60.
- Zackular JP, Rogers MAM, Ruffin MT, Schloss PD. The human gut microbiome as a screening tool for colorectal cancer. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2014;7:1112-21.
- Ren Z, Li A, Jiang J, Zhou L, Yu Z, Lu H, et al. Gut microbiome analysis as a tool towards targeted non-invasive biomarkers for early hepatocellular carcinoma. *Gut*. 2019;68:1014-23.
- Jackson SE, Chester JD. Personalised cancer medicine. *Int J Cancer*. 2015;137:262-6.
- van Vollenhoven RF, L'Ami M, Wolbink G. Personalised medicine in de reumatologie. *Tijdschr Psychiatr*. 2018;60:146-50.
- Narod SA. Personalised medicine and population health: breast and ovarian cancer. *Hum Genet*. 2018;137:769-78.
- Zimmermann P, Curtis N. The influence of the intestinal microbiome on vaccine responses. *Vaccine*. 2018;36:4433-9.
- Zimmermann P, Messina N, Mohn WW, Finlay BB, Curtis N. Association between the intestinal microbiota and allergic sensitization, eczema, and asthma: a systematic review. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;143:467-85.
- Mego M, Chovanec J, Vochyanova-Andrezalova I, Konkolovsky P, Mikulová M, Reckova M, et al. Prevention of irinotecan induced diarrhea by probiotics: a randomized double blind, placebo controlled pilot study. *Complement Ther Med*. 2015;23:356-62.
- Lee JR, Muthukumar T, Dadhania D, Taur Y, Jenq RR, Toussaint NC, et al. Gut microbiota and tacrolimus dosing in kidney transplantation. *PLoS One*. 2015;10:e0122399.
- Gopalakrishnan V, Spencer CN, Nezi L, Reuben A, Andrews MC, Karpiets TV, et al. Gut microbiome modulates response to anti-PD-1 immunotherapy in melanoma patients. *Science*. 2018;359:97-103.
- Tian Y, Li M, Song W, Jiang R, Li YQ. Effects of probiotics on chemotherapy in patients with lung cancer. *Oncol Lett*. 2019;17:2836-48.
- Riehl TE, Alvarado D, Ee X, Zuckerman A, Foster L, Kapoor V, et al. Lactobacillus rhamnosus GG protects the intestinal epithelium from radiation injury through release of lipoteichoic acid, macrophage activation and the migration of mesenchymal stem cells. *Gut*. 2019;68:1003-13.
- Mullié C, Yazourh A, Thibault H, Odou MF, Singer E, Kalach N, et al. Increased poliovirus-specific intestinal antibody response coincides with promotion of Bifidobacterium longum-infantis and Bifidobacterium breve in infants: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pediatr Res*. 2004;56:791-5.
- Huda MN, Lewis Z, Kalanetra KM, Rashid M, Ahmad SM, Raqib R, et al. Stool microbiota and vaccine responses of infants. *Pediatrics*. 2014;134:e362-72.
- Harris V, Armah G, Fuentes S, Korpela KE, Parashar U, Victor JC, et al. The infant gut microbiome correlates significantly with rotavirus vaccine response in rural Ghana. *J Infect Dis*. 2016;215:34-41.
- Eloe-Fadrosh EA, McArthur MA, Seekatz AM, Drabek EF, Rasko DA, Szein MB, et al. Impact of oral typhoid vaccination on the human gut microbiota and correlations with *S. Typhi*-specific immunological responses. *PLoS One*. 2013;8:e62026.
- Cordoba A. Health and nutritional properties of probiotics in food including powder milk with live lactic acid bacteria. *Prevention*. 2001;5:1-10.
- Ozen M, Dinleyici EC. The history of probiotics: the untold story. *Benef Microbes*. 2015;6:159-65.
- Gasbarrini G, Bonvicini F, Gramenzi A. Probiotics history. *J Clin Gastroenterol*. 2016;50:S116-9.
- Markowiak P, Slizewska K. Effects of probiotics, prebiotics, and synbiotics on human health. *Nutrients*. 2017;9:1-30.
- Schrezenmeir J, de Vrese M. Probiotics, prebiotics, and synbiotics — approaching a definition. *Am J Clin Nutr*. 2001;73(2 Suppl):361s-4s.
- Nakazawa Y, Hosono A, editores. Fermented milk in the Orient. Functions of fermented milk: challenges for the health sciences. Barking: Elsevier; 1992.
- Freter R, Brickner H, Botney M, Cleven D, Aranki A. Mechanisms that control bacterial populations in continuous-flow culture models of mouse large intestinal flora. *Infect Immun*. 1983;39:676-85.
- Klaenhammer TR. Bacteriocins of lactic acid bacteria. *Biochimie*. 1988;70:337-49.
- Gillor O, Giladi I, Riley MA. Persistence of colicinogenic *Escherichia coli* in the mouse gastrointestinal tract. *BMC Microbiol*. 2009;9:165.
- Hillman JD, Dzuback AL, Andrews SW. Colonization of the human oral cavity by a *Streptococcus mutans* mutant producing increased bacteriocin. *J Dent Res*. 1987;66:1092-4.
- Jonkers D, Stockbrügger R. Probiotics and inflammatory bowel disease. *J R Soc Med*. 2003;96:167-71.

29. Yan F, Polk DB. Probiotic bacterium prevents cytokine-induced apoptosis in intestinal epithelial cells. *J Biol Chem.* 2002;277:50959-65.
30. Veckman V, Miettinen M, Pirhonen J, Sirén J, Matikainen S, Julkunen I. *Streptococcus pyogenes* and *Lactobacillus rhamnosus* differentially induce maturation and production of Th1-type cytokines and chemokines in human monocyte-derived dendritic cells. *J Leukoc Biol.* 2004;75:764-71.
31. Smits HH, Engering A, van der Kleij D, de Jong EC, Schipper K, van Capel T, et al. Selective probiotic bacteria induce IL-10-producing regulatory T cells in vitro by modulating dendritic cell function. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;115:1260-7.
32. Burger-van Paassen N, Vincent A, Puiman PJ, van der Sluis M, Bouma J, Boehm G, et al. The regulation of intestinal mucin MUC2 expression by short-chain fatty acids: implications for epithelial protection. *Biochem J.* 2009;420:211-9.
33. Suez J, Zmora N, Segal E, Elinav E. The pros, cons, and many unknowns of probiotics. *Nat Med.* 2019;25:716-29.
34. Gao R, Zhang X, Huang L, Shen R, Qin H. Gut microbiota alteration after long-term consumption of probiotics in the elderly. *Probiotics Antimicrob Proteins.* 2019;11:655-66.
35. Grazul H, Kanda LL, Gondek D. Impact of probiotic supplements on microbiome diversity following antibiotic treatment of mice. *Gut Microbes.* 2016;7:101-14.
36. Preidis GA, Weizman AV, Kashyap PC, Morgan RL. AGA technical review on the role of probiotics in the management of gastrointestinal disorders. *Gastroenterology.* 2020;159:708-38.e4.
37. Su GL, Ko CW, Bercik P, Falck-Ytter Y, Sultan S, Weizman AV, et al. AGA clinical practice guidelines on the role of probiotics in the management of gastrointestinal disorders. *Gastroenterology.* 2020;159:697-705.
38. Szajewska H, Guarino A, Hojsak I, Indrio F, Kolacek S, Orel R, et al. Use of probiotics for the management of acute gastroenteritis in children: an update. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2020;71:261-9.
39. Szajewska H, Canani RB, Guarino A, Hojsak I, Indrio F, Kolacek S, et al. Probiotics for the prevention of antibiotic-associated diarrhea in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2016;62:495-506.
40. Hojsak I, Szajewska H, Canani RB, Guarino A, Indrio F, Kolacek S, et al. Probiotics for the prevention of nosocomial diarrhea in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018;66:3-9.
