

Artículo original

Utilidad de los probióticos multiespecie en la incidencia de complicaciones infecciosas en pacientes pediátricos críticamente enfermos. Reporte de un estudio clínico controlado piloto

José Luis Granados-González,* Arturo Gerardo Garza-Alatorre,* María Concepción Tello-Zavala,** Carolina Vázquez-García*

RESUMEN

Objetivo: disminuir la incidencia de infecciones nosocomiales en el paciente crítico con el uso de probióticos multiespecie.

Pacientes y métodos: ensayo clínico piloto, experimental, prospectivo, doble ciego, aleatorizado, placebo-controlado realizado en la Unidad de Cuidados Críticos Pediátricos del Hospital Universitario de Agosto 2006 a Septiembre 2008. Se excluyeron pacientes con cirugía abdominal, perforación intestinal, infección gastrointestinal, sangrado intestinal, infección sistémica, inmunosupresión (leucocitos totales < 4,000/L o neutrófilos totales < 1,500/L), respuesta inflamatoria sistémica, fallecimiento en las primeras 24 h de internamiento, falta de autorización de padres o tutores. Se distribuyeron aleatoriamente en grupo experimental, que recibió *Lactobacillus rhamnosus* 150 (ALGAM QUALITY®), *Lactobacillus acidophilus* 150 y *Lactobacillus paracasei* subsp. *paracasei* (ProbioTec-CHR HANSEN®); el placebo fue una fórmula láctea de inicio (Novamil® 1 BAYER); ambos se administraron cada 24 horas hasta el egreso de la unidad. Se recabaron datos al ingreso, cada tercer día y al egreso de la sala.

Resultados: ingresaron 258 pacientes a la unidad y se incluyeron al estudio 19, diez del grupo experimental y nueve del control. Cuatro del grupo experimental desarrollaron infección nosocomial y tres del control. La incidencia de infección del grupo experimental y control fue de 40 y 33.3%, respectivamente ($p > 0.05$). El riesgo relativo de infección en el grupo experimental fue de 1.33 (IC: 0.204-8.708, $p=0.67$). No se presentaron efectos adversos ligados al uso de los probióticos.

Conclusiones: en este análisis preliminar no encontramos una disminución de la incidencia de infecciones nosocomiales con la administración de probióticos multiespecie. Se requiere completar el tamaño muestral para tener conclusiones definitivas.

Palabras clave: probióticos, infección nosocomial, sepsis, neumonía, infección urinaria, cuidados intensivos.

ABSTRACT

Objective: Reduce the incidence of nosocomial infections in the critically ill patient with the use of multi-strain probiotics.

Materials and Methods: Experimental, prospective, double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial conducted in the Pediatric Critical Care Unit of the University Hospital of the UANL, from August 2006 to September 2008. We excluded patients with abdominal surgery, intestinal perforation, gastrointestinal infection, intestinal bleeding, systemic infection, immunosuppression (total leukocyte count <4000/L or total neutrophils <1500/L), systemic inflammatory response syndrome, death in the first 24 hrs. of admission, and lack of permission from parents or guardians. They were distributed randomly into: a) experimental group which received *Lactobacillus rhamnosus* 150 (ALGAM QUALITY®), *Lactobacillus acidophilus* 150 and *Lactobacillus paracasei* subsp. *paracasei* (ProbioTec-CHR HANSEN®), and b) placebo which was neonate milk formula (Novamil® BAYER). Both were administered every 24 hours until discharge from the unit. Data were collected at admission, every third day and after leaving the unit.

Results: Two hundred and fifty-eight patients were admitted to the unit and 19 were included in the study, ten in the experimental group and nine controls. Four from the experimental group developed nosocomial infections and three from the control. The incidence of infection in the experimental and control groups was 40 and 33.3% respectively ($p > 0.05$). The relative risk of infection in the experimental group was 1.33 (CI: 0.204-8.708, $p = 0.67$). There were no adverse effects associated with the use of probiotics.

Conclusions: In this preliminary analysis we did not find a decrease in the incidence of nosocomial infections with the use of multi-strain probiotics. For definitive conclusions to be reached, we need to complete the required sample size.

Key words: Probiotics, nosocomial infections, sepsis, pneumonia, urinary tract infection, critical care, critical illness.

* Departamento de Pediatría, Facultad de Medicina y Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González, UANL.

** Departamento de Microbiología, Hospital Central Ignacio Morones Prieto, Universidad Autónoma de San Luis Potosí.

Correspondencia: Dr. José Luis Granados González. Departamento de Pediatría, Facultad de Medicina y Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González de la UANL. Avenida Francisco I Madero y Gonzalitos s/n, colonia Mitras Centro, CP 64460, Monterrey, Nuevo León, México. Correo electrónico: luisgranadosglz@yahoo.com

Recibido: octubre, 2008. Aceptado: diciembre, 2008.

Este artículo debe citarse como: Granados-González JL, Garza-Alatorre AG, Tello-Zavala MC, Vázquez-García C. Utilidad de los probióticos multiespecie en la incidencia de complicaciones infecciosas en pacientes pediátricos críticamente enfermos. Reporte de un estudio clínico controlado piloto. Medicina Universitaria 2009;11(42):8-16.

