

# EVIDENCIAS EN PEDIATRÍA

Toma de decisiones clínicas basadas en las mejores pruebas científicas  
[www.evidenciasenpediatria.es](http://www.evidenciasenpediatria.es)

## Artículos Valorados Críticamente

### Dudas sobre la eficacia de *Lactobacillus rhamnosus* GG en la gastroenteritis aguda

Juanes de Toledo B<sup>1</sup>, Martín Masot R<sup>2</sup>

<sup>1</sup>CS Collado Villalba Pueblo. Área Noroeste. Collado Villalba. Madrid. España.

<sup>2</sup>Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada. España.

Correspondencia: Blanca Juanes de Toledo, [blanca.juanesdetoledo@gmail.com](mailto:blanca.juanesdetoledo@gmail.com)

**Palabras clave en español:** gastroenteritis; lactante; preescolar; probióticos.

**Palabras clave en inglés:** gastroenteritis; infant; child, preschool; probiotics.

**Fecha de recepción:** 18 de marzo de 2019 • **Fecha de aceptación:** 22 de marzo de 2019

**Fecha de publicación del artículo:** 27 de marzo de 2019

Evid Pediatr. 2019;15:3.

#### CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

Juanes de Toledo B, Martín Masot R. Dudas sobre la eficacia de *Lactobacillus rhamnosus* GG en la gastroenteritis aguda. Evid Pediatr. 2019;15:2.

Para recibir Evidencias en Pediatría en su correo electrónico debe darse de alta en nuestro boletín de novedades en <http://www.evidenciasenpediatria.es>

Este artículo está disponible en: <http://www.evidenciasenpediatria.es/EnlaceArticulo?ref=2019;15:2>.

©2005-19 • ISSN: 1885-7388

# Dudas sobre la eficacia de *Lactobacillus rhamnosus* GG en la gastroenteritis aguda

Juanes de Toledo B<sup>1</sup>, Martín Masot R<sup>2</sup>

<sup>1</sup>CS Collado Villalba Pueblo. Área Noroeste. Collado Villalba. Madrid. España.

<sup>2</sup>Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada. España.

Correspondencia: Blanca Juanes de Toledo, blanca.juanesdetoledo@gmail.com

**Artículo original:** 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 Nov 22;379:2002-2014.

## Resumen

**Conclusiones de los autores del estudio:** los niños de 3 meses a 4 años con gastroenteritis aguda que recibieron *Lactobacillus rhamnosus* GG durante 5 días no obtuvieron mejores resultados que aquellos que recibieron placebo.

**Comentario de los revisores:** los resultados de este ensayo clínico no apoyan la recomendación de administrar *Lactobacillus rhamnosus* GG como tratamiento eficaz para prevenir las formas moderadas y graves de gastroenteritis aguda.

**Palabras clave:** gastroenteritis; lactante; preescolar; probióticos.

## Doubts about the efficacy of *Lactobacillus rhamnosus* GG in acute gastroenteritis

### Abstract

**Authors' conclusions:** Among preschool children with acute gastroenteritis, those who received a 5-day course of *Lactobacillus rhamnosus* GG did not have better outcomes than those who received placebo.

**Reviewers' commentary:** This trial does not support the recommendation to administer *Lactobacillus rhamnosus* GG as an effective treatment to prevent moderate to severe acute gastroenteritis.

**Key words:** gastroenteritis; infant; child, preschool; probiotics.

## RESUMEN ESTRUCTURADO

**Objetivo:** investigar si en niños de 3 meses a 4 años que acuden a Urgencias por un cuadro de gastroenteritis aguda (GEA), el tratamiento con *Lactobacillus rhamnosus* GG (LRGG), administrado dos veces al día durante 5 días frente a placebo, resultaría en una menor proporción de niños con GEA moderada-grave a las 2 semanas de su visita a Urgencias.

**Diseño:** ensayo clínico aleatorizado (ECA), doble ciego y controlado con placebo.

**Emplazamiento:** en 10 departamentos de Urgencias Pediátricas afiliados a la Universidad que participan en la red Pediatric Emergency Care Applied Research Network (PECARN), red de investigación de medicina de urgencias pediátricas financiada con fondos federales en EE. UU.

