

Estudio aleatorizado de comparación directa de probióticos de *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 versus *Bacillus clausii* de múltiples cepas, para el tratamiento de la gastroenteritis aguda pediátrica.

Jaime Altchen^a, Mabel V. Carosella^b, Ana Ceballos^c, Ulises D'Andrea^c, Sandra M. Jofre^d, Carolina Marotta^e, Domingo Mugerí^e, Liliana Sabbaj^e, Adriana Soto^f, Constant Josse^g, Francois Montestruc^g, Lynne V. McFarland^{h*} 

Resumen

Antecedentes: La elección de un probiótico apropiado para la gastroenteritis aguda pediátrica (GEA) puede ser confusa. Nuestro objetivo era comparar la eficacia y seguridad de 2 probióticos (*Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 frente a una mezcla de 4 cepas de *Bacillus clausii* O/C, SIN, N/R, T) para el tratamiento de GEA pediátrica.

Métodos: Un ensayo aleatorizado, paralelo, de 2 brazos, reclutó a niños (de 6 meses a 5 años) con diarrea aguda de leve a moderada, de 8 centros en Argentina. Un total de 317 niños fueron inscritos y aleatorizados de forma ciega, a 5 días de *S. boulardii* CNCM I-745 (n=159) o una mezcla de 4 cepas de *B. clausii* (n=158), y luego seguidos por 7 días después del tratamiento con probióticos. Se recolectó una muestra de heces al momento de la inclusión para la identificación de patógenos. El resultado primario fue la duración de la diarrea, definida como el tiempo desde el reclutamiento hasta la última deposición suelta, seguido por el primer período de 24 horas con mejoría en la consistencia de las deposiciones. Los resultados secundarios incluyeron frecuencia de heces sueltas/día, severidad de la diarrea, número que no reportó diarrea en el día 6, tiempo hasta la primera deposición formada, recurrencia de la diarrea al final del estudio y resultados de seguridad.

Resultados: Trescientos doce niños (98%) completaron el estudio. *S. boulardii* CNCM I-745 mostró una reducción significativa (P=0,04) en la duración media de la diarrea (64,6 horas, intervalo de confianza del 95% [IC] 56,5-72,8) en comparación con los que recibieron *B. clausii* (78,0 horas, IC 95% 69,9-86,1). Ambos probióticos mostraron una mejoría en los resultados secundarios y fueron bien tolerados.

Conclusión: En este estudio, *S. boulardii* CNCM I-745 demostró mejor eficacia que la mezcla de *B. clausii* para reducir la duración de la diarrea aguda pediátrica.

Abreviaturas: SP = según protocolo, IC = intervalo de confianza, IdT = intención de tratar, SRO = solución de rehidratación oral, GEA pediátrica = gastro enteritis aguda pediátrica, ECA = estudios controlados aleatorizados.

Palabras clave: *Bacillus clausii*, diarrea, gastroenteritis, probióticos, *Saccharomyces boulardii*.

1. Introducción

La gastroenteritis aguda pediátrica (GEA pediátrica) es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en niños menores de 5 años, especialmente en países en vías de desarrollo, y tiene un impacto significativo en el bienestar físico y emocional del niño y sus padres [1-3]. Los padres de niños con GEA tienen múltiples preocupaciones, desde temor a que su hijo pueda sufrir una deshidratación significativa y malestar, hasta la incapacidad de los padres para aliviar rápidamente los síntomas, o problemas para administrar la solución de rehidratación oral (SRO), o los efectos disruptivos de esta enfermedad en el sueño de los padres, el trabajo y las rutinas del hogar [4].

Las recomendaciones internacionales actuales de tratamientos para la GEA pediátrica incluyen:

rehidratación oral, alimentación oral continua, medicamentos antiinfecciosos (si se determina la etiología) y algunos recomiendan probióticos [5,6]. Los probióticos son microbios vivos que tienen beneficios en la salud de un huésped cuando se administran en dosis adecuadas [7]. Pero no todas las cepas de probióticos son efectivas para la GEA pediátrica, ya que se ha encontrado que la eficacia es específica de la cepa y de la enfermedad [8].

