

Recomendaciones para el empleo de probióticos en la diarrea en la infancia

G. Álvarez Calatayud, J. Pérez Moreno, M. Tolín Hernani, C. Sánchez Sánchez
Sección de Gastroenterología Pediátrica. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

Resumen

La pediatría es una de las especialidades médicas donde los ensayos clínicos aleatorizados con probióticos han demostrado la eficacia y seguridad de éstos en diversas patologías, sobre todo digestivas. La mayor evidencia corresponde al empleo de probióticos en diversos tipos de diarreas, por lo que han sido incluidos en diferentes guías de práctica clínica. El efecto del probiótico debe valorarse en función de la cepa utilizada, la dosis y la duración del tratamiento.

Los probióticos son eficaces en el tratamiento de la diarrea aguda infecciosa infantil, ya que acortan la duración media del proceso, el número de deposiciones y el porcentaje de episodios que se prolongan más de 4 días. De igual modo, han sido ampliamente estudiados para prevenir el desarrollo de la diarrea asociada a antibióticos, siendo los que tienen mayor nivel de evidencia la levadura *Saccharomyces boulardii* y la cepa *Lactobacillus rhamnosus* GG.

©2017 Ediciones Mayo, S.A. Todos los derechos reservados.

Palabras clave

Probiótico, microbiota, diarrea infecciosa, diarrea asociada a antibióticos, niños

Introducción

La microbiota autóctona es el conjunto de microorganismos que habitan sobre nuestra piel y en las cavidades abiertas al exterior, que son, fundamentalmente, la vagina y el aparato digestivo. Está formada por especies estables y otras transeúntes. La microbiota es esencial para la vida de los organismos superiores, hasta el punto de que ésta no sería posible en su ausencia. Con el término «microbioma» se hace referencia al conjunto de los genes de todos los componentes de la microbiota de un hábitat determinado¹.

Cada individuo tiene una comunidad microbiana peculiar, que depende de su genotipo, de la colonización posnatal y de la alimentación que recibe durante los dos primeros años de vida. Al nacer el intestino está estéril (o casi, porque se han encontrado algunas bacterias en el líquido amniótico). Los microor-

Abstract

Title: Recommendations for the use of probiotics in childhood diarrhea

Pediatrics is one of the medical specialties where randomized clinical trials with probiotics have demonstrated its efficacy and safety in various pathologies, especially digestive being their use in different types of diarrhea, where more evidence there is for what are included in different clinical practice guidelines. The effect of probiotic should be assessed according to the used strain, dose, administration time and the duration of the same.

Probiotics are effective in the treatment of acute infectious diarrhea in children by shortening the average duration of the process, the number of liquid stools, and the percentage that lasts more than 4 days. In the same way, have been widely studied for preventing the development of antibiotic-associated diarrhea being those that have higher level of evidence the yeast *Saccharomyces boulardii* and strain *Lactobacillus rhamnosus* GG.

©2017 Ediciones Mayo, S.A. All rights reserved.

Keywords

Probiotic, microbiota, acute infectious diarrhea, antibiotic-associated diarrhea, children

ganismos se adquieren posnatalmente a partir de los de la madre y del entorno ambiental. Tras el nacimiento, el intestino del bebé se coloniza rápidamente; este proceso será diferente dependiendo de factores como el tipo de parto, el modelo de lactancia, el entorno rural o urbano, si se nace en un país en vías de desarrollo o desarrollado, proporcional a la edad gestacional..., y también de otros factores como las infecciones perinatales o el empleo de antibioterapia materna².

Probióticos, prebióticos y simbióticos

En 2001, una comisión de expertos internacionales convocados de forma conjunta por la Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura (FAO) y la Organización Mundial de la Salud (OMS) definió los probióticos como «microorganismos vivos que cuando se administran en cantidades adecuadas confieren un beneficio a la salud del hospedador»³. Desde entonces, esta definición ha sido la más ampliamente

aceptada en todo el mundo y recientemente ha sido confirmada por la International Scientific Association of Probiotics and Prebiotics (ISAPP)⁴. Los organismos probióticos remediarían los efectos positivos que ejerce la microbiota autóctona, por lo que, en principio, cualquier componente de ella podría ser candidato a convertirse en probiótico. Sin embargo, la mayoría pertenecen a dos grupos microbianos, los lactobacilos y las bifidobacterias, aunque también se emplean la levadura *Saccharomyces cerevisiae* y algunas especies de *Escherichia coli* y *Bacillus*.

