

Abril 2015– Síntesis rápida de evidencia

## ¿Cuál es el impacto de incorporar probióticos a la leche de fórmula en la salud de lactantes y niños no prematuros?

### Mensajes clave

- El uso de probióticos sería **beneficioso** para el tratamiento y prevención de **enfermedades gastrointestinales** en infantes y niños, no obstante **no es claro su impacto sobre algunas de estas enfermedades** (Diarrea del Viajero, Enteritis Necrotizante, entre otras).
- Los probióticos tiene un efecto **beneficioso en la frecuencia y duración de infecciones agudas respiratorias** altas en niños. Sin embargo, los resultados analizados presentan una alta heterogeneidad
- La suplementación de la alimentación con probióticos produce una **disminución de la incidencia y gravedad de la dermatitis atópica** en niños. La evidencia en la **prevención de otras enfermedades alérgicas no es clara**.
- **No está claro** si hay un efecto significativo en el **crecimiento de infantes** alimentados con leche de fórmula suplementada con probióticos.
- La **escasa evidencia disponible** muestra que la suplementación de la alimentación con probióticos **no produciría efectos adversos**.
- Pese al posible efecto que pudiese tener el financiamiento por parte de la industria en la calidad metodológica y efecto clínico de los ensayos clínicos controlados, no existiría una asociación significativa de sesgo de resultados en comparación con estudios financiados con otro tipo de fuentes (Gobierno, ONGs, etc).

Este documento se encuentra disponible en

EVIPNET Chile ([evipnet.minsal.cl](http://evipnet.minsal.cl))

### ¿Qué es una síntesis rápida de evidencia?

Es una recopilación de la evidencia disponible para evaluar la pertinencia de una intervención que se realiza en un plazo **no mayor a 15 días hábiles**



#### Este resumen incluye:

- **Introducción:** Contextualización del problema.
- **Principales hallazgos:** Evidencia que aporta argumentos para la toma de decisiones
- **Nota sobre la calidad de la evidencia**  
Breve nota describiendo el status en cuanto a los posibles conflictos de interés en el área.



#### No incluye:

- Recomendaciones explícitas para detallar el desarrollo de una política pública
- Consideraciones en la implementación, tales como precio, marcos regulatorios, impacto en equidad, etc.
- Análisis detallado sobre experiencias internacionales y legislación comparada.
- Datos de la realidad del país en esta área
- Listado de stakeholders clave en el área

El resumen utiliza **13 revisiones sistemáticas**

Tiempo utilizado para preparar esta síntesis:

**10 días hábiles**

### ¿Quién solicitó este resumen?

Esta síntesis fue solicitada por el **Departamento de Nutrición y Alimentos; DIPOL** del Ministerio de Salud de Chile.

# Introducción

El término probiótico comprende un amplio número de bacterias y otros microorganismos vivos, los cuales administrados en determinadas cantidades como suplemento alimenticio, pueden entregar un beneficio fisiológico a las personas que los ingieren (Ej. Mejorar respuesta inmune, favorecer el crecimiento en niños, etc.). Aunque los mecanismos celulares por los cuales se producen estos efectos aún están por descubrirse, su aplicación en muchos ámbitos de la salud es prometedora.

Dada la amplia diversidad existente de probióticos y las distintas formas y dosis de administración, es esencial conocer en detalle la evidencia científica disponible con el objetivo de determinar con claridad los beneficios sanitarios y los potenciales efectos adversos que su administración pudiese generar en la población. Específicamente en este punto, el grupo de los niños es de particular interés ya que un número creciente de fórmulas se están suplementando con probióticos a pesar de la incertidumbre existente de su eficacia.

El objetivo de este resumen de la evidencia es describir los principales resultados científicos relativos al efecto clínico de la suplementación alimentaria con probióticos, entregando una visión más detallada en la población infantil y los potenciales efectos adversos que pudiesen derivarse de la ingesta de probióticos a través de fórmulas alimenticias.

## ¿Para quién es este resumen?

Personas tomando decisiones sobre la regulación de la cantidad de probióticos en la leche de fórmula.

## ¿Cómo fue preparado este resumen?

Utilizando palabras clave como “Probióticos”, “Infantes”, “Niños” y “Leche de fórmula”, se buscó en las bases de datos PubMed, Cochrane Library, PDQ Evidence, Health System Evidence y Health Evidence con el objetivo de identificar revisiones sistemáticas del tema. Se seleccionaron preferentemente las que se realizaron en los últimos 5 años y que abordaban específicamente el impacto directo en la leche de fórmula sobre niños no prematuros.