La versión completa de este artículo también está disponible en: www.revistasmedicasmexicanas.com.mx, www.meduconuanl.com.mx

En el curso de una enfermedad crítica, el intestino se daña por hipoperfusión esplácica. La reperfusión posterior provoca la pérdida de función de barrera del intestino, lo que lo convierte en un órgano proinflamatorio que libera citocinas y desencadena el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica. Durante la hospitalización en la unidad de cuidados críticos pediátricos (UCCP), la flora intestinal normal de los pacientes se ve afectada y sustituida por microorganismos patógenos; además, el microambiente de la mucosa gastrointestinal está desequilibrado (alteración de la permeabilidad, disminución de moco, modificación del pH, entre otros).¹⁻⁵ Lo anterior se debe a factores coadyuvantes como el ayuno de más de 24 horas, la administración de antibióticos de amplio espectro y de nutrición parenteral, íleo u obstrucción intestinal y el subsecuente crecimiento bacteriano excesivo, lo que en conjunto tendrá un efecto directo en el pronóstico de la enfermedad y de morbilidad y mortalidad del sujeto.^{2,6-13} El estrés del paciente crítico disminuye las concentraciones de IgA secretora y aumenta las de norepinefrina, esto eleva 100 veces el crecimiento de bacterias gramnegativas; además, potencia su virulencia y cambia su fenotipo a uno más agresivo.^{6,9} Algunos estudios revelan que existe un riesgo mayor de sepsis por enterobacterias debido a la traslocación intestinal del paciente internado en la UCCP, dada la colonización patológica del intestino.^{6,7,10,11,13-15}

Según estadísticas de Estados Unidos, 6% de todos los pacientes hospitalizados padecen infecciones nosocomiales,¹⁶ y probablemente dicha cifra sea mayor en países en vías de desarrollo, como México. Se ha reportado que la sepsis es la complicación médica y quirúrgica más frecuente, pues afecta a 750,000 pacientes y ocasiona 210,000 fallecimientos al año, lo que la ubica como la décima causa de muerte en Estados Unidos.^{9,12} Además, las infecciones nosocomiales como la neumonía y la diarrea infecciosa son de las primeras causas de morbilidad y mortalidad en las UCCP.¹⁷⁻¹⁹ Entre las nuevas estrategias para el biocontrol de la infección en estas unidades pueden mencionarse los probióticos,⁹ que son complementos microbianos vivos o componentes de éstos con acción benéfica en el ser humano.^{20,21} Los lactobacilos tienen efecto en la reducción o eliminación de los microorganismos potencialmente patógenos; disminuyen o desechan toxinas, mutágenos y carcinógenos; promueven la apoptosis; sintetizan y liberan nutrientes, antioxidantes y factores de crecimiento; inhi-

ben la activación del factor nuclear NFκB, de la síntesis de IL-6 y 8, del TNF-α y la ciclooxigenasa-2 (COX-2); reducen la infiltración tisular de neutrófilos; controlan la transferencia de los antígenos de la dieta; aumentan la actividad de los macrófagos y las concentraciones de IgA sistémica y de las mucosas; inducen inmunidad celular; estimulan la producción de citocinas supresoras (TGF-β, IL-10); suprimen células TCD4, la actividad de Th2 y la proliferación de esplenocitos; minimizan la producción de IgE e IgG-1; aumentan el γ-interferón por medio de la activación de células T, lo que mejora la defensa inmunológica del huésped; instigan la fagocitosis²² (en especial *L. rhamnosus*); y bloquean la liberación de compuestos que modulan la respuesta inflamatoria en los estados de sepsis.^{1,7,9,16,22-26} En situaciones vinculadas con la elevada permeabilidad de la mucosa intestinal, los lactobacilos pueden menoscabar esta alteración, ya que producen bacteriocinas, peróxido de hidrógeno y biosurfactantes que incrementan su supervivencia en el tubo gastrointestinal y pueden inhibir competitivamente la adhesión de bacterias patógenas al epitelio intestinal. Muchas especies de probióticos inducen la producción de defensina-β2, un péptido antimicrobiano.

Con base en estos efectos inmunológicos locales y sistémicos de los probióticos, la regulación del sobrecrecimiento bacteriano, de la traslocación bacteriana y las infecciones, este estudio intentó demostrar la disminución en la incidencia de complicaciones infecciosas (diagnosticadas con criterios habituales) como sepsis, neumonía intrahospitalaria, neumonía asociada al ventilador o infección de las vías urinarias en la UCCP,^{18,27-30} mediante la administración de probióticos multiespecie (*L. acidophilus*, *L. rhamnosus* y *L. paracasei* subsp. *paracasei*).

PACIENTES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio piloto experimental, prospectivo, con asignación al azar, doble ciego, controlado con placebo, en el Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González de la Universidad Autónoma de Nuevo León, en la unidad de cuidados críticos pediátricos, de agosto de 2006 a septiembre de 2008. El cálculo del tamaño de muestra significativa determinó que se requerían 44 pacientes, 22 de cada grupo, con una reducción esperada de infección de 85 a 60%, y error alfa de 5%, con un poder estadístico de 80%. Se incluyeron pacientes pediátricos de uno y

otro sexo, internados en la UCCP, mayores de un mes de edad y menores de 16 años. Se excluyeron los sujetos a los que se les había realizado una operación en el tubo gastrointestinal, que tuvieran perforación intestinal, infección gastrointestinal activa, sangrado digestivo, infección sistémica, inmunosupresión (definida como leucocitos totales menores de 4,000/L o neutrófilos totales menores de 1,500/L), indicios de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, disfunción cardiovascular secundaria a sepsis; negativa o falta de autorización o consentimiento escrito de los padres o tutores del paciente para la administración o fallecimiento en las primeras 24 horas de haber iniciado el estudio. El proyecto fue autorizado por el Comité de Ética de la Facultad de Medicina y del Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González de la Universidad Autónoma de Nuevo León.