41. van den Akker CHP, van Goudoever JB, Shamir R, Domellöf M, Embleton ND, Hojsak I, et al. Probiotics and preterm infants: a position paper by the European society for paediatric gastroenterology hepatology and nutrition committee on nutrition and the European society for paediatric gastroenterology hepatology and nutrition working group for probiotics and prebiotics. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2020;70:664-80.
42. Szajewska H, Canani RB, Guarino A, Hojsak I, Indrio F, Mihatsch WA, et al. Probiotics for the management of pediatric gastrointestinal disorders: position paper of the ESPGHAN special interest group on gut microbiota and modifications. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2023;76:232-47.
43. Indrio F, Gutiérrez-Castrellón P, Vandenplas Y, Cagri Dinleyici E, Franchavilla R, Mantovani MP, et al. Health effects of infant formula supplemented with probiotics or synbiotics in infants and toddlers: systematic review with network meta-analysis. *Nutrients.* 2022;14:5175.
44. Su GL, Ko CW, Bercik P, Falck-Ytter Y, Sultan S, Weizman AV, et al. AGA clinical practice guidelines on the role of probiotics in the management of gastrointestinal disorders. *Gastroenterology.* 2020;159:697-705.
45. Schnadower D, Tarr PI, Casper TC, Gorelick MH, Dean JM, O'Connell KJ, et al. *Lactobacillus rhamnosus* GG versus placebo for acute gastroenteritis in children. *N Engl J Med.* 2018;379:2002-14.
46. Freedman SB, Williamson-Urquhart S, Farion KJ, Gouin S, Willan AR, Poonai N, et al. Multicenter trial of a combination probiotic for children with gastroenteritis. *N Engl J Med.* 2018;379:2015-26.
47. Collinson S, Deans A, Padua-Zamora A, Gregorio GV, Li C, Dans LF, Allen SJ. Probiotics for treating acute infectious diarrhoea. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;(12):CD003048.
48. Schnadower D, Tarr PI, Casper TC, Gorelick MH, Dean MJ, O'Connell KJ, et al. Randomised controlled trial of *Lactobacillus rhamnosus* (LGG) versus placebo in children presenting to the emergency department with acute gastroenteritis: the PECARN probiotic study protocol. *BMJ Open.* 2017;7:e018115.
49. Basu S, Paul DK, Ganguly S, Chatterjee M, Chandra PK. Efficacy of high-dose *Lactobacillus rhamnosus* GG in controlling acute watery diarrhea in Indian children: a randomized controlled trial. *J Clin Gastroenterol.* 2009;43:208-13.
50. Basu S, Chatterjee M, Ganguly S, Chandra PK. Efficacy of *Lactobacillus rhamnosus* GG in acute watery diarrhoea of Indian children: a randomised controlled trial. *J Paediatr Child Health.* 2007;43:837-42.
51. Canani RB, Cirillo P, Terrin G, Cesaro L, Spagnuolo MI, De Vincenzo A, et al. Probiotics for treatment of acute diarrhoea in children: randomised clinical trial of five different preparations. *BMJ.* 2007;335:340.
52. Costa-Ribeiro H, Ribeiro TC, Mattos AP, Valois SS, Neri DA, Almeida P, et al. Limitations of probiotic therapy in acute, severe dehydrating diarrhea. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2003;36:112-5.
53. Czerwionka-Szaflarska M, Murawska S, Swinowicz G. Evaluation of influence of oral treatment with probiotic and/or oral rehydration solution on course of acute diarrhoea in children. *Przegl Gastroenterol.* 2009;4:166-72.
54. Guandalini S, Pensabene L, Zikri MA, Dias JA, Casali LG, Hoekstra H, et al. *Lactobacillus GG* administered in oral rehydration solution to children with acute diarrhea: a multicenter European trial. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2000;30:54-60.
55. Guarino A, Canani RB, Spagnuolo MI, Albano F, Di Benedetto L. Oral bacterial therapy reduces the duration of symptoms and of viral excretion in children with mild diarrhea. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1997;25:516-9.
56. Isolaari E, Kaila M, Mykkänen H, Ling WH, Salminen S. Oral bacteriotherapy for viral gastroenteritis. *Dig Dis Sci.* 1994;39:2595-600.
57. Jasinski CTM, Tanzi MN, Schelotto F, Varela G, Zanetta E, Acuña A, et al. Efficacy of *Lactobacillus GG* in oral rehydration solution. *Pediatrics.* 2002;110:231-43.
58. Misra S, Sabui TK, Pal NK. A randomized controlled trial to evaluate the efficacy of *Lactobacillus GG* in infantile diarrhea. *J Pediatr.* 2009;155:129-32.
59. Nixon AF, Cunningham SJ, Cohen HW, Crain EF. The effect of *Lactobacillus GG* on acute diarrheal illness in the pediatric emergency department. *Pediatr Emerg Care.* 2012;28:1048-51.
60. Pant AR, Graham SM, Allen SJ, Harikul S, Sabchareon A, Cuevas L, et al. *Lactobacillus GG* and acute diarrhoea in young children in the tropics. *J Trop Pediatr.* 1996;42:162-5.
61. Raza S, Graham SM, Allen SJ, Sultana S, Cuevas L, Hart CA. *Lactobacillus GG* promotes recovery from acute nonbloody diarrhea in Pakistan. *Pediatr Infect Dis J.* 1995;14:107-11.
62. Ritchie BK, Brewster DR, Tran CD, Davidson GP, McNeil Y, Butler RN. Efficacy of *Lactobacillus GG* in aboriginal children with acute diarrhoeal disease: a randomised clinical trial. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010;50:619-24.
63. Shornikova AV, Isolaari E, Burkanova L, Lukovnikova S, Vesikari T. A trial in the Karelian Republic of oral rehydration and *Lactobacillus GG* for treatment of acute diarrhoea. *Acta Paediatr.* 1997;86:460-5.
64. Sindhu KN, Sowmyanarayanan TV, Paul A, Babji S, Ajampur SS, Priyadarshini S, et al. Immune response and intestinal permeability in children with acute gastroenteritis treated with *Lactobacillus rhamnosus* GG: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Infect Dis.* 2014;58:1107-15.
65. Aggarwal S, Upadhyay A, Shah D, Teotia N, Agarwal A, Jaiswal V. *Lactobacillus GG* for treatment of acute childhood diarrhoea: an open labelled, randomized controlled trial. *Indian J Med Res.* 2014;139:379-85.
66. Salazar-Lindo E, Miranda-Langschwager P, Campos-Sánchez M, Chea-Woo E, Sack RB. *Lactobacillus casei* strain GG in the treatment of infants with acute watery diarrhea: a randomized, double-blind, placebo controlled clinical trial. *BMC Pediatr.* 2004;4:18.
67. Li Z, Zhu G, Li C, Lai H, Liu X, Zhang L. Which probiotic is the most effective for treating acute diarrhea in children? A Bayesian network meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutrients.* 2021;13:4319.
68. Vaghela P, Langade RA. Analysis of impact of oral rehydration solution with zinc and probiotic supplements in curing acute diarrhoea. *Int J Res Pharm Sci.* 2020;11:4054-60.
69. Mourey F, Sureja V, Kheni D, Shah P, Parikh D, Upadhyay U, et al. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of *Saccharomyces boulardii* in infants and children with acute diarrhea. *Pediatr Infect Dis J.* 2020;39:e347-51.
70. Vidjeadevan D, Vinoth S, Ramesh S. Role of *Saccharomyces boulardii* and *Bacillus clausii* in reducing the duration of diarrhea: a three-armed randomised controlled trial. *Int J Contemp Pediatr.* 2018;5:1811-4.
71. Javed A, Manzoor S, Wamiq S. Effect of oral *Saccharomyces boulardii* supplementation on the duration of acute watery diarrhea in children. *Pak J Med Health Sci.* 2018;12:212-4.