## Objetivo de esta síntesis

Informar la toma de decisiones respecto del efecto de una política para controlar el nivel de probióticos de la leche de fórmula en niños no prematuros. Se buscan artículos que evalúen el impacto de una política de estas características. Se presentan los principales hallazgos encontrados, junto a una breve nota sobre la calidad de la evidencia utilizada.

# Resumen de Hallazgos

Esta síntesis busca conocer el riesgo de incorporar probióticos en la leche de fórmula en la salud de los niños no prematuros. Se compara la presencia de probióticos contra la ausencia de éstos. Adicionalmente, se incluyeron artículos que consideraban la ingesta de probióticos en general, mientras que se excluyeron los que no tenían como población objetivo a niños o lactantes. Se excluyeron artículos que mencionaban pre o simbióticos.

Se encontraron 13 revisiones sistemáticas realizadas entre los años 2007 y 2013. Pese a que algunos estudios incluyen población adulta, los resultados aquí reportados corresponden únicamente a infantes o niños.

Se señalan los resultados que no son estadísticamente significativos ( $p > 0.05$ ) en este color

## Hallazgo 1 - Efecto de probioticos en enfermedades gastro-intestinales

→ El uso de probioticos sería beneficioso para el tratamiento y prevención de enfermedades gastrointestinales en infantes y niños.

Las enfermedades consideradas en el estudio incluyeron diarrea infecciosa, síndrome de intestino irritable, helicobacter pylori, enfermedad por clostridium difficile entre otras. No se observó un efecto en las enfermedades Diarrea del Viajero y Enteritis Necrotizante. El efecto de algunas especies específicas de probiotico aún no es claro.

Ref	Población	Intervención	Comparador	Indicador	Resultado	IC 95%
[1]	Infantes	Ingesta de probióticos que incluyen entre otros Lactobacillus, Bifidobacterium, Saccharomyces, Streptococcus, Enterococcus	Placebo o sin terapia	Prevención y tratamiento de enfermedades gastrointestinales	RR = 0.41	0.27/0.62
	Niños				RR = 0,36	0.24/0.55

→ El uso de probioticos reduce la duración de diarrea y fiebre en niños

Ref	Población	Intervención	Comparador	Indicador	Resultado	IC 95%
[2]	Niños	Ingesta de probióticos por al menos 7 días, que incluyó variedades de Lactobacillus, Bifidobactrium y Saccharomyces entre otros.	Placebo	Duración de la diarrea	Dif. Medias -0.66	-0.94/-0.38
				Duración de la fiebre	Dif. Medias -0.18	-0.34/-0.02

→ La suplementación con probioticos sería beneficioso para el tratamiento de cólicos en niños, mientras que no tendría un impacto significativo en la duración del llanto.

Ref	Población	Intervención	Comparador	Indicador	Resultado	IC 95%
[3]	Niños	Suplementos de probioticos	Simeticona o Placebo	Minutos de llanto en un plazo de 7 días	Dif. Medias -56.03	-59,9 /52,2
				Éxito de tratamiento de cólicos	RR = 0,06	0,01 a 0,25

## Hallazgo 2 - Efecto de probióticos en enfermedades respiratorias

→ Los probióticos tiene un efecto beneficioso en la frecuencia y duración de infecciones agudas respiratorias altas en niños.

Los resultados analizados presentan una alta heterogeneidad derivada de los diferentes tipos de probióticos y participantes considerados en los meta-análisis[4].

Ref	Población	Intervención	Comparador	Indicador	Resultado	IC 95%
[5]	Niños y adultos sanos sin vacunas en los últimos 12 meses	Suplemento de probióticos, individual o en mezcla por al menos 7 días	Placebo o sin tratamiento	# de participantes con al menos 1 episodio de enfermedades respiratorias agudas altas	OR = 0,58	0.36/ 0.92;
				# de participantes con al menos 3 episodios de enfermedades respiratorias agudas altas	OR = 0,53	0.36/0.80
				# de episodios de enfermedades respiratorias agudas altas por año	RR = 0,88	0,81/0,96
				# de participantes que usa antibióticos para episodios de enfermedades respiratorias agudas altas	OR = 0,67	0,45/0,98

## Hallazgo 3 – Efecto de probióticos en enfermedades relacionadas con el sistema inmune

→ La suplementación de la alimentación con probióticos produce una disminución de la incidencia y gravedad de la dermatitis atópica en niños.

El efecto estaría influenciado por tipo de procesamiento de las formulas (Ej. Hidrolizada o Parcialmente Hidrolizada) y el tipo de probiótico. No está claro si este efecto se mantiene en el tiempo por falta de estudios con seguimientos prolongados.