Los probióticos utilizados en el estudio fueron: *Lactobacillus rhamnosus* 150 (ALGAM QUALITY®, lote: 3E131) y una combinación de *Lactobacillus acidophilus* 150 y *Lactobacillus paracasei* subsp. *paracasei* (ProbioTec-CHR HANSEN®, lote: 04042); todos administrados en una dosis de 8×10^{10} UFC/mL cada 24 horas durante todo el tiempo de hospitalización en la unidad. Al grupo control se le dio un gramo de fórmula láctea de inicio para neonatos (Novamil® 1 Bayer, lote: 11324) cuyas características físicas fueron similares al liofilizado de probióticos. La viabilidad de los probióticos se comprobó cada tres meses a través de la siembra de los microorganismos en agar MRS e incubación a 37°C durante 48 horas en condiciones de anaerobiosis. El empaquetamiento de cada tubo Eppendorf con sustancia experimental o placebo se realizó bajo condiciones de esterilidad. Después de obtener el consentimiento informado, los pacientes se distribuyeron al azar al grupo experimental o al de control. Ambas sustancias fueron diluidas por el personal del banco de leche en 5 mL de solución salina al 0.9%, y administradas por el personal de enfermería de la UCCP, en esquema doble ciego, a través de una sonda naso u orogástrica con oclusión posterior durante dos horas. La aplicación del probiótico se realizó independientemente del ayuno, del tipo de alimentación o la colocación de dispositivos, como catéteres; sin embargo, se procuró siempre seguir un protocolo de mínima invasión.³¹⁻³³ Los lineamientos de manejo en la unidad fueron semejantes en ambos grupos, a criterio del médico tratante.

La captura de datos se hizo de manera cegada al tratamiento asignado al ingreso, cada tercer día y al término del estudio. Se valoraron factores demográficos como la edad (los pacientes se dividieron en grupos de: 1-12, 13-24, 25-48 y más de 48 meses de edad) y el diagnóstico de ingreso.

También se corroboró la aparición de alguna infección nosocomial por medio de cultivos de sangre, orina o aspirado bronquial, realizados a criterio del médico tratante. Se analizaron factores de manejo y de comorbilidad como signos vitales, parámetros ventilatorios y de laboratorio, uso de aminas vasoactivas (dobutamina, dopamina, norepinefrina, adrenalina, vasopresina, milrinona) y antibióticos, tipo de alimentación y días de hospitalización en la UCCP. Ninguno de los pacientes ni el personal que realizó la encuesta o que administró el liofilizado tuvieron conocimiento de la asignación a un determinado grupo. Ambas sustancias se conservaron bajo refrigeración a una temperatura de 4 a 8 °C.

El análisis estadístico se efectuó por medio del paquete *Statistical Product and Service Solutions* (SPSS), versión 15. Los resultados categóricos se expresaron como frecuencia relativa y porcentaje, y los dimensionales como media, desviación estándar y variancia. En el análisis de las variables no paramétricas se utilizó el método de Mann-Whitney y la prueba de ji al cuadrado (χ^2) con corrección de Yates, y para las variables cuantitativas se usó la prueba *t* de Student, y se consideró que había una diferencia significativa si la *p* era menor de 0.05. Para estimar las diferencias en el riesgo de infección y mortalidad en el grupo experimental vs control se calculó el riesgo relativo y su intervalo de confianza (IC) de 95%.

RESULTADOS

Se incluyeron en el estudio 19 pacientes seleccionados de los 258 que fueron hospitalizados. Se asignaron 9 al grupo control y 10 al experimental. Las características demográficas fueron similares en todos los sujetos. No hubo diferencia en la edad de los participantes (63.7 vs 67.1 meses en el grupo control y en el experimental, respectivamente, $p = 0.822$), lo que muestra la homogeneidad de la población de estudio. El resto de las características demográficas generales se muestra en el cuadro 1. De las 100 dosis administradas al grupo de estudio, cinco pacientes perdieron más de dos dosis de probióticos (20

Cuadro 1. Características demográficas de los pacientes

Variable	Total de pacientes (n=19)	Grupo experimental (n=10)	Grupo placebo (n=9)
Edad (meses)			
1-12	7	4	3
13-24	2	1	1
25-48	2	1	1
> 48	8	4	4
Sexo			
Masculino	12	6	6
Femenino	7	4	3
Diagnóstico de ingreso			
Disfunción cardiovascular	6	3	3
Disfunción respiratoria	3	2	1
Disfunción neurológica	7	3	4
Disfunción hematológica	1	0	1
Síndrome de disfunción multiorgánica	1	1	0
Estancia en la UCI (días)			
Menos de 3		1	0
3-7		2	3
8-14		4	2
Más de 15		3	4
Alimentación enteral	18	9	9
Nutrición parenteral total	5	2	3
Administración de antibióticos > 2 días	14	8	6
Catéter vascular central	17	9	8
Ventilación mecánica controlada	11	6	5
Aminas	9	5	4

en total), lo que arroja una cifra de apego al tratamiento de 80%; no se reinició el régimen. Todos los pacientes se incluyeron en el análisis de datos. No hubo casos de cultivo positivo para alguno de los probióticos, además, ninguno de los sujetos sufrió reacciones adversas ocasionadas por estos lactobacilos.

