

Ponente: Iva Hojsak, Croacia



TFGI y el papel de los probióticos

Para los trastornos funcionales de dolor abdominal o TFGI relacionados con dolor tenemos cuatro categorías en los criterios de Roma IV: dispepsia funcional, síndrome de intestino irritable (SII), migraña abdominal y dolor abdominal funcional, ahora caracterizado como “no especificado de otra forma”. Quisiera enfocar mi atención más en los niños que ya no eran bebés, es decir, los niños pequeños y los niños grandes.

El síndrome de intestino irritable (SII) y el dolor abdominal funcional (DAF) son los trastornos de dolor abdominal funcional más frecuentes y además tenemos mucha más evidencia sobre el papel de los probióticos en esos dos TFGI. La etiología parece ser similar en los bebés y los niños mayores. Sabemos que estos pacientes tienen predisposición genética, mayor incidencia de eventos al comienzo de la vida o factores psicológicos. Sabemos que el DAF o el SII pueden comenzar inusualmente a menudo después de una infección y se ha demostrado que aquellos pacientes que presentan una inflamación leve tienen alterado el microbioma intestinal. Es importante anotar que se ha demostrado que los pacientes con TFGI tienen sensibilidad visceral alterada o hipersensibilidad, que forma parte del eje cerebro-intestino.

Diagnóstico y tratamiento

El problema que enfrentan los médicos es cómo diagnosticar el TFGI. La falta de un biomarcador condujo al desarrollo de criterios diferentes, de los cuales los más ampliamente aceptados son los de Roma. La versión más reciente de los criterios de Roma es Roma IV, donde se destaca la importancia del diagnóstico positivo sobre el diagnóstico negativo. Debemos intentar que los padres y el niño dejen el consultorio sabiendo que tienen algún tipo de TFGI. Hemos demostrado en nuestro estudio que los pacientes a los que se les hizo diagnóstico de DAF en la primera consulta tenían una tendencia hacia una disminución de sus síntomas en la segunda consulta, en comparación con los niños que no eran conscientes de la naturaleza de su enfermedad al comienzo.

En ocasiones los médicos tienden a subestimar la importancia de los síntomas en niños que tienen proble-

mas funcionales. Sin embargo, se ha demostrado que la carga emocional asociada con el dolor abdominal crónico es enorme, sin importar si el dolor es funcional o causado por enfermedades orgánicas. Además, la calidad de vida se reduce significativamente.

Por tanto, todavía estamos tratando de encontrar una estrategia de tratamiento adecuada. Como tratamientos farmacológicos usamos diferentes antiespasmódicos, antidepressivos, antihistamínicos y laxantes. Sin embargo, en general carecemos de estudios de alta calidad aleatorizados controlados con placebo en niños, que nos indiquen qué tratamientos farmacológicos son eficaces.

Para el tratamiento no farmacológico tenemos las modificaciones de la dieta. Sabemos que la dieta libre de lactosa no es eficaz en el FAP. Para la dieta FODMAP en el SII existe un ensayo aleatorizado controlado (EAC) que incluyó 33 niños y demostró una mejoría de los síntomas en los adolescentes con síndrome de intestino irritable. Hay más evidencia sobre hipnoterapia y terapia conductista cognitiva; incluso el metaanálisis demuestra que son efectivas. Sin embargo, no están ampliamente disponibles.

Probióticos

Existen 10 EAC que investigaron la eficacia de los probióticos en trastornos gastrointestinales relacionados con dolor, en los cuales se incluyeron 745 niños. Evaluaron en total 4 cepas o combinaciones de cepas. Tres ensayos investigaron LGG, 5 *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 y 2 productos probióticos de múlti-

ples cepas. Los estudios con LGG se centraron sobre todo en el SII, en tanto que los de *L. reuteri* DSM 17938 se centraron más en el DAF “no especificado de otra manera” (Gráfico 1).

Con LGG, el diseño difiere entre los ensayos ¿Qué está diciendo el metaanálisis acerca de la eficacia de LGG en el tratamiento de los TFGI? En general, la tasa de respondedores fue significativamente mejor en el grupo de LGG y fue más pronunciada en el SII, pero en el DAF no hubo diferencia. La frecuencia del dolor disminuyó significativamente en el grupo de LGG, en comparación con el de placebo.