Los probióticos ejercen su acción beneficiosa para el ser humano a través de diferentes mecanismos, que esencialmente pueden ser agrupados en tres categorías: efectos antimicrobianos, efectos sobre la función de barrera intestinal y efectos inmunomoduladores. Algunos de estos mecanismos de acción, como la producción de ácidos grasos de cadena corta y la exclusión competitiva de patógenos, son compartidos por la mayor parte de probióticos. En cambio, otros efectos sólo se observan en determinadas especies, como la síntesis de vitaminas o la neutralización de carcinógenos, y otros son mecanismos de acción específicos de cepa, como la producción de sustancias bioactivas específicas⁵.

Los prebióticos son ingredientes alimentarios que producen una estimulación selectiva del crecimiento y/o actividad(es) de uno o de un número limitado de géneros/especies de microorganismos en la microbiota intestinal, confiriendo beneficios a la salud del hospedador. Los prebióticos más conocidos son los fructooligosacáridos (FOS), los galactooligosacáridos (GOS), la inulina, la lactulosa y, por supuesto, los oligosacáridos de la leche materna.

Se denomina «simbiótico» al producto que combina al menos un probiótico y un prebiótico. Si el carbohidrato prebiótico es utilizado por la cepa probiótica, se promoverá selectivamente su proliferación en el intestino del hospedador. Conviene tener en cuenta que la combinación de probióticos y prebióticos en un mismo producto puede tener un efecto sinérgico y ofrecer mayores beneficios que los que ejercen cada uno de los componentes del simbiótico por separado.

Cada vez se da más importancia a la modulación de la microbiota intestinal mediante el empleo de probióticos, prebióticos y simbióticos para tratar diversas enfermedades, sobre todo problemas gastrointestinales, como diferentes tipos de diarreas (de la comunidad, asociadas a los antibióticos, del viaje, por intolerancia a la lactosa, etc.), pero también trastornos funcionales (cólico del lactante o síndrome del intestino irritable) o procesos inflamatorios (colitis ulcerosa). Además, se usan con éxito en diversas patologías de la mujer (vulvovaginitis y mastitis) y se ha valorado su efecto en alergias como la dermatitis atópica y en la prevención de infecciones (desde el recién nacido prematuro hasta el anciano).

Paralelamente a los numerosos proyectos de investigación desarrollados en los últimos años para ampliar el conocimiento de la microbiota autóctona, las investigaciones en animales de experimentación y en humanos abren la puerta a futuras aplicaciones con la suplementación de estos organismos y nutrien-

tes. Hay estudios que apoyarían su utilización en problemas nutricionales (obesidad, malnutrición), enfermedades neurológicas y trastornos del comportamiento (autismo, depresión, ansiedad) y en la enfermedad periodontal, así como en la eventual prevención de varios tipos de cáncer. Por último, se está investigando y avanzando en las repercusiones que la alteración de la microbiota puede tener en la aparición de enfermedades como las cardiovasculares, la arterioesclerosis, la diabetes, la hipercolesterolemia o el síndrome metabólico⁶.

Diarrea aguda infecciosa

Según la última guía de la European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN), la diarrea aguda se define como un episodio caracterizado por un descenso en la consistencia o un aumento en la frecuencia de las evacuaciones intestinales, acompañado o no de fiebre y/o vómitos⁷. Estos episodios suelen ser autolimitados y generalmente duran unos 4-5 días, y nunca más de 14.

Es un problema muy prevalente, siendo la principal causa de malnutrición y mortalidad infantil en los países en vías de desarrollo. En Europa, los niños de menos de 3 años presentan 0,5-2 episodios al año, y la patología ocasiona un número significativo de hospitalizaciones. Aunque la base del tratamiento es una rehidratación y una realimentación adecuadas, existen diversas terapias de soporte, entre las que destaca el empleo de probióticos⁸.

De hecho, la mayor evidencia sobre la eficacia de los probióticos corresponde al tratamiento de la diarrea, estimándose que en el 40% de los casos se utilizan para esta patología. Los mecanismos implicados en el empleo de probióticos en la diarrea aguda son la estimulación del sistema inmunitario, la competencia por los sitios de adherencia en las células intestinales y la elaboración de sustancias neutralizantes de microorganismos patógenos.