Siete pacientes de la población total (n = 19) tuvieron tres tipos de infecciones nosocomiales (36.8%); de ellas,

dos fueron sepsis (28.5%), tres infecciones de las vías urinarias (42.8%), dos casos de neumonía asociada al ventilador (28.5%) y ninguno de neumonía intrahospitalaria. Respecto a los pacientes que sufrieron alguna infección nosocomial, en cuatro (57.1%) se encontraron microorganismos gramnegativos y en tres (42.8%) *C. albicans*. Cuatro individuos del grupo experimental padecieron infección nosocomial y tres del grupo control tuvieron alguna de las infecciones estudiadas (cuadro 2). La incidencia de infección en el grupo experimental y en el de control fue de 40 y 33.3%, respectivamente. El riesgo relativo de contraer una infección fue de 1.33 (IC: 0.204-8.708, p = 0.67) en el grupo experimental, lo que no fue significativo con respecto al grupo control. La relación entre la administración del probiótico y alguna de las infecciones nosocomiales valoradas no fue estadísticamente significativa (infección de las vías urinarias: p = 0.684; sepsis: p = 0.796; neumonía asociada al ventilador: p = 0.481) [cuadro 3]. La infección fue independiente de la administración del probiótico (p = 0.9) y su frecuencia no varió con la medida de administración del mismo (p = 0.58).

Dos pacientes murieron, ambos del grupo experimental, uno a las 36 horas por choque hemodinámico y el otro a los 12 días por síndrome de disfunción orgánica múltiple de origen diferente a la sepsis, ya que sus cultivos no fueron positivos a ningún microorganismo. La relación entre la mortalidad y la administración de probiótico fue de 2.02, con p = 0.156, por tanto, la frecuencia de mortalidad no difiere con la medida terapéutica propuesta (administración de probiótico) de la del grupo control. El riesgo relativo de fallecimiento en el grupo experimental fue de 0.80 (IC 0.58-1.091, p = 0.54), y no fue diferente a la del grupo placebo.

DISCUSIÓN

Se realizaron diversos experimentos en animales de laboratorio con enfermedad inducida (pancreatitis aguda), y se corroboró que algunas cepas de probióticos, como *Lactobacillus*, disminuyeron la colonización intestinal por microorganismos patógenos en el contexto de un estado crítico y en infecciones subsecuentes.³⁴⁻³⁶

En numerosos estudios en los que se prescribieron probióticos, se demostró su efecto en el biocontrol del proceso inflamatorio e infeccioso.^{37,38} En humanos, desde

Cuadro 2. Tipo de infección y grupo perteneciente

Infección	Microorganismo	Grupo		Porcentaje del total de población
		Control (n=9)	Experimental (n=10)	
Infección de las vías urinarias	No presentó	8	8	84.2
	<i>C. albicans</i>	1	1	10.6
	<i>P. aeruginosa</i>	0	1	5.3
Sepsis	No presentó	9	8	89.5
	<i>K. pneumoniae</i>	0	1	5.3
	<i>E. cloacae</i>	0	1	5.3
Neumonía intrahospitalaria	No presentó	9	10	100
Neumonía asociada al ventilador	No presentó	7	10	89.5
	<i>C. albicans</i>	1	0	5.3
	<i>P. aeruginosa</i>	1	0	5.3

Cuadro 3. Relación entre infección y grupo de tratamiento

Tipo de infección	Grupo		Total de cada tipo de infección	Valor de p
	Probiótico	Placebo		
Sepsis	2	0	2	0.324, 0.176
Infección de las vías urinarias	2	1	3	0.159, 0.515
Neumonía asociada al ventilador	0	2	2	-0.354, 0.134
Neumonía intrahospitalaria	0	0	0	0
Total de infecciones	4	3	7	

hace 10 o 15 años se ha observado que los probióticos reducen la colonización intestinal por microorganismos patógenos,³⁹ y consecuentemente el índice de infección intrahospitalaria, aunque casi todas las pruebas se han efectuado en adultos.^{11,38,40} En ellos se demostró el cambio a una flora patógena en el curso de una enfermedad crítica y la evolución de un proinflamatorio y, subsecuentemente, de infección.^{8,41} Se ha corroborado, incluso, una disminución de la incidencia de sepsis en trastornos tan graves como el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica.^{40,66} Hace poco se comprobó que la administración de simbióticos a pacientes críticamente enfermos reducía los casos de infecciones nosocomiales diversas, los días de hospitalización y el uso de medidas terapéuticas invasoras, como la ventilación mecánica controlada o los antibióticos.^{33,41}