**Población de estudio:** se seleccionaron niños de 3 meses a 4 años con diagnóstico de GEA, definida como la presencia de tres o más episodios de heces semilíquidas diarias, con o sin vómitos, de duración inferior a 7 días. Se excluyeron niños con enfermedades gastrointestinales crónicas, pancreatitis, vómitos biliosos, hematoquecia, alergia a LRGG, eritromicina, clindamicina o  $\beta$ -lactámicos, así como a aquellos niños cuyos cuidadores directos o ellos mismos presentasen factores de riesgo de bacteriemia: uso de glucocorticoides en los 6 meses previos, catéter permanente, cardiopatía, inmunodepresión o historia de prematuridad en los menores de 6 meses. No se excluyeron niños por la toma previa de antibioterapia. El estudio fue aprobado por el comité correspondiente de cada institución participante y se obtuvo consentimiento por escrito de los padres o cuidadores.

**Intervención:** de un total de 3143 niños que cumplían criterios de inclusión, finalmente se aleatorizaron 971 por bloques permutados y se estratificó según el sitio del ensayo y la duración de los síntomas (más o menos de 48 horas). El grupo de intervención (GI) recibió LRGG  $1 \times 10^{10}$  unidades formadoras de colonias (UFC) dos veces al día durante 5 días, y el grupo de control (GC) cápsulas con placebo con el mismo sabor, textura y características. El seguimiento fue de 14 días (hasta un mes para efectos adversos).

**Medición del resultado:** la variable principal fue la presencia de GEA moderada-grave (definida como una puntuación de 9 o más en la escala de Vesikari modificada) durante los 14 días de seguimiento desde el reclutamiento. Variables secundarias: frecuencia y duración de diarrea y vómitos, número de visitas a demanda por GEA durante el seguimiento, absentismo laboral y escolar, así como efectos adversos. Se realizó un análisis por intención de tratar para los datos de eficacia y por protocolo para los de efectos adversos. En los casos en que la información necesaria para la variable principal era incompleta, se utilizaron métodos de imputación múltiple usando modelos de regresión y métodos estandarizados. Se calculó el tamaño muestral para una potencia del 90% y un nivel de significación del 5%. Se realizó análisis de subgrupos en función de la edad y la duración de los síntomas, realizándose ajuste de significación para comparaciones múltiples.

**Resultados principales:** se incluyeron 483 niños en el GI y 488 en el GC. Las pérdidas fueron del 2,8%, y la adherencia (completar 7 de las 10 dosis) fue del 87%. No hubo diferencias en las características basales de ambos grupos. No hubo diferencias en cuanto a la existencia de GEA moderada-grave durante los 14 días de seguimiento, fue del 11,8% en el GI y del 12,6% en el GC (riesgo relativo [RR]: 0,96; intervalo de confianza del 95% (IC 95): 0,68 a 1,35;  $p = 0,83$ ). Tampoco hubo diferencias significativas en el resto de las variables ni en el análisis de subgrupos.

**Conclusión:** los niños de 3 meses a 4 años con GEA que recibieron un ciclo de 5 días con LRGG no presentaron menor porcentaje de GEA moderada-grave a los 14 días, ni menor duración o frecuencia de vómitos o diarrea que aquellos que recibieron placebo.

**Conflicto de intereses:** no consta.

**Fuente de financiación:** el estudio recibió diversas ayudas económicas del Departamento de Salud y Servicios de los Estados Unidos; iHealth proporcionó *L. rhamnosus* GG y las cápsulas con placebo, y uno de los investigadores recibió ayuda de la fundación del Hospital Pediátrico de Alberta.

## COMENTARIO CRÍTICO

**Justificación:** la GEA es la segunda causa de mortalidad infantil por debajo de los 5 años a nivel mundial, y en los países desarrollados ocasiona múltiples visitas a Servicios de Urgencias,

ingresos hospitalarios, así como absentismo escolar y laboral de los cuidadores<sup>1</sup>. A pesar de la fuerte recomendación del uso de los probióticos en el tratamiento de la GEA<sup>2</sup>, la calidad de la evidencia es baja y los datos que apoyan su utilización son limitados. Este estudio intenta valorar si existe una menor proporción de GEA moderada-grave en niños tratados con LRGG durante 5 días en comparación con placebo.