Es bien conocido que el efecto de los probióticos es específico de cepa. Por tanto, analizar en conjunto cepas y especies diferentes no parece el enfoque más recomendable a la hora de evaluar la eficacia de los probióticos adecuados en el tratamiento de la diarrea aguda. Así, en los últimos años se han publicado numerosas revisiones sistemáticas y metaanálisis en los que se estudia cada una de las cepas por separado, y de este modo se recogen en las diferentes guías de práctica clínica (GPC)⁹.

En un entorno en el que la investigación científica se incrementa de manera exponencial año tras año, las GPC responden a la necesidad creciente, tanto entre profesionales como entre pacientes, de encontrar de manera eficaz y rápida la información más acertada y fiable. Esto cobra gran relevancia cuando los ensayos clínicos deben realizarse en poblaciones especiales, como la de los niños, por los problemas éticos que ello conlleva.

Desde hace años, la Organización Mundial de Gastroenterología (WGO) edita en varios idiomas la *Guía mundial sobre probióticos y prebióticos*, que se puede descargar de manera gratuita en la página web de este organismo y que incluye tablas que espe-

cifican las indicaciones basadas en la evidencia científica sobre el empleo de cepas probióticas y prebióticos en diferentes patologías (generalmente gastroenterológicas), tanto en niños como en adultos. En su última actualización, de 2017, se ha ampliado significativamente, en vista de los ensayos clínicos, el número de preparados con probióticos para la diarrea infantil, aunque se sigue insistiendo en que las cepas con mayor nivel de evidencia científica son *Lactobacillus* GG y *Saccharomyces boulardii*¹⁰.

Según la última revisión de la GPC del Grupo de Trabajo de Probióticos y Prebióticos de la ESPGHAN, las cepas con evidencia científica suficiente siguen siendo *S. boulardii*, *Lactobacillus* GG y, en menor medida, *Lactobacillus reuteri* DSM 17938. Llama la atención que en esta GPC se haya valorado la eficacia de *Lactobacillus acidophilus* LB, ya que, como se comenta en el propio documento, no entra dentro de la definición de probiótico, al tratarse de microorganismos no vivos (muertos térmicamente); de ahí que otras guías no lo contemplen¹¹.

En la GPC elaborada por el Grupo Ibero-Latinoamericano sobre el Manejo de la Diarrea Aguda (GILA), se afirma que, «uti-

lizados conjuntamente con la terapia de rehidratación, los probióticos parecen ser seguros y tener claros efectos beneficiosos en la reducción de la duración y la frecuencia en la diarrea infecciosa aguda. Se identifica una equivalencia terapéutica para el uso coadyuvante con las soluciones de rehidratación oral de *Lactobacillus casei* GG, *Lactobacillus reuteri* y *Saccharomyces boulardii*¹².

En general, la eficacia de los probióticos en el tratamiento de la diarrea aguda infantil se concreta en que acorta un día la duración del episodio, disminuye el número de deposiciones al segundo día de tratamiento y reduce el porcentaje de diarreas que se prolongan más de 4 días. Parece que los efectos beneficiosos son tanto más notables cuanto más precozmente se administran los probióticos en el curso de la enfermedad. No se han detectado efectos adversos con su administración.

El efecto beneficioso es más significativo en las diarreas producidas por rotavirus, aunque algunos estudios realizados con la levadura *S. boulardii* han mostrado efectividad en el tratamiento de las gastroenteritis enteroinvasivas como la produ-

TABLA 1

Guías de práctica clínica para el empleo de probióticos en el manejo de la diarrea aguda infecciosa