No se cuenta con datos suficientes sobre la población pediátrica; sin embargo, se ha notado que los probióticos tienen un efecto positivo en la prevención o tratamiento de enfermedades infecciosas y no infecciosas.⁴²⁻⁴⁷ Algunas

de las primeras pruebas se llevaron a cabo en neonatos pretérmino internados en terapia intensiva con cepas de *Lactobacillus*, los cuales previnieron la enterocolitis necrosante y minimizaron la colonización e infección por *Candida*, sin ocasionar efectos negativos en esta población vulnerable a traslocación bacteriana o a sepsis por estos microorganismos.^{31,32,48-51} En la actualidad, los traumatismos en pediatría se vinculan comúnmente con altas cifras de morbilidad y mortalidad.^{52,53} Se ha comprobado que estos niños son más susceptibles a la sepsis⁵⁴ y al estado proinflamatorio, lo cual incrementa su índice de infecciones.¹ En uno de los primeros estudios realizados en neonatos pretérmino no se observó disminución de las infecciones nosocomiales (como la de las vías urinarias y sepsis), pero hay que mencionar que sólo se administró un probiótico, *L. rhamnosus GG*.¹⁰ En otro estudio reciente efectuado en niños mayores de un mes de edad, internados en la UCCP, este mismo probiótico tampoco redujo las infecciones nosocomiales.⁵⁵ Es muy importante analizar

la sinergia que puede existir entre los probióticos debido a sus diferentes mecanismos de acción, para lograr un mejor resultado en el biocontrol de la inmunología intestinal y sistémica del paciente críticamente enfermo.

La diferencia de este estudio con otros publicados radica en que se usaron diversas especies de un mismo lactobacilo y no solamente una (*LGG*). Este probiótico en particular ha demostrado su eficacia en el control de los productos de la cascada inflamatoria como TNF- α , IL-6 o PCR. Las especies utilizadas en este ensayo son las que con mayor frecuencia responden favorablemente por su adecuada biodisponibilidad en el intestino, su resistencia a las secreciones intestinales, sus efectos en la inmunomodulación intestinal y la procuración de moléculas antiinflamatorias que protegerían al paciente crítico; además, se supone que el efecto sería mayor por la sinergia que pudiera existir entre ellos. A pesar de lo anterior, no se encontró una disminución estadísticamente significativa en la incidencia de infecciones nosocomiales en el grupo al cual se le administró el probiótico, en contraste con el grupo placebo, y esto puede deberse a distintas causas: 1) la cantidad insuficiente de pacientes es una de las principales limitantes para tener información definitiva acerca del posible efecto de estas sustancias en las infecciones nosocomiales y los factores de morbilidad y mortalidad de los individuos internados en la UCCP. En esta investigación, se calculó que para lograr validez significativa en los resultados, la muestra debía ser de 44 pacientes. 2) La discontinuidad de la administración. La acción contra las bacterias patógenas parece ser más efectiva cuando las cepas de probióticos se adhieren al epitelio intestinal. Esto apoya el concepto de que el probiótico necesita colonizar el intestino para ejercer un efecto benéfico.⁵⁶ De esta manera, si no se administra diariamente, es posible que no se logre una adecuada colonización del intestino. Un aspecto a considerar es que para que estos efectos ocurran no es necesario corroborar su recuperación fecal por medio de coprocultivos.^{10,57} En el caso de *L. rhamnosus*, se ha demostrado que después de suspenderlo, 87% de la dosis permanece en las heces fecales durante cuatro días, 33% hasta siete días o incluso dos semanas después.¹⁶ 3) Aproximadamente a la mitad de los pacientes se le administraron los probióticos 24 a 48 horas después de ser internados en la UCCP, cuando probablemente ya habría pasado el periodo de ventana o de latencia, cuan-

do las medidas preventivas que inciden en el estado de proinflamación tienen su mayor efecto en el biocontrol de toda esta cascada de citocinas, por lo que este retraso puede haber contribuido a la nula disminución en la incidencia de infección nosocomial. 4) La relación de la dosis y la severidad de la inflamación sistémica estarían ligadas en teoría, ya que es posible que el paciente con un estado proinflamatorio más avanzado requiriera una dosis mayor a la administrada, que era estándar y se encontraba en rangos medios, en vista de que su estado proinflamatorio estuviese ya bien establecido y fuera poco susceptible de ser modificado.

Se ha demostrado la inocuidad de los probióticos.^{32,42,48-50,58-63} Las infecciones causadas por microorganismos deben considerarse significativas cuando se aíslan de algún sitio estéril y con algún factor predisponente del huésped. El riesgo de sepsis por probiótico es de uno en un millón;³² hace poco se comunicaron dos casos de sepsis por probióticos debido a *LGG* en población pediátrica.⁵⁶ Muchos lactobacilos son resistentes a la vancomicina; sin embargo, los genes que portan la resistencia son cromosomales y, por tanto, no se transfieren a otras especies de microorganismos.⁵⁶ Se han corroborado casos raros de fiebre debida a componentes de la pared (muramildipéptido) de los lactobacilos (*L. reuteri* y *L. brevis*), los cuales pueden ser pirogénicos e incluso potenciar la cascada proinflamatoria de TNF- α , IL-2 y 1β .^{22,33} A pesar de esto, algunas cepas de probióticos, como *L. plantarum*, se han administrado de manera exitosa e inocua en pacientes pediátricos inmunosuprimidos después de un trasplante de hígado, y han disminuido la incidencia de infecciones como sepsis, neumonías y colangitis.³³ Srinivasan y col., en 2006, terminaron un estudio piloto con asignación al azar en el que dieron *Lactobacillus casei shirota* a pacientes pediátricos críticamente enfermos con diagnósticos variados, y concluyeron que su administración es inocua.⁶¹ Aunque los probióticos tienen un excelente índice de inocuidad global, se recomienda que se administren con precaución en ciertos grupos poblacionales, como los neonatos prematuros o los inmunodeficientes.⁵⁶

En este estudio se apreció un riesgo relativo elevado, aunque no significativo, de contraer una infección en el grupo de administración de probiótico. No se determinó ninguna causa conocida para ello, a excepción de una potencial bacteremia por lactobacilos. Es posible que la diferencia estribe en que los diagnósticos de ingreso o los

de base hayan sido más graves en el grupo de tratamiento que en el de placebo.