Ref	Población	Intervención	Comparador	Indicador	Resultado	IC 95%
[6]	Infantes, madres amamantando o embarazadas	Suplemento probiotico	Placebo o sin tratamiento	Frecuencia de dermatitis atópica en infantes	RR = 0,51	0.32/0.84

→ Las madres que toman probióticos generan un efecto protector del para prevenir eczema en los niños.

El efecto se observó sólo cuando la bacteria usada correspondió a una mezcla de nonspore lactobacilli and bifidobacteria. Se observa un alto grado de heterogeneidad en el análisis ( $I^2=57\%$ )

Ref	Población	Intervención	Comparador	Indicador	Resultado	IC 95%
[7]	Embarazadas, madres amamantando y niños	Probioticos sin distinción del tipo de bacteria administrados a sus madres o a ellos mismos	Placebo	Incidencia de eczema en niños menores de 2 años	RR = 0,69	0,62/0,78

→ **Suplementación pre y postnatal de probioticos reduce el riesgo de sensibilización atópica en niños, mientras que no está claro su beneficio sobre enfermedades alérgicas.**

El efecto dependería del tipo de probiotico y tiempo en que se suplementa la alimentación.

Ref	Población	Intervención	Comparador	Indicador	Resultado	IC 95%
[8]	Niños sin antecedentes de enfermedades atópicas entre su nacimiento y los 18 años	Suplementos probioticos individuales o mixtos administrados en los períodos pre o postnatal durante el 1er años de vida	Placebo	Riesgo de sensibilización atópica con suplementación prenatal	RR = 0,88	0.78/0.99
[8]				Riesgo de sensibilización atópica con suplementación postnatal	RR = 0,86	0.75/0.98
[9]	Infantes alimentados de forma enteral durante los primeros 6 meses de vida sin antecedentes de enfermedades alérgicas	Probioticos agregados a leche humana o formula, agregados en su procesamiento o dados en forma separada	Placebo o sin tratamiento	Incidencia de todas las enfermedades alérgicas	RR = 0,90	0,75/1,08
[9]				Incidencia de hipersensibilidad alimentaria (síntomas gastrointestinales)	RR = 1,04	0,27/4,03

## Hallazgo 4 – Efecto de probioticos en crecimiento

→ **No está claro si hay un efecto significativo en el crecimiento de infantes alimentados con leche de formula suplementada con probioticos.**

El efecto pareciera estar asociado al tipo de probiotico utilizado (*Lactobacillus rhamnosus* GG – LGG), la dosis establecida, el tipo de formula (formula acidificada) y la duración de la intervención.

Ref	Población	Intervención	Comparador	Indicador	Resultado	IC 95%
[10]	Infantes recibiendo fórmula	Suplemento probiótico en fórmula con una dosis que varió entre $10^6$ a $10^9$ UFC/gr entregada entre 4 semanas a 7 meses	Fórmula sin suplemento probiótico	Ganancia de peso	Dif. Medias = 0,96gr/día	-0,70/2,63
				Ganancia de Altura	Dif Medias = -0,39mm/mes	-1,32/0,53
				Perímetro craneano	Dif Medias = 0,56mm/mes	-0,17/1,30
				Ganancia de peso con LGG después de 3 meses	Dif en cambio en score de desviación estándar = 0,33	0,24/0,42
[11]	Infantes recibiendo exclusivamente fórmula	Suplemento probiótico entregado en un periodo variable de 14 días a 7 meses.	NA	Ganancia de peso	Diferencia de medias = 0,76 gr/día	-2,57/4,09

## Hallazgo 5 – Seguridad de los probióticos

→ La escasa evidencia disponible muestra que la suplementación de la alimentación con probióticos no produciría efectos adversos.

Algunos de los efectos adversos descritos corresponderían a vómitos, flatulencia y aumento de la irritabilidad. En general muchos probióticos (individuales o en preparaciones mixtas) han demostrado su uso seguro en pacientes de distintos rangos de edad que reciben soporte nutricional[12].

Ref	Población	Intervención	Comparador	Indicador	Resultado	IC 95%
[5]	Niños y adultos sanos sin vacunas en los últimos 12 meses.	Suplemento de probióticos, individual o en mezcla por al menos 7 días	Placebo o sin tratamiento	Efectos Adversos	OR = 0,92	0,37 / 2,28

---

## Nota sobre la calidad de la evidencia utilizada

No se observa una asociación significativa entre el sesgo en la calidad metodológica y los resultados de ensayos clínicos controlados sobre formulas suplementadas con probioticos y el financiamiento realizado por la industria de alimentos.

Si bien es preferible que la evidencia científica disponible se base en investigación realizada de forma independiente, financiada por organismos sin fines de lucro nacionales o internacionales, una revisión sistemática que analizó la influencia del financiamiento de la industria alimentaria en el efecto clínico y calidad metodológica en ensayos clínicos controlados de simbióticos, probioticos y prebióticos en formulas infantiles, demostró que no existió una asociación significativa de sesgo de resultados en comparación con estudios no financiados por la industria alimentaria.