Elegir un probiótico apropiado para la GEA pediátrica puede ser un desafío, y depende de varios factores: la capacidad de la cepa o cepas para restaurar el microbioma alterado que se encuentra en la GEA pediátrica [9-11], la disponibilidad del probiótico de alta calidad en el país del niño [12], y un consenso sobre cuáles cepas probióticas tienen suficiente evidencia de eficacia y seguridad [13].

Metaanálisis recientes y revisiones sistemáticas, que utilizan grupos de datos obtenidos de estudios controlados aleatorizados (ECA), encontraron que tres tipos de probióticos: *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745, *Lactobacillus rhamnosus* GG y *Lactobacillus reuteri* son eficaces para el tratamiento de la GEA pediátrica, pero las recomendaciones para la mezcla de cuatro cepas (*Bacillus clausii* O/C, SIN, N/R T) son contradictorias [6, 14-17]. El consenso sobre cuáles cepas probióticas utilizar se ha visto obstaculizado por la heterogeneidad presente en estos ECA agrupados (*pooled RCTs*) debido a las diferencias en las poblaciones de estudio, la ubicación geográfica, y la etiología de la GEA pediátrica, entre otros factores [6]. Las comparaciones directas “cara a cara” con 2 probióticos diferentes probados dentro de la misma población de estudio y área geográfica pueden ayudar a decidir cuál probiótico es el mejor, pero esto se ha realizado con poca frecuencia [18-21].

El objetivo de este estudio es comparar directamente 2 probióticos diferentes, ampliamente disponibles, con el fin de proporcionar recomendaciones basadas en evidencia a los proveedores de atención médica para el tratamiento de la GEA pediátrica.

2. Métodos

2.1. Diseño del estudio

El estudio SABINA (*S. boulardii* en niños en Argentina) fue un ensayo aleatorizado, paralelo, de 2 brazos. Se

reclutaron niños de la consulta ambulatoria atendidos por diarrea aguda de leve a moderada, de 8 consultorios pediátricos en Argentina. Para este estudio se siguieron los estándares consolidados de las pautas para el reporte de ensayos (ver la Tabla S1, Contenido digital complementario 1, <http://links.lww.com/MD/H250>, que enumera los estándares consolidados para el reporte de los elementos de la lista de verificación de ensayos [22]).

2.2. Ética

El estudio fue conducido de acuerdo con la Declaración de Helsinki y las guías de las Buenas Prácticas Clínicas del Consejo Internacional de Armonización. Se obtuvo el Consentimiento Informado de los padres del niño previo a la inscripción en el estudio. El estudio fue aprobado por los Comités de Ética de la Investigación en cada centro del estudio, y el mismo se registró en el Registro de Ensayos Clínicos (Clinicaltrials.gov: NCT03539913 [30 de mayo de 2018]).

2.3. Participantes

Los pacientes fueron llevados a los centros médicos por sus padres, por la aparición aguda de diarrea. Antes de que los pacientes ingresaran al estudio, se les pidió a los investigadores que realizaran un examen completo del paciente y una entrevista a sus padres, la cual debía incluir información sobre el historial médico del niño, viajes recientes, vacunación reciente, ingesta de tratamientos previos, modificación en sus hábitos alimenticios o en su comportamiento. Este paso de selección permitió a los

JA, MVC, AC, SMJ, CM, DM, LS y AS recibieron honorarios de BIODEX como investigadores del estudio. No tienen ningún otro conflicto de interés que declarar. FM y CJ son consultores pagados de BIODEX. LVM está en el Consejo Asesor de Microbioma y es un conferencista pagado por BIODEX, Francia, y recibió una tarifa de consultoría por escribir el manuscrito. El patrocinador (BIODEX, Francia) participó en el diseño del estudio, análisis e interpretación de los datos, redacción del informe y la decisión de enviar el documento para su publicación.

Los datos que respaldan los hallazgos de este estudio están accesibles desde un tercero, pero se aplican restricciones para su disponibilidad, pues se utilizaron bajo licencia para el estudio actual, por lo que no están accesibles públicamente. Los datos están disponibles por los autores bajo previa solicitud razonable y con el permiso del tercero.

El contenido digital complementario está disponible para este artículo.