Probiótico-dosis	Eficacia-observaciones	Recomendación	Nivel de evidencia
ESPGHAN, 2014¹¹			
<i>Lactobacillus</i> GG ($\geq 10^{10}$ UFC/día) y <i>Saccharomyces boulardii</i> (250-750 mg/día)	Puede ser considerado en el manejo de niños con gastroenteritis aguda como adyuvante a la terapia de rehidratación	Fuerte	Bajo
<i>Lactobacillus reuteri</i> , cepa DSM 17938 (10^8 UCF)	Puede ser considerado en el manejo de niños con gastroenteritis aguda como adyuvante a la terapia de rehidratación	Débil	Muy bajo
<i>Enterococcus faecium</i> (cepa SF68)	No debe utilizarse en el manejo de los niños con gastroenteritis aguda debido a problemas de seguridad	Fuerte	Bajo
World Gastroenterology Organization (WGO), 2017¹⁰			
<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG ($\geq 10^{10}$ UFC/día)	Se ha confirmado que diferentes cepas de probióticos, entre las que se incluyen <i>L. reuteri</i> ATCC 55730, <i>L. rhamnosus</i> GG, <i>Lactobacillus casei</i> DN-114 001 y <i>Saccharomyces cerevisiae</i> (<i>boulardii</i>), son útiles para reducir la severidad y duración de la diarrea infecciosa aguda infantil en un día. Los mecanismos de acción son específicos de cada cepa		1
<i>S. boulardii</i> , cepa de <i>S. cerevisiae</i> (250-750 mg/día)			1
<i>L. reuteri</i> DSM 17938, de 10^8 a 4×10^8 UFC			2
<i>Escherichia coli</i> Nissle 1917			3
<i>Lactobacillus acidophilus</i> , 10×10^9 UFC			3
<i>L. acidophilus</i> y <i>Bifidobacterium bifidum</i> , 3×10^9 UFC			3
<i>L. acidophilus</i> y <i>Bifidobacterium infantis</i> , 3×10^9 UFC			3
<i>L. acidophilus rhamnosus</i> 573L/1, 573L/2, 573L/3, $1,2 \times 10^{10}$ UFC			2
<i>Lactobacillus helveticus</i> R0052 y <i>L. rhamnosus</i> R0011			2
<i>Lactobacillus delbrueckii</i> var. <i>bulgaricus</i> , <i>L. acidophilus</i> , <i>Streptococcus thermophilus</i> , <i>B. bifidum</i> (cepas LMG-P17550, LMG-P 17549, LMG-P 17503 y LMG-P 17500) 10^9 UFC, 10^9 UFC, 10^9 UFC y 5×10^8 UFC			2
<i>Bacillus mesentericus</i> , <i>Clostridium butyricum</i> y <i>Enterococcus faecalis</i> ($1,1 \times 10^7$ UFC), <i>C. butyricum</i> ($2,0 \times 10^7$ UFC), <i>E. faecalis</i> ($3,17 \times 10^8$ UFC)			3
<i>L. acidophilus</i> , <i>Lactobacillus paracasei</i> , <i>Lactobacillus bulgaricus</i> , <i>Lactobacillus plantarum</i> , <i>Bifidobacterium breve</i> , <i>B. infantis</i> , <i>Bifidobacterium longum</i> , <i>S. thermophilus</i> (VSL#3)			3
<i>L. acidophilus</i> , <i>L. rhamnosus</i> , <i>B. longum</i> , <i>S. boulardii</i>			3

TABLA 2
Guías de práctica clínica para el empleo de probióticos en la prevención de la diarrea asociada a antibióticos

Probiótico-dosis	Eficacia-observaciones	Recomendación	Nivel de evidencia
ESPGHAN, 2016¹³			
<i>Saccharomyces boulardii</i> , cepa de <i>S. cerevisiae</i>	El Grupo de Trabajo de Probióticos y Prebióticos recomienda emplear estas dos cepas para prevenir la diarrea asociada a antibióticos	Fuerte	Medio
<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG		Fuerte	Medio
WGO, 2017¹⁰			
<i>S. boulardii</i> , cepa de <i>S. cerevisiae</i> (250-500 mg), dos veces al día	En la diarrea asociada a antibióticos existe una fuerte evidencia de la eficacia de <i>S. boulardii</i> o <i>L. rhamnosus</i> GG en niños que están recibiendo antibioterapia		1
<i>L. rhamnosus</i> GG, 10 ¹⁰ UFC, una o dos veces al día			1

cida por ameba. La WGO recomienda el empleo de *Lactobacillus* GG (10¹⁰-10¹¹ UFC, dos veces al día) en la prevención de la diarrea nosocomial⁹. También el empleo de probióticos añadidos a las soluciones de rehidratación oral es seguro y tiene un claro beneficio, si bien se necesitan más estudios para poder establecer su empleo de manera habitual.