Los valores p Chi-square para ganancia de peso, ganancia de talla y perímetro craneano, tomando como referencia los estudios financiados por la industria, fueron de 0,309, 0,667 y 0,712 respectivamente. Una situación similar se observó al analizar la tolerancia a distintos tipos de síntomas (Ej. Cólicos, vómitos, etc), características de las deposiciones y estado de la microflora intestinal[13].

# Información Adicional

## Citación sugerida

Víctor Zárate, Cristian Mansilla. ¿Cuál es el impacto de incorporar probióticos a la leche de fórmula en la salud de lactantes y niños no prematuros? Abril 2015. EVIPNet Chile; Ministerio de Salud, Gobierno de Chile.

## Palabras Clave

Probiotics; Infant formula; Milk formula; Supplementation; Johnsonii; Rapid Response synthesis.

## Referencias

- [1] M. L. Ritchie and T. N. Romanuk, "A meta-analysis of probiotic efficacy for gastrointestinal diseases.," *PLoS One*, vol. 7, no. 4, p. e34938, Jan. 2012.
- [2] P. Salari, S. Nikfar, and M. Abdollahi, "A meta-analysis and systematic review on the effect of probiotics in acute diarrhea.," *Inflamm. Allergy Drug Targets*, vol. 11, no. 1, pp. 3–14, Feb. 2012.
- [3] J. Anabrees, F. Indrio, B. Paes, and K. AlFaleh, "Probiotics for infantile colic: a systematic review," *BMC Pediatr.*, vol. 13, no. 1, p. 186, Jan. 2013.
- [4] E. K. Vouloumanou, G. C. Makris, D. E. Karageorgopoulos, and M. E. Falagas, "Probiotics for the prevention of respiratory tract infections: a systematic review.," *Int. J. Antimicrob. Agents*, vol. 34, no. 3, pp. 197.e1–10, Sep. 2009.
- [5] Q. Hao, Z. Lu, B. R. Dong, C. Q. Huang, and T. Wu, "Probiotics for preventing acute upper respiratory tract infections.," *Cochrane database Syst. Rev.*, no. 9, p. CD006895, Jan. 2011.
- [6] N. Foolad, E. A. Brezinski, E. P. Chase, and A. W. Armstrong, "Effect of nutrient supplementation on atopic dermatitis in children: a systematic review of probiotics, prebiotics, formula, and fatty acids.," *JAMA dermatology*, vol. 149, no. 3, pp. 350–5, Mar. 2013.
- [7] D. Dang, W. Zhou, Z. J. Lun, X. Mu, D. X. Wang, and H. Wu, "Meta-analysis of probiotics and/or prebiotics for the prevention of eczema.," *J. Int. Med. Res.*, vol. 41, no. 5, pp. 1426–36, Oct. 2013.
- [8] N. Elazab, A. Mendy, J. Gasana, E. R. Vieira, A. Quizon, and E. Forno, "Probiotic administration in early life, atopy, and asthma: a meta-analysis of clinical trials.," *Pediatrics*, vol. 132, no. 3, pp. e666–76, Sep. 2013.
- [9] D. A. Osborn and J. K. Sinn, "Probiotics in infants for prevention of allergic disease and food hypersensitivity.," *Cochrane database Syst. Rev.*, no. 4, p. CD006475, Jan. 2007.
- [10] H. Szajewska and A. Chmielewska, "Growth of infants fed formula supplemented with *Bifidobacterium lactis* Bb12 or *Lactobacillus GG*: a systematic review of randomized controlled trials," *BMC Pediatr.*, vol. 13, no. 1, p. 185, Jan. 2013.
- [11] M. N. Mugambi, A. Musekiwa, M. Lombard, T. Young, and R. Blaauw, "Synbiotics, probiotics or prebiotics in infant formula for full term infants: a systematic review.," *Nutr. J.*, vol. 11, p. 81, Jan. 2012.
- [12] K. Whelan and C. E. Myers, "Safety of probiotics in patients receiving nutritional support: a systematic review of case reports, randomized controlled trials, and nonrandomized trials.," *Am. J. Clin. Nutr.*, vol. 91, no. 3, pp. 687–703, Mar. 2010.
- [13] M. N. Mugambi, A. Musekiwa, M. Lombard, T. Young, and R. Blaauw, "Association between funding source, methodological quality and research outcomes in randomized controlled trials of synbiotics, probiotics and prebiotics added to infant formula: a systematic review.," *BMC Med. Res. Methodol.*, vol. 13, p. 137, Jan. 2013.