Respecto al riesgo relativo de mortalidad de los pacientes que recibieron probióticos, a pesar de que todas las defunciones ocurrieron en este grupo y ninguna fue consecuencia de infección nosocomial, no fue significativamente mayor; además, se comprobó que la cifra de muertes no difiere con la administración de este microorganismo, lo que es particularmente importante en relación con la inocuidad de su administración y el riesgo de infección por estos microorganismos. Con base en estos resultados, puede inferirse que la administración de probióticos multiespecie en pacientes críticamente enfermos no representa un mayor riesgo de mortalidad.

Una de las debilidades del estudio fue la falta de valoración de la gravedad de la enfermedad y la estimación del riesgo de mortalidad del paciente al ingreso a la sala (probablemente con la escala PRISM), con lo que se hubiera logrado una buena diferenciación entre ambos grupos acerca de la gravedad o pronóstico de cada sujeto y, en consecuencia, estos resultados hubieran podido vincularse con el efecto del probiótico, el riesgo de infección o la morbilidad y mortalidad de los pacientes. Otra posible debilidad del ensayo es que no se hicieron cultivos sistemáticos de los pacientes, y esto podría llevar a interpretar de manera errónea los resultados obtenidos.

No se han encontrado estudios similares en México efectuados en pacientes críticamente enfermos en edad pediátrica, por lo que este trabajo sienta el precedente de la investigación de probióticos en una unidad de cuidados pediátricos de un hospital universitario en México.

CONCLUSIONES

A pesar de que los resultados no comprobaron la teoría de que los probióticos reducen de manera significativa la incidencia de infecciones nosocomiales en la UCCP, es sumamente importante completar este estudio preliminar con una muestra suficiente que permita establecer conclusiones. Este estudio sienta las bases de la investigación sobre los suplementos microbianos en pacientes críticos, y habrá que continuar con la captación de pacientes para llevar a cabo investigaciones multicéntricas mayores.

En resumen, este estudio no muestra que la administración de probióticos multiespecie reduzca la incidencia de infección nosocomial en pacientes críticamente enfermos,

ni que exista un riesgo mayor de infección o mortalidad en los sujetos que los reciben.

Agradecimientos

A la Dra. Ma. Concepción Tello Zavala, profesora investigadora de la UASLP y coasesora del proyecto por proveer en su totalidad el probiótico.

A la Dra. Blanca Edelia González Martínez, jefa del Centro de Investigación de Nutrición y Salud Pública, profesora de la FaSPyN, UANL y colaboradora de la investigación, y a todo su equipo de trabajo por haber determinado la viabilidad de los probióticos, por la cuantificación de la dosis y el empaquetamiento de las mismas.

A los doctores Adela Castillo de Onofre, Alma Rosa Marroquín y José Juan Segura Luna por el asesoramiento metodológico y estadístico.

A los directivos, jefes de departamento y servicio del Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González; a los doctores Donato Saldivar Rodríguez, Valdemar Abrego Moya e Isaías Rodríguez Balderrama por las facilidades otorgadas y el apoyo incondicional.

A todo el personal de enfermería, de la jefatura, del banco de leche y de la unidad de cuidados críticos pediátricos por su apoyo y disposición para la realización del estudio.

REFERENCIAS

1. Bengmark S, Ortiz de Urbina JJ. Simbióticos: una nueva estrategia en el tratamiento de pacientes críticos. *Nutr Hosp* 2005;20:147-56.
2. Jain PK, McNaught CE, Anderson ADG. Influence of symbiotic containing *Lactobacillus acidophilus* La5, *Bifidobacterium lactis* Bb12, *Streptococcus thermophilus*, *Lactobacillus bulgaricus* and oligofructose on gut barrier function and sepsis in critically ill patients: A randomised controlled trial. *Clin Nutr* 2004;23:467-75.
3. Alberda C, Gramlich L, Meddings J. Effects of probiotic therapy in critically ill patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2007;85:816-23.
4. Briassoulis G, Filippou O, Kanariou M. Temporal nutritional and inflammatory changes in children with severe head injury fed a regular or an immune-enhancing diet: A randomized, controlled trial. *Pediatr Crit Care Med* 2006;7:56-62.
5. Bengmark S. Synbiotics to strengthen gut barrier function and reduce morbidity in critically ill patients. *Clin Nutr* 2004;23:441-5.
6. Alverdy J, Horbrook C, Rocha F. Gut derived sepsis occurs when the right pathogen with the right virulence genes meets the right host. *Ann Surg* 2000;232:480-9.