72. Bhat S, Shreekrishna GN, Savio CD. Efficacy of probiotics in acute diarrhoea in children. *Int J Contemp Pediatr.* 2018;5:1646-50.
73. Sirsat GM, Sankpal DM. Role of *Saccharomyces boulardii* in management of acute diarrhoea of children: a randomized controlled trial. *MedPulse Int J Pediatr.* 2017;4:68-72.
74. Burki MFK, Jabeen F. Efficacy of *Saccharomyces boulardii* in children with acute diarrhea. *Med Forum Mon.* 2017;28:112-6.
75. Sharif MR, Kashani HH, Ardakan AT, Kheirkhah D, Tabatabaei F, Sharif A. The effect of a yeast probiotic on acute diarrhea in children. *Probiotics Antimicrob Proteins.* 2016;8:211-4.
76. Dash DK, Dash M, Mohanty MD, Acharya N. Efficacy of probiotic *Saccharomyces boulardii* as an adjuvant therapy in acute childhood diarrhea. *J Nepal Paediatr Soc.* 2016;36:250-5.
77. Das S, Gupta PK, Das RR. Efficacy and safety of *Saccharomyces boulardii* in acute rotavirus diarrhea: double-blind randomized controlled trial from a developing country. *J Trop Pediatr.* 2016;62:464-70.
78. Dinleyici EC, Kara A, Daligic N, Kurugol Z, Arica V, Metin O, et al. *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 reduces the duration of diarrhea, length of emergency care and hospital stay in children with acute diarrhea. *Benef Microbes.* 2015;6:415-21.
79. Azim K, Sheikh TS, Khan SN. Efficacy of probiotics (*Saccharomyces boulardii*) in acute watery diarrhea in children. *J Rawalpindi Med Coll.* 2014;18:213-5.
80. Burande M. Comparison of efficacy of *Saccharomyces boulardii* strain in the treatment of acute diarrhea in children: a prospective, single-blind, randomized controlled clinical trial. *J Pharmacol Pharmacother.* 2013;4:205-8.

81. Riaz M, Alam S, Malik A, Ali SM. Efficacy and safety of *Saccharomyces boulardii* in acute childhood diarrhea: a double-blind randomised controlled trial. *Indian J Pediatr.* 2012;79:478-82.
82. Khan A, Javed T, Chishti AL. Clinical efficacy of use of probiotic *Saccharomyces boulardii* in children with acute watery diarrhea. *Pak Paediatr J.* 2012;36:122-7.
83. Erdogan O, Tanyeri B, Torun E, Gonullu E, Arslan H, Erenberk U, et al. Comparison of the efficacy of two different probiotics in rotavirus gastroenteritis in children. *J Trop Med.* 2012;2012:787240.
84. Dalgic N, Sancar M, Bayraktar B, Pulu M, Hasim O. Probiotic, zinc and lactose-free formula in children with rotavirus diarrhea: are they effective? *Pediatr Int.* 2011;53:677-82.
85. Correa NB, Penna FJ, Lima FM, Nicoli JR, Filho LA. Treatment of acute diarrhea with *Saccharomyces boulardii* in infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2011;53:497-501.
86. Grandy G, Medina M, Soria R, Teran CG, Araya M. Probiotics in the treatment of acute rotavirus diarrhoea: a randomized, double-blind, controlled trial using two different probiotic preparations in Bolivian children. *BMC Infect Dis.* 2010;10:253.
87. Villarruel G, Rubio DM, Lopez F, Cintion J, Gurevich R, Romero G, et al. *Saccharomyces boulardii* in acute childhood diarrhoea: a randomized, placebo-controlled study. *Acta Paediatr.* 2007;96:538-41.
88. Ozkan TB, Sahin E, Erdemir G, Budak F. Effect of *Saccharomyces boulardii* in children with acute gastroenteritis and its relationship to the immune response. *J Int Med Res.* 2007;35:201-12.
89. Canani RB, Cirillo P, Terrin G. Probiotics for treatment of acute diarrhoea in children: randomised clinical trial of five different preparations. *BMJ.* 2007;335:340.
90. Billio AG, Memon MA, Khaskheli SA. Role of a probiotic (*Saccharomyces boulardii*) in management and prevention of diarrhoea. *World J Gastroenterol.* 2006;12:4557-60.
91. Kurugöl Z, Koturoğlu G. Effects of *Saccharomyces boulardii* in children with acute diarrhoea. *Acta Paediatr.* 2005;94:44-7.
92. Hafeez A, Tariq P, Ali S, Kundi ZU, Khan A, Hassan M. The efficacy of *Saccharomyces boulardii* in the treatment of acute watery diarrhea in children: a multicentre randomized controlled trial. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2002;12:432-4.
93. Urganci N, Polat T, Uysalol M, Cetinkaya F. Evaluation of the efficacy of *Saccharomyces boulardii* in children with acute diarrhoea. *Arch Gastroenterol Hepatol.* 2001;20:81-3.
94. Hernández CL, Pineda EE, Jiménez MIR, Lucena MS. Clinical therapeutic effect of *Saccharomyces boulardii* on children with acute diarrhea. *Rev Enferm Infect Pediatr.* 1998;11:87-9.
95. Cetina-Sauri G, Sierra Basto G. Evaluation of *Saccharomyces boulardii* for the treatment of acute diarrhea in pediatric patients. *Ann Pediatr (Paris).* 1994;41:397-400.
96. Szymbański H, Szajewska H. Lack of efficacy of *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 for the treatment of acute gastroenteritis: a randomized controlled trial. *Pediatr Infect Dis J.* 2019;38:e237-42.
97. Maragkoudaki M, Chouliaras G, Moutafi A, Thomas A, Orfanakou A, Papadopoulou A. Efficacy of an oral rehydration solution enriched with *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 and zinc in the management of acute diarrhoea in infants: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Nutrients.* 2018;10:1189.
98. Pernica JM, Steenhoff AP, Mokomane M, Moorad B, Lechilli K, Smieja M, et al. Rapid enteric testing to permit targeted antimicrobial therapy, with and without *Lactobacillus reuteri* probiotics, for paediatric acute diarrhoeal disease in Botswana: a pilot, randomized, factorial, controlled trial. *PLoS One.* 2017;12:e0185177.
99. Dinleyici EC, Dalgic N, Guven S, Metin O, Yasa O, Kurugöl Z, et al. *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 shortens acute infectious diarrhea in a pediatric outpatient setting. *J Pediatr (Rio J).* 2015;91:392-6.
100. Dinleyici EC; PROBAGE Study Group; Vandenplas Y. *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 effectively reduces the duration of acute diarrhoea in hospitalized children. *Acta Paediatr.* 2014;103:e300-5.
101. Francavilla R, Lionetti E, Castellaneta S, Ciruzzi F, Indrio F, Masciale A, et al. Randomised clinical trial: *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 vs. placebo in children with acute diarrhoea — a double-blind study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012;36:363-9.
102. Shornikova AV, Casas IA, Isolauri E, Mykkänen H, Vesikari T. *Lactobacillus reuteri* as a therapeutic agent in acute diarrhea in young children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1997;24:399-404.
103. Sudha MR, Bhonagiri S, Kumar MA. Efficacy of *Bacillus clausii* strain UBBC-07 in the treatment of patients suffering from acute diarrhoea. *Benef Microbes.* 2013;4:211-6.
104. Bhat S, Shreekrishna S, Savio CD. Efficacy of probiotics in acute diarrhoea in children. *Int J Contemp Pediatr.* 2018;5:1646-50.
105. Canani RB, Cirillo P, Terrin G, Cesarano L, Spagnuolo MI, De Vincenzo A, et al. Probiotics for treatment of acute diarrhoea in children: randomised clinical trial of five different preparations. *BMJ.* 2007;335:340.
106. Hamid F, Quail MM, Rahman A, Hussain T, Islam TMT. Clinical efficacy of *Bacillus clausii* probiotic in the management of acute diarrhoea in children. *Chattogram Maa-O-Shishu Hosp Med Coll J.* 2019;18:14-7.