En resumen, y aunque es difícil extraer conclusiones definitivas, ya que la metodología utilizada en los distintos estudios es muy heterogénea, con distintas especies de microorganismos y en dosis muy variables, basándose en los datos anteriores las principales GPC y protocolos contemplan el empleo de probióticos de eficacia comprobada y en dosis adecuadas, siendo las cepas con más evidencia científica *Lactobacillus* GG y *S. boulardii*.

En la tabla 1 se resumen las indicaciones de las GPC para el uso de probióticos en el manejo de la diarrea aguda infecciosa.

Prevención de la diarrea asociada a antibióticos

El consumo de antibióticos es muy frecuente en los países desarrollados, y en los niños es tres veces mayor que en la población adulta. La antibioterapia puede alterar la resistencia a la colonización de la microbiota intestinal y ocasionar una diversidad de síntomas, entre los que destaca la diarrea. Denominamos «diarrea asociada a antibióticos» (DAA) a la que aparece desde el inicio del tratamiento antibiótico y hasta 3-8 semanas después, y que es inexplicable por otra causa.

La incidencia de la DAA en los niños se sitúa entre el 11 y el 40%, según las diferentes estadísticas. Prácticamente todos los antibióticos pueden desencadenarla, pero es más habitual con los de amplio espectro o que incluyan bacterias anaerobias, como las aminopenicilinas, las cefalosporinas y la clindamicina. En nuestro medio, la asociación de amoxicilina-ácido clavulánico es la causa más común de esta patología, con una incidencia del 23% de los tratamientos pautados con este antibiótico. No se han demostrado diferencias significativas en la incidencia de DAA en función de la forma de administración,

oral o parenteral, aunque los pacientes hospitalizados son más susceptibles a sufrir este problema.

La clínica ocasionada por los antibióticos o por *Clostridium difficile* abarca un amplio espectro de signos y síntomas, desde una diarrea leve y autolimitada hasta cuadros graves como la colitis pseudomembranosa. El tratamiento consistirá en interrumpir el uso del antibiótico y proporcionar un adecuado soporte con fluidoterapia, eligiendo la vía oral siempre que sea posible. La mayoría de las DAA responden adecuadamente a la suspensión de la antibioterapia; si la infección lo requiere, se valorará otro antibiótico alternativo.

Aunque son muchos los estudios que han evaluado el empleo de probióticos en el tratamiento y la prevención de la DAA, la mayoría son muy heterogéneos y presentan serios problemas metodológicos; han sido realizados con múltiples cepas, con dosificación y duración del tratamiento diferentes y en pacientes con distintas edades y patologías, lo que dificulta sacar conclusiones claras. Una consideración importante es que la efectividad del tratamiento es específica de cepa, por lo que no es posible extrapolar los beneficios evidenciados en los ensayos clínicos controlados al resto de las cepas probióticas. También hay que tener en cuenta la dosificación a la que la cepa es eficaz y la duración del tratamiento.

Los ensayos llevados a cabo han podido demostrar que los probióticos en combinación con antibióticos reducen el riesgo de diarrea asociada a estos fármacos, aunque, por el momento, no se dispone de estudios concluyentes para recomendar de manera sistemática el empleo conjunto de probióticos y antibióticos. Sin embargo, algunas cepas, principalmente *S. boulardii* y *Lactobacillus* GG, han demostrado eficacia para disminuir la incidencia de DAA. Los pacientes tratados con probióticos en dosis altas ($\geq 5 \times 10^9$ UFC/día) presentan una menor prevalencia de diarrea que el grupo tratado con placebo, siendo necesario tratar a 7 pacientes con probióticos para evitar un caso de DAA (NNT= 7). Su administración debe realizarse al principio del tratamiento, no cuando se ha desencadenado el cuadro, y ha de prolongarse durante todo el tratamiento antibiótico.

En la tabla 2 se señalan los probióticos que cuentan con evidencia científica según las GPC para su uso en la prevención de la DAA en niños. Las recientes revisiones de la WGO¹⁰ y de la ESPGHAN¹³ coinciden en considerar que las cepas con mayor evidencia para prevenir la diarrea en los niños que están recibiendo antibioterapia son *Lactobacillus* GG y *S. boulardii*, por lo que recomiendan su empleo¹⁴. Al igual que en la diarrea infecciosa, y considerando la alta prevalencia de la DAA en la población infantil, deberíamos contemplar, en muchos casos, la utilización concomitante de probióticos cuando los niños están recibiendo tratamiento antibiótico, ya que seguramente tendría un impacto coste/beneficio con resultados económicamente satisfactorios¹⁵.