**Validez o rigor científico:** tanto la población de estudio como la intervención y la medición del resultado son claras y bien definidas. La aleatorización fue adecuada y hubo doble cegamiento. El seguimiento fue completo con unas pérdidas similares en ambos grupos alrededor del 3%. El análisis de los resultados fue adecuado, realizándose por intención de tratar para la variable principal de resultado. Pudo existir sesgo de selección, al reclutar participantes solo cuando el personal de investigación estaba disponible, y no recoger datos sobre los niños elegibles que se perdieron por esta causa o sobre niños cuyos cuidadores optaron por no participar; así como sesgo de información, al basar el resultado principal en la información recogida de los cuidadores, pudiendo existir un recuerdo incorrecto de los datos que alterase el resultado. Otras limitaciones están relacionadas con el posible seguimiento por otros profesionales y con la alteración de la cadena del frío, que pudiese afectar la viabilidad del probiótico.

**Importancia clínica:** aunque un metanálisis reciente<sup>3</sup> sugiere que LRGG podría ser mejor que placebo, la heterogeneidad de los estudios incluidos fue alta, y la calidad de la evidencia de baja a muy baja, poniendo en valor la necesidad de ensayos clínicos bien diseñados para poder extraer conclusiones. Este ECA, que recoge casi tantos pacientes como todos los ECA previos, demuestra que los niños que recibieron dos dosis de LRGG durante cinco días no mostraron mejores resultados que aquellos que recibieron placebo, ni se disminuyó la proporción de GEA moderada-grave. Tampoco demuestra beneficios en cuanto a la duración y frecuencia de los síntomas, transmisión a convivientes ni absentismo escolar o laboral. Otro ECA prácticamente idéntico en cuanto a diseño y objetivos realizado por Freedman en Canadá<sup>4</sup> concluye también que el probiótico no es mejor que el placebo. Queda por saber si la administración precoz y otro intervalo de dosificación de los probióticos podrían mejorar los resultados. Con una mediana de duración de la diarrea de 54 (GI) y 52 horas (GC), menos de la mitad de los pacientes comenzaron el tratamiento probiótico antes de 48 horas, por lo que solo mediante un análisis detallado de subgrupos por horas de evolución se podría valorar si existen diferencias en los que empiezan el tratamiento en las primeras 24 horas.

**Aplicabilidad en la práctica clínica:** los resultados de este ECA son aplicables a nuestro medio no existiendo pruebas concluyentes de que el LRGG prevenga la GEA moderada-grave. No obstante, las características de la microbiota del paciente podrían hacer que según el área geográfica una cepa probiótica fuese efectiva o no, ya que otros estudios han mostrado que LGG<sup>5</sup> fue efectivo en pacientes tratados en Europa, pero no en pacientes tratados fuera de Europa. Por otra par-

te, serían necesarios estudios que valorasen otro tipo de probióticos con más facilidad de colonizar el tracto gastrointestinal<sup>6</sup>, el intervalo de administración, su seguridad y la capacidad individual de respuesta a los mismos en función de la microbiota intestinal.

**Conflicto de intereses de los autores del comentario:** no existe.

## BIBLIOGRAFÍA

1. LaMont JT. Probiotics for children with gastroenteritis. *N Engl J Med*. 2018;379:2076-7.
2. Allen SJ, Martínez EG, Gregorio GV, Dans LF. Probiotics for treating acute infectious diarrhoea. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;11:CD003048.
3. Florez ID, Veroniki AA, Al Khalifah R, Yepes-Núñez JJ, Sierra JM, Vernooij R, et al. Comparative effectiveness and safety of interventions for acute diarrhea and gastroenteritis in children: A systematic review and network meta-analysis. *PLoS One*. 2018;13:e0207701.
4. 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.
5. Szajewska H, Skórka A, Ruszczyński M, Gieruszczak-Białek D. Meta-analysis: *Lactobacillus* GG for treating acute gastroenteritis in children—updated analysis of randomised controlled trials. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;38:467-76.
6. Carvajal Encina F, Balaguer A. La eficacia de los probióticos en el tratamiento de la diarrea aguda difiere según la cepa utilizada. *Evid Pediatr*. 2007;3:99.