107. Lahiri KR, De Castro JA, Kesavelu D, Chaijiraruch N, Chongsrisawat V, Jog PP, et al. Recommendations for the adjuvant use of the poly-antibiotic-resistant probiotic *Bacillus clausii* (O/C, SIN, N/R, T) in acute, chronic, and antibiotic-associated diarrhoea in children: consensus from Asian experts. *Trop Dis Travel Med Vaccines.* 2020;6:21.
108. Lahiri K, Jadhav K, Gahlotw P, Najmuddin F. *Bacillus clausii* as an adjuvant therapy in acute childhood diarrhoea. *IOSR J Dent Med Sci.* 2015;14:74-6.
109. Maugo BM. Effectiveness of *Bacillus clausii* in reducing duration of illness in acute diarrhoea in children 6–59 months of age admitted with severe dehydration. *Univ Nairobi;* 2012. Disponible en: <https://erepository.uonbi.ac.ke/handle/11295/8325>.
110. Sudha MR, Jayanthi N, Pandey DC, Verma AK. *Bacillus clausii* UBBC-07 reduces severity of diarrhoea in children under 5 years of age: a double blind placebo controlled study. *Benef Microbes.* 2019;10:149-54.
111. Ianiro G, Rizzatti G, Plomer M, Lopetusso L, Scaldaferrri F, Franceschi F, Cammarota G, Gasbarrini A. *Bacillus clausii* for the treatment of acute diarrhea in children: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutrients.* 2018 Aug 12;10(8):1074.
112. Vidjeadevan D, Vinoth S, Ramesh S. Role of *Saccharomyces boulardii* and *Bacillus clausii* in reducing the duration of diarrhea: a three-armed randomised controlled trial. *Int J Contemp Pediatr.* 2018;5:1811-4.
113. El-Soud NH, Said RN, Mosallam DS, Barakat NAM, Sabry MA. *Bifidobacterium lactis* in treatment of children with acute diarrhea: a randomized double blind controlled trial. *Open Access Maced J Med Sci.* 2015;3:403-7.
114. Erdogan O, Tanyeri B, Torun E, Gonullu E, Arslan H, Erenberk U, et al. Comparison of the efficacy of two different probiotics in rotavirus gastroenteritis in children. *J Trop Med.* 2012;2012:787240.
115. Tran TTH, Nguyen NMC, Le NTH, The HC, Voong VP, Nguyen TTN, et al. Double-blind, randomized, placebo-controlled trial of *Lactobacillus acidophilus* for the treatment of acute watery diarrhea in Vietnamese children. *Pediatr Infect Dis J.* 2018;37:35-42.
116. Liévin-Le Moal V, Sarrazin-Davila LE, Servin AL. Randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial to evaluate the antisecretory activity of *Lactobacillus acidophilus* strain LB against nonrotavirus diarrhea. *Pediatrics.* 2007;120:e795-803.
117. Bartlett JG. Clinical practice. Antibiotic-associated diarrhea. *N Engl J Med.* 2002;346:334-9.
118. Zheng Y, Wu Q, Fang F, Chen J, Shang Y, Fu Z, et al. Expert consensus on diagnosis, treatment and prevention of antibiotic-associated diarrhea in children. *Chin J Appl Clin Pediatr.* 2021;36:424-30.
119. McFarland LV. Antibiotic-associated diarrhea: epidemiology, trends and treatment. *Future Microbiol.* 2008;3:563-78.
120. Hayes SR, Vargas AJ. Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea. *Explore (NY).* 2016;12:463-6.
121. McFarland LV, Ozen M, Dinleyici EC, Goh S. Comparison of pediatric and adult antibiotic-associated diarrhea and *Clostridium difficile* infections. *World J Gastroenterol.* 2016;22:3078-104.
122. Johnston BC, Supina AL, Vohra S. Probiotics for pediatric antibiotic-associated diarrhea: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *CMAJ.* 2006;175:377-83.
123. Szajewska H, Ruszczynski M, Radzikowski A. Probiotics in the prevention of antibiotic-associated diarrhea in children: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Pediatr.* 2006;149:367-72.
124. Johnston BC, Goldenberg JZ, Vandvik PO, Sun X, Guyatt GH. Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;(11):CD004827.
125. Szajewska H, Kolodziej M. Systematic review with meta-analysis: *Saccharomyces boulardii* in the prevention of antibiotic-associated diarrhea. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015;42:793-801.
126. Szajewska H, Kolodziej M. Systematic review with meta-analysis: *Lactobacillus rhamnosus* GG in the prevention of antibiotic-associated diarrhea in children and adults. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015;42:1149-57.
127. Goldenberg JZ, Lythyn L, Steurich J, Parkin P, Mahant S, Johnston BC. Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(12):CD004827.
128. Szajewska H, Canani RB, Guarino A, Hojsak I, Indrio F, Kolacek S, et al. Probiotics for the prevention of antibiotic-associated diarrhea in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2016;62:495-506.
129. Xu H, Jiang R, Sheng H. Meta-analysis of the effects of *Bifidobacterium* preparations for the prevention and treatment of pediatric antibiotic-associated diarrhea in China. *Complement Ther Med.* 2017;33:105-13.
130. Guo Q, Goldenberg JZ, Humphrey C, El Dib R, Johnston BC. Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;4:CD004827.
131. Storr M, Stengel A. Systematic review: clinical evidence of probiotics in the prevention of antibiotic-associated diarrhea. *MMW Fortschr Med.* 2021;163:19-26.
132. Guo Q, Goldenberg JZ, Humphrey C, El Dib R, Johnston BC. Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;(4):CD004827.

133. Arvola T, Laiho K, Torkkeli S, Mykkänen H, Salminen S, Maunula L, et al. Prophylactic *Lactobacillus GG* reduces antibiotic-associated diarrhea in children with respiratory infections: a randomized study. *Pediatrics*. 1999;104:e64.
134. Esposito C, Roberti A, Turrà F, Cerulo M, Severino G, Settimi A, et al. Frequency of antibiotic-associated diarrhea and related complications in pediatric patients who underwent hypospadias repair: a comparative study using probiotics vs placebo. *Probiotics Antimicrob Proteins*. 2018;10:323-8.
135. King SN, Chung AM, Vidal R. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial to assess the efficacy of *Lactobacillus GG* in the prevention of antibiotic-associated diarrhea in the pediatric intensive care unit. *Pharmacotherapy*. 2010;30:457-8.
136. Szajewska H, Albrecht P, Topczewska-Cabanek A. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial: effect of *Lactobacillus GG* supplementation on *Helicobacter pylori* eradication rates and side effects during treatment in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2009;48:431-6.
137. Vanderhoof JA, Whitney DB, Antonson DL. *Lactobacillus GG* in the prevention of antibiotic-associated diarrhea in children. *J Pediatr*. 1999;135:564-8.
138. Wan CM, Yu H, Liu G, Xu HM, Mao ZQ, Xu Y, et al. Multicenter randomized controlled study of *Saccharomyces boulardii* in the prevention of antibiotic-associated diarrhea in infants and young children. *Zhonghua Er Ke Za Zhi*. 2017;55:349-54.
139. Shan LS, Hou P, Wang ZJ, Liu FR, Chen N, Shu LH, et al. Prevention and treatment of diarrhea with *Saccharomyces boulardii* in children with acute lower respiratory tract infections. *Benef Microbes*. 2013;4:329-34.
140. Kotowska M, Albrecht P, Szajewska H. *Saccharomyces boulardii* in the prevention of antibiotic-associated diarrhea in children: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;21:583-90.
141. Erdeve O, Tiras U, Dallar Y. The probiotic effect of *Saccharomyces boulardii* in a pediatric age group. *J Trop Pediatr*. 2004;50:234-6.