Conclusiones

- Cada vez se da mayor importancia a la modulación de la microbiota intestinal mediante el empleo de probióticos, prebióticos y simbióticos para tratar diversas enfermedades.
- El efecto del probiótico debe valorarse en función de la cepa utilizada, la dosis y la duración del tratamiento.
- Las situaciones en las que el empleo de los probióticos tiene mayor nivel de evidencia científica son el tratamiento de la diarrea aguda infecciosa y la prevención de la DAA.
- Los organismos probióticos que cuentan con más evidencia en estas patologías son la levadura *S. boulardii* y la cepa *L. rhamnosus* GG.
- Para la inclusión de probióticos y prebióticos en las GPC se requieren estudios aleatorizados y de seguimiento con un tamaño muestral adecuado y que demuestren su eficacia y seguridad. ■

Bibliografía

1. Suárez JE. Microbiota autóctona, probióticos y prebióticos. *Nutr Hosp*. 2013; 28 Supl 1: s38-s41.
2. Álvarez-Calatayud G, Suárez JE. Microbiota autóctona, probióticos y prebióticos. *Pharma & Health Consulting*, 2014.
3. Food and Agriculture Organization of the United Nations and World Health Organization. Health and nutritional properties of probiotics in food including powder milk with live lactic acid bacteria. WHO, 2001.
4. Hill C, Guarner F, Reid G, Gibson GR, Merenstein DJ, Pot B, et al. Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014; 11(8): 506-514.
5. Díaz JJ, Álvarez-Calatayud G. Probióticos. En: SEGHN, ed. Tratamiento en gastroenterología, hepatología y nutrición pediátrica, 4.ª ed. Madrid: Ergon, 2016; 831-844.
6. Rodríguez JM. Probióticos: del laboratorio al consumidor. *Nutr Hosp*. 2015; 31 Supl 1: s33-s47.
7. Guarino A, Ashkenazi S, Gendrel D, Lo Vecchio A, Shamir R, Szajewska H. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/European Society for Pediatric Infectious Diseases. Evidence-based guidelines for the management of acute gastroenteritis in children in Europe: update 2014. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014; 59(1): 132-152.
8. Espín B, Díaz JJ. Diarrea y trastornos funcionales digestivos en pediatría. En: Álvarez-Calatayud G, Marcos A, Margollés A, eds. Probióticos, prebióticos y salud: evidencia científica. Madrid: Ergon, 2016; 207-212.
9. Pérez Moreno J, Maturana D, Álvarez-Calatayud G, Bodas A. Guías de práctica clínica para el empleo de probióticos y prebióticos. En: Álvarez-Calatayud G, Marcos A, Margollés A, eds. Probióticos, prebióticos y salud: evidencia científica. Madrid: Ergon, 2016; 375-393.
10. Guarner F, Sanders ME, Kaufmann P, De Paula JA, Fedorak R, Garisch J, et al.; World Gastroenterology Organisation. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines: probiotics and prebiotics. Febrero de 2017. Disponible en: www.worldgastroenterology.org/guidelines/global-guidelines/probiotics-and-prebiotics/probiotics-and-prebiotics-english
11. Szajewska H, Guarino A, Hojsak I, Indrio F, Kolacek S, Shamir R, et al. Use of probiotics for management of acute gastroenteritis: a position paper by the ESPGHAN Working Group for Probiotics and Prebiotics. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014; 58(4): 531-539.
12. Salazar-Lindo E, Polanco Allué I, Gutiérrez-Castrellón P, y Grupo Ibero-Latinoamericano sobre el Manejo de la Diarrea Aguda. Guía de práctica clínica ibero-latinoamericana sobre el manejo de la gastroenteritis aguda en menores de 5 años: tratamiento farmacológico. *An Pediatr (Barc)*. 2014; 80 Supl 1: 1-4.
13. Szajewska H, Canani RB, Guarino A, Hojsak I, Indrio F, Kolacek S, et al.; on behalf of the ESPGHAN Working Group for Probiotics/Prebiotics. Probiotics for the prevention of antibiotic-associated diarrhea in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2016; 62(3): 495-506.
14. 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.
15. Vandenplas Y, Huys G, Daube G. Probiotics: an update. *J Pediatr (Rio J)*. 2015; 91(1): 6-21.