7. Manzoni P, Monsert M, Leonessa L. Oral supplementation with *Lactobacillus casei subsp rhamnosus* prevents enteric colonization by *Candida* species in preterm neonates: A randomized study. *Clin Infect Dis* 2006;42:1735-42.
8. Shimizu K, Ogura H, Goto M, Nomoto K, et al. Altered gut flora and environment in patients with severe SIRS. *J Trauma* 2006;60:126-33.
9. Bengmark S. Bioecologic control of inflammation and infection in critical illness. *Anesthesiol Clin North Am* 2006;24:299-32.
10. Dani C, Biadaoli R, Bertini G, Prussi C, et al. Probiotics feeding in prevention of urinary tract infection, bacterial sepsis and necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Biol Neonate* 2002;82:103.
11. MacFie J, O'Boyle C, Mitchell CJ. Gut origin of sepsis: a prospective study investigating association between bacterial translocation, gastric microflora and septic morbidity. *Gut* 1999;45:223-8.
12. Bengmark S. Bioecologic control of the gastrointestinal tract: The role of flora and supplemented probiotics and synbiotics. *Gastroenterol Clin North Am* 2005;34:413-36.
13. Hodge D, Puntis JW. Diagnosis, prevention and management of catheter related bloodstream infection during long term parenteral nutrition. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2002;87:21-4.
14. Schmidt H, Martindale R. The gastrointestinal tract in critically illness: Nutritional implications. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2003;6:587-91.
15. Gatt M, Reddy BS, MacFie J. Review article: Bacterial translocation in the critically ill, evidence and methods of prevention. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25:741-57.
16. Bengmark S. Ecological control of the gastrointestinal tract. The role of probiotic flora. *Gut* 1998;42:2-7.
17. Wiesen P, Van Gossum A, Preiser JC. Diarrhoea in the critically ill. *Curr Opin Crit Care* 2006;12:149-54.
18. Luna CM, Monteverde A, Rodríguez A. Neumonía intrahospitalaria: guía clínica aplicable a Latinoamérica preparada en común por diferentes especialistas. *Arch Bronconeumol* 2005;41:439.
19. Rowin ME, Patel VV, Christenson JC. Pediatric intensive care unit nosocomial infections, epidemiology, sources and solutions. *Crit Care Clin* 2003;19:473-87.
20. Schezenmeir J, de Vrese M. Probiotics, prebiotics and synbiotics approaching a definition. *Am J Clin Nutr* 2001;73(Suppl.):361S-364S.
21. Food and Agriculture Organization of the United Nations and WHO. Evaluation of health and nutritional properties of powder milk and live lactic acid bacteria. Geneva, Switz. Expert Consultation Report 2001 at: <ftp://ftp.fao.org/docrep/fao/meeting/009/y6398e.pdf>
22. Bengmark S. Gut microbial ecology in critical illness: is there a role for prebiotics, probiotics and synbiotics? *Curr Opin Crit Care* 2002;8:145-51.
23. Gregor R. Probiotics, some evidence of their effectiveness. *Can Fam Physician* 2005;51:1487.
24. Bengmark S. Synbiotics and the mucosal barrier in critically ill patients. *Curr Opin Gastroenterol* 2005;21:712-6.
25. Isolauri E, Salminen S. Probiotics, gut inflammation and barrier function. *Gastroenterol Clin North Am* 2005;34:437-50.
26. Chermesh I, Eliakim R. Probiotics and the gastrointestinal tract: Where are we in 2005? *World J Gastroenterol* 2006;6:853.
27. Langley JM, Bradley JS. Defining pneumonia in critically ill infants and children. *Pediatr Crit Care Med* 2005;6(Suppl.):S9-S13.
28. Langley JM. Defining urinary tract infection in the critically ill child. *Pediatr Crit Care Med* 2005;6(Suppl.):S25-S29.
29. Depuydt P, Myny D, Blot S. Nosocomial pneumonia: aetiology, diagnosis and treatment. *Curr Opin Pulm Med* 2006;12:192-7.
30. Goldstein B, Giroir B, Randolph A. International Pediatric Sepsis Consensus Conference: Definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med* 2005;6:2-8.
31. Lin HC, Su BH, Chen AC, Tsai CH, et al. Oral probiotics reduce the incidence and severity of necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. *Pediatrics* 2005;59:4-6.
32. Forero J, Cala LM. Efectividad del uso de probióticos multiespecie en la prevención de enterocolitis necrotizante en recién nacidos pretérmino. *MedUNAB* 2005;8:5-10.
33. Reid G, Jass J, Sebulsky T, McCormick JK. Potential uses of probiotics in clinical practice. *Clin Microbiol Rev* 2003;4:658-72.
34. Muftuoglu M. Effects of probiotics on the severity of experimental acute pancreatitis. *Eur J Clin Nutr* 2006;60:464-8.
35. Lutgendorff F. Prophylactic probiotics reduce bacterial translocation in experimental pancreatitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006;18:A2-A3.
36. Qin HL, Shen TY, Gao ZG. Effect of *Lactobacillus* on the gut microflora and barrier function of the rats with abdominal infection. *World J Gastroenterol* 2005;11:2591.
37. Madsen K. Probiotics and the immune response. *J Clin Gastroenterol* 2006;40:232-4.
38. Isolauri E, Kirjavainen PV, Salminen S. Probiotics: a role in the treatment of intestinal infection and inflammation? *Gut* 2002;50(Suppl. III):iii54-iii59.
39. Sullivan A, Nord CE. Probiotics in human infections. *J Antimicrob Chemother* 2002;50:625-7.
40. Floch MH, Montrose DC. Use of probiotics in humans: An analysis of the literature. *Gastroenterol Clin North Am* 2005;34:547-70.
41. Kotzampassi K, Giamarellos-Bourboulis EJ, Voudouris A, Kazamias P. Benefits of a symbiotic formula (Synbiotic 2000 Forte®) in critically ill trauma patients: Early results of a randomized controlled trial. *World J Surg* 2006;30:1848-55.
42. Szymanski H, Pejcz J, Jawien M, Strus M, et al. Treatment of acute infectious diarrhea in infants and children with a mixture of three *Lactobacillus rhamnosus* strains - A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23:247-53.
43. Kalliomäki M, Salminen S, Arvilommi H, Koskinen P, Kero P. Probiotics in primary prevention of atopic disease: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2001;357:1076-9.
44. Glüeck U, Gebbers JO. Ingested probiotics reduce nasal colonization with pathogenic bacteria (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* and β -hemolytic streptococci). *Am J Clin Nutr* 2003;77:517-20.
45. Van Niel CW, Feudtner C, Garrison MM, Christakis DA. *Lactobacillus* therapy for acute infectious diarrhea in children: A meta-analysis. *Pediatrics* 2002;109:678-84.
46. Isolauri E. The role of probiotics in paediatrics. *Curr Pediatr Res* 2004;14:104.
47. Saavedra JM. Microbes to fight microbes: a not novel approach