142. Szajewska H, Horvath A, Kolodziej M. Systematic review with meta-analysis: *Saccharomyces boulardii* supplementation and eradication of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;41:1237-45.
143. Cindoruk M, Erkan G, Karakan T, Dursun A, Unal S. Efficacy and safety of *Saccharomyces boulardii* in the 14-day triple anti-*Helicobacter pylori* therapy: a prospective randomized placebo-controlled double-blind study. *Helicobacter*. 2007;12:309-16.
144. Cremonini F, di Caro S, Covino M. Effect of different probiotic preparations on anti-*Helicobacter pylori* therapy-related side effects: a parallel group, triple-blind, placebo-controlled study. *Am J Gastroenterol*. 2002;97:2744-9.
145. Duman DG, Bor S, Ozutemiz O. Efficacy and safety of *Saccharomyces boulardii* in prevention of antibiotic-associated diarrhea due to *Helicobacter pylori* eradication. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2005;17:1357-61.
146. Hurduc V, Plesca D, Dragomir D, Sajin M, Vandenplas Y. A randomized, open trial evaluating the effect of *Saccharomyces boulardii* on the eradication rate of *Helicobacter pylori* infection in children. *Acta Paediatr*. 2009;98:127-31.
147. Song MJ, Park DI, Park JH, Kim HJ, Cho YK, Sohn CI, et al. The effect of probiotics and mucoprotective agents on IBP-based triple therapy for eradication of *Helicobacter pylori*. *Helicobacter*. 2010;15:206-13.
148. Zhao HM, Ou-Yang HJ, Duan BP, Xu B, Chen ZY, Tang J, et al. Clinical effect of triple therapy combined with *Saccharomyces boulardii* in the treatment of *Helicobacter pylori* infection in children. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*. 2014;16:230-3.
149. Zojaji H, Ghobakhloo M, Rajabalinia H, Ataei E, Jahani Sherafat S, Moghimi-Dehkordi B, et al. The efficacy and safety of adding the probiotic *Saccharomyces boulardii* to standard triple therapy for eradication of *Helicobacter pylori*: a randomized controlled trial. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench*. 2013;6(Suppl 1):S99-104.
150. Kyriakos N, Papamichael K, Roussos A, Theodoropoulos I, Karakoidas C, Smyrnidis A, et al. A lyophilized form of *Saccharomyces boulardii* enhances the *Helicobacter pylori* eradication rates of omeprazole-triple therapy in patients with peptic ulcer disease or functional dyspepsia. *Hosp Chron*. 2013;8:1-7.
151. Chu Y, Zhu H, Zhou Y, Lv L, Hu J. Intervention study on *Saccharomyces boulardii* with proton pump inhibitor-based triple therapy for *Helicobacter pylori* related peptic ulcer. *Afr J Pharm Pharmacol*. 2012;6:2900-4.
152. Gao C, Xie R, Ma T, Wu S. Therapeutic effect of *Saccharomyces boulardii* combined with standard triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Chin J Gastroenterol*. 2012;17:555-7.
153. Lee JY, Choi SP, Park JH, Shin JW, Joo YH. The effect of *Saccharomyces boulardii* as an adjuvant to the 14-day triple therapy for eradication of *Helicobacter pylori*. *J Gastroenterol Hepatol*. 2011;26(Suppl 5):257.
154. Zhang Y, Li J. The effect of *Saccharomyces boulardii* on triple therapy for *Helicobacter pylori* infection in children. *J Clin Pediatr*. 2012;30:928-31.
155. Zhang H. Analysis of the therapeutic effect of combination therapy with *Saccharomyces boulardii* on *Helicobacter pylori* infection in children. *Chin Minkang Med*. 2013;25:38-40.
156. Zhou F, Li XQ. Study on the efficacy of combined triple therapy with *Saccharomyces boulardii* in eradicating *Helicobacter pylori* infection in children. *J China Mod Doctor*. 2015;13:71-3.
157. Bin Z, Ya-Zheng X, Zhao-Hui D, Bo C, Li-Rong J, Vandenplas Y. The efficacy of *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 in addition to standard *Helicobacter pylori* eradication treatment in children. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*. 2015;18:17-22.
158. Chen LZ. Study on drug treatment plans for *Helicobacter pylori* infection in children. *Chin J Integr Trad Chin West Med Digestion*. 2015;23:865-7.
159. Wang HT, Kang LM, Zhao Q. Observation of the efficacy of microecological adjuvant therapy in 107 children with *Helicobacter pylori* infection. *Chin J Med Clin Sci*. 2017;17:1476-8.
160. Xiang M, Du M, Deng XZ, Shang LH. Clinical value of triple therapy combined with *Saccharomyces boulardii* in the treatment of *Helicobacter pylori* infection in children. *Pract Hosp Clin J*. 2017;14:98-101.
161. Dong N, Xu W, Zhu DR, Sheng WS. The efficacy of triple therapy combined with probiotics in the treatment of *Helicobacter pylori* infection in children. *Jiangsu Med J*. 2018;44:1287-9.
162. He J, Wang W, Gao CY. The treatment of *Helicobacter pylori* infection in children with the combination of bladder's yeast powder and triple therapy. *Chin J Microbiol*. 2019;31:171-3.
163. Zhu J, Hu C, Lu M, Wang X, Liu Y, Luo Y, et al. Efficacy analysis of probiotic combined with standard treatment regimen for eradicating *Helicobacter pylori* in children. *Chin J Pract Pediatr Clin*. 2019;19:1454-7.
164. Xiao Q, Shao Z. Observation on the effect of *Saccharomyces boulardii* assisted eradication of *Helicobacter pylori*. *Med Forum*. 2021;25:2861-3.
165. Zhang J, Wang Y, Li X, Zhang Y. Effect of adding *Saccharomyces boulardii* powder combined with triple therapy in the treatment of *Helicobacter pylori* infection in children at different stages. *Henan Med Res*. 2021;30:3670-3.
166. Mishra V, Dash D, Panda AK, Pathak SK. Efficacy of *Lactobacillus* spp. supplementation in *Helicobacter pylori* eradication: a systematic meta-analysis of randomized controlled trials with trial sequential analysis. *Helicobacter*. 2024 Nov-Dec;29(6):e70006
167. Lucassen PL, Assendelft WJ, van Eijk JT, Gubbels JW, Douwes AC, van Geldrop WJ. Systematic review of the occurrence of infantile colic in the community. *Arch Dis Child*. 2001;84:398-403.
168. Savino F, Castagno E, Brette R, Brondello C, Palumeri E, Oggero R. A prospective 10-year study on children who had severe infantile colic. *Acta Paediatr Suppl*. 2005;94:129-32.
169. Sung V, D'Amico F, Cabana MD, Chau K, Koren G, Savino F, et al. *Lactobacillus reuteri* to treat infant colic: a meta-analysis. *Pediatrics*. 2018;141:e20171811.
170. Savino F, Pelle E, Palumeri E, Oggero R, Miniero R. *Lactobacillus reuteri* ATCC 55730 versus simethicone in the treatment of infantile colic: a prospective randomized study. *Pediatrics*. 2007;119:e124-30.
171. Savino F, Cordisco L, Tarasco V, Palumeri E, Calabrese R, Oggero R, et al. *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 in infantile colic: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pediatrics*. 2010;126:e526-33.
172. Szajewska H, Gyrzuk E, Horvath A. *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 for the management of infantile colic in breastfed infants: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Pediatr*. 2013;162:257-62.
173. Roos S, Dickved J, Tarasco V, Locatelli E, Ricceri F, Grandin U, et al. 454 pyrosequencing analysis on faecal samples from a randomized double-blind placebo-controlled trial of colicky infants treated with *Lactobacillus reuteri* DSM 17938. *PLoS One*. 2013;8:e56710.