^a Consultorio de Pediatría Maza, Buenos Aires, Argentina, ^b Grupo Pediátrico Belgrano, Buenos Aires, Argentina, ^c Instituto Médico Río Cuarto, Río Cuarto, Argentina, ^d Vacunatorio Provincial de San Juan, San Juan, Argentina, ^e Consultorio Privado, Buenos Aires, Argentina, ^f Clínica Mayo SRL, San Miguel de Tucumán, Argentina, ^g eXSTAT, F-92240 Malakoff, Francia, ^h Public Health Reserve Corps, Seattle, WA, USA.

**Correspondencia: Lynne V. McFarland, Public Health Reserve Corps, 6047 38th Avenue NE, Seattle, WA 98115, USA (correo electrónico: mcfarland.lynne.v@gmail.com).*

Copyright © 2022 el (los) autor(es). Publicado por Wolters Kluwer Health, Inc. Este es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de Creative Commons Attribution-Non Commercial License 4.0 (CCBY-NC), donde está permitido descargar, compartir, combinar, transformar y construir el trabajo, siempre que se cite correctamente. El trabajo no puede ser utilizado comercialmente sin permiso de la revista.

*Cómo citar este artículo: Altcheh J, Carosella MV, Ceballos A, D'Andrea U, Jofre SM, Marotta C, Muger D, Sabbaj L, Soto A, Josse C, Montestruc F, McFarland LV. Estudio aleatorizado de comparación directa de probióticos de *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 versus *Bacillus clausii* de múltiples cepas, para el tratamiento de la gastroenteritis aguda pediátrica. *Medicine* 2022;101:35(e30500).*

Recibido: 22 de febrero de 2022 / Recibido de forma final: 2 de agosto de 2022 / Aceptado: 4 de agosto de 2022.

<http://dx.doi.org/10.1097/MD.00000000000030500>

investigadores excluir otras causas subyacentes de diarrea aguda, como la ingesta de antibióticos, u otras razones enumeradas anteriormente. Los investigadores pudieron determinar así si el paciente sufría de GEA pediátrica, según la definición de la Organización Mundial de la Salud^[1]. Los criterios de inclusión son los siguientes: niños (de 6 meses a 5 años) que presentaban diarrea aguda. Los criterios de exclusión incluyeron: incapacidad para tomar medicamentos orales, >50% de lactancia materna, desnutrición severa, deshidratación severa que requiriera rehidratación intravenosa, enfermedad subyacente crónica como infección sistémica, trastorno gastrointestinal grave o inmunocomprometido, tratamiento con antibióticos sistémicos o agentes antifúngicos dentro de las últimas dos semanas, utilización de medicamentos que alteren la motilidad, tales como laxantes, antieméticos, antiseoretos o adsorbentes, opiáceos, etc., dentro de la última semana, consumo de probióticos o prebióticos dentro de la última semana, hipersensibilidad conocida a los probióticos, o contraindicaciones para la administración de probióticos (como el uso de un catéter venoso central), o participación simultánea en otro ensayo clínico.

2.4. Definiciones de GEA pediátrica

La GEA pediátrica se diagnosticó como: niños que presentaban diarrea aguda (3 o más heces sueltas o líquidas en un período de 24 horas), dentro de las 24 horas anteriores, pero por menos de 5 días, según la definición de GEA pediátrica de la OMS y otras pautas estándar^[1,23]. Las heces líquidas-sueltas se definieron mediante la Escala de heces de Bristol^[24]. La severidad de la GEA pediátrica en el momento del ingreso y durante el transcurso del estudio se definió mediante la Escala Vesikari Modificada, una escala validada de severidad de gastroenteritis aguda en poblaciones de niños^[23,24]. Las puntuaciones de 0 a 8 reflejan una enfermedad leve, de 9 a 10 reflejan una enfermedad moderada y $11 \geq$ reflejan una enfermedad severa. La Escala Vesikari Modificada tiene una puntuación total de 20 puntos y contiene 7 variables ponderadas por igual: duración de la diarrea y vómito, número máximo de deposiciones diarreicas y episodios de vómito en un período de 24 horas, lectura de fiebre más alta, visitas al proveedor de atención médica y tratamientos administrados (ver Tabla S2, Contenido digital complementario 2, <http://links.lww.com/MD/H251> que describe los factores medidos en esta herramienta).