Esto también fue más pronunciado en el SII en comparación con los TFGI, en donde no hubo diferencia. La gravedad del dolor también disminuyó de forma más pronunciada en el SII, en tanto que en los TFGI no hubo diferencia. Con *L. reuteri* DSM 17938 de nuevo tenemos algunas diferencias en el diseño del ensayo, pero todos los estudios tuvieron seguimiento después de la intervención. El metaanálisis muestra que la intensidad del dolor se redujo significativamente en el DAF con la cepa de *L. reuteri*. Si miramos detenidamente cada estudio, 3 de los 4 EAC encontraron una disminución en la intensidad del dolor en el grupo de probiótico y un número significativamente mayor de días sin dolor en los niños que recibieron *L. reuteri*, en comparación con los que recibieron placebo (Gráficos 2 y 4).

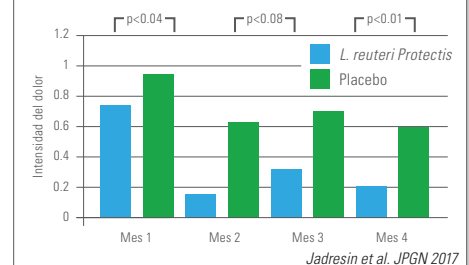
Una cosa que quiero subrayar también es la importancia del placebo. Se demostró en nuestro estudio, y también lo han encontrado otros, que existe una dis-

1: Tasa de respondedores con LGG

Síndrome del intestino irritable	Experimental		Control		Razón de riesgo	
	Eventos	Total	Eventos	Total	Peso	M-H, Fijo, IC 95%
Bausserman 2005	11	25	10	25	28.9%	1.10 (0.57, 2.11)
Francavilla 2010	33	42	17	38	51.5%	1.76 (1.19, 2.59)
Gawronska 2007	16	18	7	19	19.6%	2.41 (1.31, 4.44)
Subtotal (95% CI)		85		82	100.0%	1.70 (1.27, 2.27)
Total de eventos	60		34			
Heterogeneidad: $\chi^2=3.00$, $df=2$, $(P=0.22)$; $I^2=33\%$						
Prueba de efecto general: $Z=3.56$ ($P=0.0004$)						

Horvath et al. APT 2011

2: Intensidad del dolor (Jadresin)



Jadresin et al. JPGN 2017

Aviso Importante: La leche materna es el mejor alimento para el lactante. Información exclusiva para profesionales de la salud.



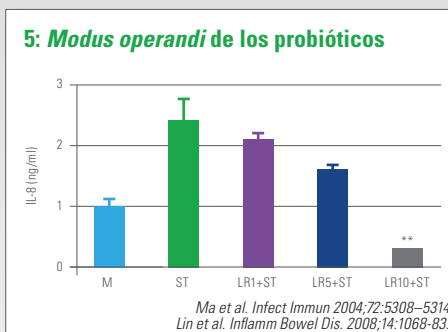
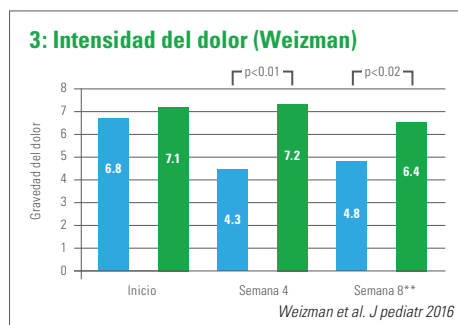
minución significativa de la gravedad de los síntomas en los grupos de placebo. Entre 40% y 50% mejoraron solo tomando placebo.

Los probióticos pueden mejorar o cambiar el microbioma, por lo menos durante el tiempo en que se están usando. Sabemos que, en estudios *in vitro*, algunas cepas de probióticos tienen la capacidad de disminuir la cantidad de citocinas proinflamatorias y *L. reuteri* pudo disminuir *in vitro* y también *in vivo* la sensación de dolor que fue desencadenado por la capsaicina y el disparo de los potenciales de acción de las raíces raquídeas evocado por la distensión (Gráfico 5).