174. Garofoli F, Civardi E, Indrio F, Mazzucchelli I, Angelini M, Tinelli C, et al. Early administration of *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 controls regurgitation episodes in full-term breastfed infants. *Int J Food Sci Nutr*. 2014;65:646-8.
175. Sung V, Hiscock H, Tang ML, Mensah FK, Nation ML, Satzke C, et al. Treating infant colic with the probiotic *Lactobacillus reuteri*: double blind, placebo controlled randomised trial. *BMJ*. 2014;348:g2107.
176. Chau K, Lau E, Greenberg S, Jacobson S, Yazdani-Brojeni P, Verma N, et al. Probiotics for infantile colic: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial investigating *Lactobacillus reuteri* DSM 17938. *J Pediatr*. 2015;166:74-8.
177. Mi GL, Zhao L, Qiao DD, Kang WQ, Tang MQ, Xu JK. Effectiveness of *Lactobacillus reuteri* in infantile colic and colic-induced maternal depression: a prospective single blind randomized trial. *Antonie Van Leeuwenhoek*. 2015;107:1547-53.
178. Savino F, Garro M, Montanari P, Galliano I, Bergallo M. Crying time and ROR $\gamma$ /FOXP3 expression in *Lactobacillus reuteri* DSM17938-treated infants with colic: a randomized trial. *J Pediatr*. 2018;192:171-7.
179. Fotheree NY, Liu Y, Taylor CM, Hoang TK, Cai C, Rahbar MH, et al. *Lactobacillus reuteri* for infants with colic: a double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. *J Pediatr*. 2017;191:170-8.
180. Nocerino R, De Filippis F, Cecere G, Marino A, Micillo M, Di Scala C, et al. Therapeutic efficacy of *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BB-12 in infant colic: a randomised, double blind, placebo-controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020;51:110-20.
181. Chen K, Zhang G, Xie H, You L, Li H, Zhang Y, et al. Efficacy of *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BB-12 on infant colic: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Benef Microbes*. 2021;12:531-40.
182. Baldassarre ME, Di Mauro A, Mastromarino P, Fanelli M, Martinelli D, Urbano F, et al. Administration of a multistrain probiotic product to women in the perinatal period and effects on neonatal gastrointestinal functional symptoms: a randomized clinical trial. *Nutrients*. 2016;8:677.

183. Indrio F, Riezzo G, Raimondo F, Bisceglia M, Cavallo L, Francavilla R. Effects of probiotics on feeding tolerance, bowel habits, and gastrointestinal motility in preterm newborns. *J Pediatr.* 2008;152:801-6.
184. Indrio F, Di Mauro A, Riezzo G, Civardi E, Intini C, Corvaglia L, et al. Prophylactic use of a probiotic in the prevention of colic, regurgitation, and functional constipation: a randomized clinical trial. *JAMA Pediatr.* 2014;168:228-33.
185. Kukkonen K, Savilahti E, Haahrtela T, Juntunen-Backman K, Korpeala R, Poussa T, et al. Long-term safety and impact on infection rates of postnatal probiotic or prebiotic treatment: randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pediatrics.* 2008;122:8-12.
186. Pärty A, Luoto R, Kalliomäki M, Salminen S, Isolauri E. Effects of early prebiotic and probiotic supplementation on development of gut microbiota and fussing and crying in preterm infants: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Pediatr.* 2013;163:1272-7.
187. Vlieger A, Robroch A, van Buuren S, Kiers J, Rijkers G, Benninga M, et al. Tolerance and safety of *Lactobacillus paracasei* ssp. *paracasei* with *Bifidobacterium animalis* ssp. *lactis* in a prebiotic-containing infant formula: a randomised controlled trial. *Br J Nutr.* 2009;102:869-75.
188. Rosen R, Vandenplas Y, Singendonk M, Cabana M, DiLorenzo C, Gotttrand F, et al. Pediatric gastroesophageal reflux clinical practice guidelines: joint recommendations of NASPGHAN and ESPGHAN. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018;66:516-54.
189. Davies L, Burman-Roy S, Murphy SM. Gastro-oesophageal reflux disease in children and young people: recognition, diagnosis and management. *BMJ.* 2015;350:h7703.
190. Benninga MA, Faure C, Hyman PE, Roberts IS, Schechter NL, Nurko S. Childhood functional gastrointestinal disorders: neonate/toddler. *Gastroenterology.* 2016;150:1443-55.
191. Bermúdez-Brito M, Plaza-Díaz J, Muñoz-Quezada S, Gómez-Llorente C, Gil A. Probiotic mechanisms of action. *Ann Nutr Metab.* 2012;61:160-74.
192. Indrio F, Riezzo G, Raimondi F, Bisceglia M, Filannino A, Cavallo L, et al. *Lactobacillus reuteri* accelerates gastric emptying and improves regurgitation in infants. *Eur J Clin Invest.* 2011;41:417-22.
193. Indrio F, Riezzo G, Giordano P, Ficarella M, Miolla MP, Martini S, et al. Effect of a partially hydrolysed whey infant formula supplemented with starch and *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 on regurgitation and gastric motility. *Nutrients.* 2017;9:1181.
194. Robin SG, Keller C, Zwiener R, Hyman PE, Nurko S, Saps M, et al. Prevalence of pediatric functional gastrointestinal disorders utilizing the Rome IV criteria. *J Pediatr.* 2018;195:134-9.
195. Hyams JS, Di Lorenzo C, Saps M, Shulman RJ, Staiano A, van Tilburg M. Childhood functional gastrointestinal disorders: child/adolescent. *Gastroenterology.* 2016;150:1456-68.
196. Romano C, Ferrau V, Cavataio F, Iacono G, Spina M, Lionetti E, et al. *Lactobacillus reuteri* in children with functional abdominal pain (FAP). *J Paediatr Child Health.* 2010;50:E68-71.
197. Eftekhari K, Vahedi Z, Aghdam MK, Diaz DN. Randomized double-blind placebo-controlled trial of *Lactobacillus reuteri* for chronic functional abdominal pain in children. *Iran J Pediatr.* 2015;25:e2616.
198. Weizman Z, Abu-Abed J, Binsztok M. *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 for the management of functional abdominal pain in childhood: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Pediatr.* 2016;174:160-4.
199. Jadrešin O, Hojsak I, Mišák Z, Kekez AJ, Trbojević T, Ivković L, et al. *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 in the treatment of functional abdominal pain in children: randomized controlled trial. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017;64:925-9.
200. Jadrešin O, Sila S, Trivić I, Mišák Z, Kolaček S, Hojsak I. *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 is effective in the treatment of functional abdominal pain in children: results of a double-blind randomized study. *Clin Nutr.* 2020;39:3645-51.
201. Maragkoudaki M, Chouliaras G, Orel R, Horvath A, Szajewska H, Papadopoulou A. *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 and placebo both significantly reduced symptoms in children with functional abdominal pain. *Acta Paediatr.* 2017;106:1857-62.
202. Rahmani P, Ghouran-Orimi A, Motamed F, Moradzadeh A. Evaluating the effects of probiotics in pediatrics with recurrent abdominal pain. *Korean J Pediatr.* 2020;63:485-90.
203. Bauserman M, Michail S. Use of *Lactobacillus GG* in irritable bowel syndrome in children: a double-blind randomized controlled trial. *J Pediatr.* 2005;147:197-201.
204. Gawrońska A, Dziechciarz P, Horvath A, Szajewska H. Randomized double-blind placebo-controlled trial of *Lactobacillus GG* for abdominal pain disorders in children. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007;25:177-84.
205. Francavilla R, Minnelli V, Magistà AM, De Canio A, Bucci N, Gagliardi F, et al. Randomized controlled trial of *Lactobacillus GG* in children with functional abdominal pain. *Pediatrics.* 2010;126:e1445-52.
206. Kianifar H, Jafari SA, Kiani M, Ahanchian H, Ghasemi SV, Grover Z, et al. Probiotic for irritable bowel syndrome in pediatric patients: a randomized controlled clinical trial. *Electron Physician.* 2015;7:1255-60.