- to controlling diarrhea disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1995;21:125.
48. Hammermann C, Cathy AB, Kaplan B, Bin Nun A. Probiotics and neonatal intestinal infection. *Curr Opin Infect Dis* 2006;19:277-82.
 49. Saiman L. Strategies for prevention of nosocomial sepsis in the neonatal intensive care unit. *Curr Opin Pediatr* 2006;18:101-6.
 50. Kliegman RM, Willoughby RE. Prevention of necrotizing enterocolitis with probiotics. *Pediatrics* 2000;59:4-6.
 51. Millar M, Wilkins M, Costeloe K. Probiotics for preterm infants? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2003;88:F354-F358.
 52. National Center for Health Statistics. *Vital Statistics of the United States*. Vol. II, Mortality, Part A. Washington: Public Health Service, 1996:36.
 53. American Academy of Pediatrics, Section on Orthopaedics, Committee on Pediatric Emergency Medicine, Section on Critical Care, Section on Surgery, Section on Transport Medicine, Committee on Pediatric Emergency Medicine, Pediatric Orthopaedic Society of North America, Management of Pediatric Trauma, Policy Statement. *Pediatrics* 2008;121(4).
 54. Upperman JS, Sheridan RL. Pediatric trauma susceptibility to sepsis. *Pediatr Crit Care Med* 2005;6(Suppl.):S108-S111.
 55. Honeycutt TCB, El Khashab M, Wardrop III RM. Probiotic administration and the incidence of nosocomial infection in pediatric intensive care: A randomized placebo-controlled trial. *Pediatr Crit Care Med* 2007;8:452-8.
 56. Boyle RJ, Robins-Browne RM, Tang MLK. Probiotic use in clinical practice: what are the risks? *Am J Clin Nutr* 2006;83:1256-64.
 57. Salminen S, Isolauri E. Intestinal colonization, microbiota and probiotics. *J Pediatr* 2006;149:S115-S120.
 58. Markowitz JE, Bengmark S. Probiotics in health and disease in the pediatric patient. *Pediatr Clin North Am* 2002;1:127-41.
 59. Joseph RH, Czachor JS, Brown GR. *Lactobacillus* endocarditis: Case report and literature review. *Infect Dis Clin Pract* 2006;14:134-6.
 60. Land MH, Rouster-Stevens K, Woods CR. *Lactobacillus* sepsis associated with probiotic therapy. *Pediatrics* 2005;115:178-81.
 61. Srinivasan R, Meyer R, Padmanabhan R. Clinical safety of *Lactobacillus casei shirota* as a probiotic in critically ill children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006;42:171-3.
 62. Ishibashi N, Yamazaki S. Probiotics and safety. *Am J Clin Nutr* 2001;73(Suppl.):46-55.
 63. Salminen MK, Rautelin H, Tynkkyen S. *Lactobacillus* bacteremia, species identification and antimicrobial susceptibility of 85 blood isolates. *Clin Infect Dis* 2006;42:e35-44.
 64. Insoft RM, Sanderson IR, Walker WA. Development of immune function in the intestine and its role in neonatal diseases. *Pediatr Clin North Am* 1996;2:551-71.
 65. Forero Gómez J. Síndrome de disfunción orgánica múltiple en pediatría. *MedUNAB* 2004;7:21-8.
 66. Kentaro S, Ogura H, Goto M, Nagino M, et al. Synbiotics reduce the septic complications in patients with severe SIRS. *Crit Care Med* 2006;33(12):A-9.
 67. Cassone M, Serra P, Mondello F, Tarasi A, et al. Outbreak of *Saccharomyces cerevisiae* subtype *boulardii* fungemia in patient neighboring those treated with probiotic preparation of the organism. *J Clin Microbiol* 2003;11:5340-3.