¿Podemos introducir los probióticos más temprano, sobre todo teniendo en cuenta los nuevos EAC, pero teniendo también en cuenta la eficacia del placebo? Así pues, en cierta proporción de los pacientes podemos considerar los probióticos como primer paso junto con tranquilizar y educar.

Estreñimiento y probióticos

El estreñimiento tiene una alta prevalencia de cerca de 9% en todo el mundo y en más de 90% de los casos no tiene causa orgánica subyacente. La etiología es multifactorial de acuerdo con la edad: El comportamiento de retención es muy importante, sobre todo en los niños pequeños, junto con factores psicológicos y sociales y también con alteraciones de la microbiota intestinal. Sobre la base de las directrices de ESPGHAN y NASPGHAN para el tratamiento del estreñimiento funcional, se ha propuesto que el polietilenglicol (PEG) sea el tratamiento de primera línea y estas directrices no recomiendan el uso de probióticos para el tratamiento del estreñimiento infantil.



Se ha demostrado que los niños que tienen estreñimiento durante la infancia todavía tienen el problema en la adolescencia y también en la edad adulta.

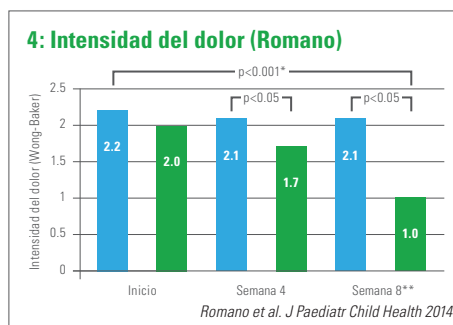
Los probióticos parecen tener algún efecto promisorio, por lo menos en los estudios *in vitro*, en los cuales se ha demostrado que reducen el tiempo de tránsito en el colon.

Esto se hizo más pronunciado en los estudios en adultos, en donde el metaanálisis demuestra que los probióticos en general disminuyen el tiempo de tránsito intestinal en cerca de 12 horas.

Además, aumentan la frecuencia de la deposición en 1,3 deposiciones a la semana. También existe un efecto específico de la cepa y de la especie, con base en lo cual todos estos metaanálisis abogan por cepas probióticas específicas.

Probióticos y estreñimiento en niños

Sin embargo, en los niños, tenemos 9 EAC con 677 pacientes, si bien es cierto que la mayoría de los es-



tudios utilizó probióticos y cepas diferentes; tuvieron protocolos diferentes, diseños diferentes y usaron los probióticos a edades diferentes. El metaanálisis del año pasado muestra que no hay ningún efecto del uso de probióticos como tratamiento complementario de los laxantes en niños con estreñimiento funcional.

Este metaanálisis se publicó antes de estos últimos dos EAC en bebés y niños mayores, que fueron bastante grandes. Uno de ellos es el estudio polaco, en el que se usó *L. reuteri* DSM 17938 en niños > 3 años, junto con PEG y no se encontró ningún efecto. Al igual que en nuestro estudio, en el cual utilizamos *L. reuteri* junto con lactulosa y no encontramos ningún efecto adicional de sumarle probióticos a la lactulosa. Estos dos estudios son bastante diferentes al estudio italiano publicado en 2010, que se realizó en bebés y a los que no se les dio tratamiento con laxantes. La diferencia podría ser explicada, por lo menos en parte, por el hecho de que los últimos dos estudios incluyeron niños pequeños, de modo que el mecanismo patológico del estreñimiento es muy diferente al de los bebés. También existe la diferencia en el laxante porque en estos dos estudios se usaron laxantes y sabemos que el PEG y la lactulosa pueden influir en el microbioma intestinal.

Conclusión

- Los probióticos no son iguales.
- Solo deberían recomendarse cepas probadas para ciertas afecciones/indicaciones clínicas.
- Aconsejar el uso de probióticos, deberíamos considerar:
 - DAF/IBS – dar diagnóstico positivo
 - Para tener en cuenta:
 - LGG para IBS.
 - *L. reuteri* DSM 17938 para FAP.
 - Para el estreñimiento:
 - Evidencia actual limitada.

Jung C et al. 2017