207. Guardalini S, Magazzù G, Chiaro A, La Balestra V, Di Nardo G, Gopalan S, et al. VSL#3 improves symptoms in children with irritable bowel syndrome: a multicenter, randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010;51:24-30.
208. Giannetti E, Maglione M, Alessandrella A, Strisciuglio C, De Giovanni D, Campanozzi A, et al. Mixture of three bifidobacteria decreases abdominal pain and improves quality of life in children with irritable bowel syndrome: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *J Clin Gastroenterol.* 2017;51:e5-10.
209. Sudha MR, Jayanthi N, Aasin M. Efficacy of *Bacillus coagulans* Unique IS2 in treatment of irritable bowel syndrome in children: a double blind, randomised placebo-controlled study. *Benef Microbes.* 2018;9:563-72.
210. Vázquez-Friás R, Consuelo-Sánchez A, Acosta-Rodríguez-Bueno CP, Blanco-Montero A, Robles DC, Cohen V, et al. Efficacy and safety of the adjuvant use of probiotic *Bacillus clausii* strains in pediatric irritable bowel syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Pediatr Drugs.* 2023;25:115-26.
211. Wallace C, Sinopoulos V, Gordon M, Akobeng AK, Llanos-Che A, Hungria G, et al. Probiotics for treatment of chronic constipation in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2022;(3):CD014257.
212. Cocorullo P, Strisciuglio C, Martinelli M, Miele E, Greco L, Staiano A. *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 in infants with functional chronic constipation: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *J Pediatr.* 2010;157:598-602.
213. Kubota M, Ito K, Tomimoto K, Kanazaki M, Tsukiyama K, Kubota A, et al. *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 and magnesium oxide in children with functional chronic constipation: a double-blind randomized clinical trial. *Nutrients.* 2020;12:225.
214. Žaja O, Fiolić M, Čuk MC, Tiljak MK. Role of *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 in nutritional recovery and treatment of constipation in children and adolescents with anorexia nervosa: a randomized, double blind, placebo controlled study. *Clin Nutr ESPEN.* 2021;46:47-53.
215. García Contreras AA, Vásquez Garibay EM, Sánchez Ramírez CA, Fafitis Morris M, Delgado Rizo V. *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 and agave inulin in children with cerebral palsy and chronic constipation: a double-blind randomized placebo controlled clinical trial. *Nutrients.* 2020;12:2971.
216. Jadrešin O, Sila S, Trivić I, Mišák Z, Hojsak I, Kolaček S. Lack of benefit of *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 as an addition to the treatment of functional constipation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018;67:763-6.
217. Wegner A, Banaszkiewicz A, Kierkus J, Landowski P, Korlatowicz-Bilar A, Wieczek S, et al. Effectiveness of *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 as adjunct to macrogol in the treatment of functional constipation in children: a randomized, double-blind, placebo-controlled multicentre trial. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2018;42:494-500.
218. Olgac A, Sezer OB, Hosnut FO, Ozçay F. *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 and quality of life associated with functional constipation. *Drav Vestn.* 2020;89:347-56.
219. Wojtyniak K, Horvath A, Dziechciarz P, Szajewska H. *Lactobacillus casei rhamnosus* Lcr35 in the management of functional constipation in children: a randomized trial. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017;64:414-8.
220. Bu LN, Chang MH, Ni YH, Chen HL, Cheng CC. *Lactobacillus casei rhamnosus* Lcr35 in children with chronic constipation. *Pediatr Int.* 2007;49:485-90.
221. Gan D, Chen J, Tang X, Xiao L, Martoni CJ, Leyer G, et al. Impact of a probiotic chewable tablet on stool habits and microbial profile in children with functional constipation: a randomized controlled clinical trial. *Front Microbiol.* 2022;13:985308.
222. Lee KJ, Ryoo E, Lee YM, Yoon JM, Jang HJ, Choi SY, et al. Saccharomyces boulardii and lactulose for childhood functional constipation: a multicenter randomized controlled trial. *J Neurogastroenterol Motil.* 2022;28:454-62.
223. Foroughi M, Ardakani A, Taghizadeh M, Sharif M. Comparing polyethylene glycol, psyllium seed husk powder and probiotics for constipation in children. *Iran J Pediatr.* 2022;32:e126565.
224. Guerra PV, Lima LN, Souza TC, Mazochi V, Penna FJ, Silva AM, et al. Pediatric functional constipation treatment with *Bifidobacterium*-containing yogurt: a crossover, double-blind, controlled trial. *World J Gastroenterol.* 2011;17:3916-21.
225. Saneian H, Tavakkol K, Adhamian P, Gholamrezaei A. Comparison of *Lactobacillus sporogenes* plus mineral oil and mineral oil alone in treatment of childhood functional constipation. *J Res Med Sci.* 2013;18:85-8.
226. Tabbers MM, Chmielewska A, Roseboom MG, Crastes N, Perrin C, Reitsma JB, et al. Fermented milk containing *Bifidobacterium lactis* DN-173 010 in childhood constipation: a randomized, double-blind, controlled trial. *Pediatrics.* 2011;127:e1392-9.
227. Permatasari T, Najib A, Firmansyah A. Effectiveness of probiotics in management of functional constipation in children: a randomized, double blind, placebo-controlled trial. *Int J Probiotics Prebiotics.* 2020;15:1-6.
228. Marcelo TLP, Pellicciari CR, Artioli TO, Leiderman DBD, Gradiñar ALT, Mimica M, et al. Probiotic therapy outcomes in body composition of children and adolescents with obesity: a nonrandomized controlled trial. *Arch Endocrinol Metab.* 2022;66:815-22.
229. Solito A, Bozzi Cionci N, Calgaro M, Caputo M, Vannini L, Hasballa I, et al. Supplementation with *Bifidobacterium breve* BR03 and B632 improved insulin sensitivity in children and adolescents with obesity: a crossover randomized double-blind placebo-controlled trial. *Clin Nutr.* 2021;40:4585-94.

230. Amat-Bou M, García-Ribera S, Climent E, Piquer-García I, Corripio R, Sánchez-Infantes D, et al. Effects of *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BPL1 supplementation in children and adolescents with Prader-Willi syndrome: a randomized crossover trial. *Nutrients*. 2020;12:3123.
231. Jones RB, Alderete TL, Martin AA, Geary BA, Hwang DH, Palmer SL, et al. Probiotic supplementation increases obesity with no detectable effects on liver fat or gut microbiota in obese Hispanic adolescents: a 16-week randomized placebo-controlled trial. *Pediatr Obes*. 2018;13:705-14.
232. Avelar-Rodríguez D, Peña-Vélez R, Popov J, Hill L, Ryan PM. Probiotics and non-alcoholic fatty liver disease in children and adolescents: a systematic review. *Rev Esp Enferm Dig*. 2023;115:418-27.
233. Alisi A, Bedogni G, Baviera G. Randomized clinical trial: beneficial effects of VSL#3 in obese children with non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;39:1276-85.
234. Famouri F, Shariat Z, Hashemipour M, Keikha M, Kelishadi R. Effects of probiotics on nonalcoholic fatty liver disease in obese children and adolescents. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017;64:413-7.
235. Jones RB, Alderete TL, Martin AA, Geary BA, Hwang DH, Palmer SL, et al. Probiotic supplementation increases obesity with no detectable effects on liver fat or gut microbiota in obese Hispanic adolescents: a 16-week randomized placebo-controlled trial. *Pediatr Obes*. 2018;13:705-14.
236. Vajro P, Mandato C, Licenziati MR, Franzese A, Vitale DF, Lenta S, et al. Effects of *Lactobacillus rhamnosus* strain GG in pediatric obesity-related liver disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2011;52:740-3.
237. Goyal P, Thapa BR, Sharma NR, Bhatia A. Probiotic and lifestyle modification in obese pediatrics with non-alcoholic fatty liver disease. *Indian J Community Health*. 2019;31:50-6.
238. Kwak DS, Jun DW, Seo JG, Chung WS, Park SE, Lee KN, et al. Short-term probiotic therapy alleviates small intestinal bacterial overgrowth, but does not improve intestinal permeability in chronic liver disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2014;26:1353-9.
239. Hegar B, Huitapea El, Advani N, Vandemplus Y. Double-blind placebo-controlled randomized trial on probiotics in small bowel bacterial overgrowth in children treated with omeprazole. *J Pediatr*. 2013;89:381-7.
240. Belei O, Olariu L, Dobrescu A, Marcovici T, Marginean O. Is it useful to administer probiotics together with proton pump inhibitors in children with gastroesophageal reflux? *J Neurogastroenterol Motil*. 2018;24:51-7.
241. Fiocchi A, Brozek J, Schunemann H, Bahna SL, von Berg A, Beyer K, et al. World Allergy Organization diagnosis and rationale for action against cow's milk allergy (DRACMA) guidelines. *World Allergy Organ J*. 2010;3:57-161.
242. Baldassarre ME, Laforgia N, Fanelli M, Laneve A, Grossi R, Lifschitz C. *Lactobacillus GG* improves recovery in infants with blood in the stools and presumptive allergic colitis compared with extensively hydrolyzed formula alone. *J Pediatr*. 2010;156:397-401.
243. Szajewska H, Gawronska A, Wos H, Banaszkiewicz A, Grzybowska-Chlebowczyk U. Lack of effect of *Lactobacillus GG* in breast-fed infants with rectal bleeding: a pilot double-blind randomized controlled trial. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2007;45:247-51.
244. Berni Canani R, Di Costanzo M, Bedogni G, Amoroso A, Cosenza L, Di Scala C, et al. Extensively hydrolyzed casein formula containing *Lactobacillus rhamnosus* GG reduces other allergic manifestations in children with cow's milk allergy: 3-year randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139:1906-13.
245. Berni Canani R, Nocerino R, Terrin G, Coruzzo A, Cosenza L, Leone L, et al. Effect of *Lactobacillus GG* on tolerance acquisition in infants with cow's milk allergy: a randomized trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129:580-2.
246. Berni Canani R, Nocerino R, Terrin G, Frediani T, Lucarelli S, Cosenza L, et al. Formula selection for management of children with cow's milk allergy influences the rate of acquisition of tolerance: a prospective multicenter study. *J Pediatr*. 2013;163:771-7.
247. Kirjavainen PV, Salminen SJ, Isolauri E. Probiotic bacteria in the management of atopic disease: underscoring the importance of viability. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2003;36:223-7.
248. Hol J, van Leer EH, Elink Schuurman BE, de Ruiter LF, Samsom JN, Hop W, et al. Acquisition of tolerance toward cow's milk through probiotic supplementation: a randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;121:1448-54.
249. Yamamoto-Hanada K, Sato M, Toyokuni K, Irahara M, Hiraide-Kotaki E, Harima-Mizusawa N, et al. Combination of heat-killed *Lactiplantibacillus plantarum* YIT 0132 and oral immunotherapy in cow's milk allergy: a randomised controlled trial. *Benef Microbes*. 2023;14:17-30.
250. West CE, Hammarström ML, Hernell O. Probiotics in primary prevention of allergic disease: follow-up at 8-9 years of age. *Allergy*. 2013;68:1015-20.
251. Ivakhnenko O, Niankovskyy S. Clinical effectiveness of probiotics in complex treatment of infants with cow's milk allergy. *Georgian Med News*. 2013;(216):39-45.
252. Sistek D, Kelly R, Wickens K, Stanley T, Fitzharris P, Crane J. Effect of probiotics on atop dermatitis confined to food sensitized children. *Clin Exp Allergy*. 2006;36:629-33.
253. Kalliomäki M, Salminen S, Arvilommi H, Kero P, Koskinen P, Isolauri E. Probiotics in primary prevention of atopic disease: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2001;357:1076-9.
254. Kim W, Seo JM. Necrotizing enterocolitis. *N Engl J Med*. 2020;383:2461-4.
255. Neu J. Necrotizing enterocolitis: the future. *Neonatology*. 2020;117:240-4.
256. Duchon J, Barbian ME, Denning PW. Necrotizing enterocolitis. *Clin Perinatol*. 2021;48:229-50.
257. Rich BS, Dolgin SE. Necrotizing enterocolitis. *Pediatr Rev*. 2017;38:552-9.
258. Zozaya C, Shah J, Pierro A. Neurodevelopmental and growth outcomes of extremely preterm infants with necrotizing enterocolitis or spontaneous intestinal perforation. *J Pediatr Surg*. 2021;56:309-16.
259. Neu J, Walker WA. Necrotizing enterocolitis. *N Engl J Med*. 2011;364:255-64.
260. Wang H, Meng X, Xing S, Guo B, Chen Y, Pan YQ, et al. Probiotics to prevent necrotizing enterocolitis and reduce mortality in neonates: a meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2023;102:8.
261. Demirel G, Celik IH, Erdeve O, Dilmen U. Impact of probiotics on the course of indirect hyperbilirubinemia and phototherapy duration in very low birth weight infants. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2013;26:215-8.
262. Serce O, Gursoy T, Ovali F, Karatekin G. Effects of *Saccharomyces boulardii* on neonatal hyperbilirubinemia: a randomized controlled trial. *Am J Perinatol*. 2015;30:137-42.
263. Tang W, Lu HY, Sun Q, Xu WM. Effectiveness of *Saccharomyces boulardii* combined with phototherapy in treatment of hyperbilirubinemia in neonates: a randomized controlled trial. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*. 2020;22:1149-53.
264. Hu D, Wang Y, Yang S, Zhang H. Impact of *Saccharomyces boulardii* on jaundice in premature infants undergoing phototherapy. *J Pediatr (Rio J)*. 2023;99:263-8.
265. Oliva S, Di Nardo G, Ferrari F, Mallardo S, Rossi P, Patrizi G, et al. Randomised clinical trial: effectiveness of *Lactobacillus reuteri* ATCC 55730 rectal enema in children with active distal ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012;35:327-34.
266. Miele E, Pascarella F, Giannetti E, Quagliariello L, Baldassano RN, Staiano A. Effect of a probiotic preparation (VSL#3) on induction and maintenance of remission in children with ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol*. 2009;104:437-43.
267. Bousvaros A, Guandalini S, Baldassano RN, Botelho C, Evans J, Ferry GD, et al. Randomized double-blind trial of *Lactobacillus GG* versus placebo in addition to standard maintenance therapy for children with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2005;11:833-9.
268. Häkansson A, Andrén Aronsson C, Brundin C, Oscarsson E, Molin G, Agardh D. Effects of *Lactobacillus plantarum* and *Lactobacillus paracasei* on the peripheral immune response in children with celiac disease autoimmunity: randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Nutrients*. 2019;11:1925.
269. Primec M, Klemenak M, Di Gioia D, Aloisio I, Bozzi Cionci N. Clinical intervention using *Bifidobacterium* strains in celiac disease children reveals novel microbial modulators of TNF- $\alpha$  and short-chain fatty acids. *Clin Nutr*. 2019;38:1373-81.
270. Quagliariello A, Aloisio I, Bozzi Cionci N, Luiselli D, D'Auria G, Martínez-Priego L, et al. Effect of *Bifidobacterium breve* on intestinal microbiota of coeliac children on a gluten-free diet: pilot study. *Nutrients*. 2016;8:660.
271. Klemenak M, Dolinská J, Langerholc T, Di Gioia D, Mičetić-Turk D. Administration of *Bifidobacterium breve* decreases production of TNF- $\alpha$  in children with celiac disease. *Dig Dis Sci*. 2015;60:3386-92.