2.5. Aleatorización

Los niños fueron aleatorizados de forma ciega a 1 de 2 grupos: *S boulardii* CNCM I-745 o la mezcla de

probióticos de 4 cepas (*B clausii* O/C, SIN, N/R, T) estratificados en el sitio, utilizando un diseño de bloques aleatorio. La lista de aleatorización fue generada por una Organización de Investigación por Contrato independiente (Theradis Pharma, Cagnes-sur-Mer, Francia), utilizando un *software* generador de números aleatorios (proporción de asignación 1:1).

2.6. Intervenciones del estudio

Los probióticos de intervención del estudio fueron *S boulardii* CNCM I-745 (Floratil[®], Bico dex, Francia) en sobres (250mg) o una mezcla de 4 cepas de *B clausii* O/C, SIN, N/R, T (Enterogermina[®], Sanofi, Laboratoire Unither, Francia) en viales de 5ml que contienen 2×10^9 esporas. Las dosis utilizadas en el estudio fueron las indicadas en la ficha técnica/prospecto de los 2 productos: 1 sobre (250mg) dos veces al día para *S boulardii* CNCM I-745 (es decir, unidades formadoras de colonias totales por día (ufc)/d fue 1×10^{10} ufc/d) y 1 vial dos veces al día para *B clausii* O/C, SIN, N/R, T (es decir, 4×10^9 ufc/d). Ambos medicamentos del estudio se administraron durante 5 días. Según lo recomendado por las pautas europeas para GEA pediátrica, se ofrecieron sobres de SRO durante el estudio^[23]. Theradis Pharma preparó las cajas con los medicamentos del estudio de acuerdo con la lista de aleatorización y los números consecutivos del estudio asignados. Las cajas selladas de la medicación del estudio eran idénticas en su apariencia exterior, a prueba de manipulaciones y del mismo peso, por lo que la asignación del medicamento fue hecha de forma ciega (médico y padres). Se enviaron bloques de cajas del estudio a cada centro para ser asignados en orden ascendente a medida que ingresaban al estudio. Una vez abiertas las cajas del medicamento del estudio, las diferentes formulaciones (sobres y viales) desenmascararon el tratamiento. La primera dosis del tratamiento se tomó durante la consulta de ingreso al estudio.

2.7. Recopilación de datos

Los datos fueron recopilados en diarios completados por los padres (síntomas diarreicos, reacciones adversas y dosis del estudio tomadas) y fueron verificados por los investigadores del estudio en los formularios de reporte de caso mediante entrevistas telefónicas diarias durante los primeros 5 días. Se realizó un período de seguimiento de 7 días sin tratamiento para documentar cualquier recurrencia de diarrea o reacciones adversas tardías. Se recolectó una muestra de heces en el momento del enrolamiento y se analizó en busca de patógenos intestinales.

2.8. Análisis estadístico

2.8.1. Cálculo del tamaño de muestra. La determinación del tamaño de la muestra se basó en los siguientes supuestos para detectar una diferencia en la duración media de la diarrea de al menos 12 horas: una desviación estándar de 36 horas, una potencia del 80% y un nivel de significancia bilateral de $\alpha=5\%$. Se calculó que se necesitarían al menos 286 niños para este ensayo.

2.8.2. Resultado primario. El análisis primario se realizó mediante un análisis por intención de tratar (IdT) que incluyó a todos los niños elegibles que recibieron al menos 1 dosis del medicamento del estudio y tuvieron al menos 1 evaluación de desenlace de la diarrea durante el estudio. El resultado primario se evaluó mediante un modelo de análisis de covarianza que comparó la duración media ajustada de la diarrea (horas) entre los grupos de tratamiento. El modelo incluyó el tratamiento y el centro como efectos de clasificación fijos y la edad (años), y el tiempo transcurrido desde el inicio de la diarrea en el Día 1 (días) como covariables de referencia. El resultado se reporta como medias ajustadas por Mínimos Cuadrados (medias de Mínimos Cuadrados con un intervalo de confianza [IC] del 95%) y se utilizó un nivel de significancia bilateral de $p<0.05$. También se calcularon las duraciones medias no ajustadas de la diarrea para cada probiótico, con el fin de evaluar el impacto del ajuste de los factores descritos anteriormente. El resultado primario se evaluó como el tiempo hasta el punto final del evento utilizando la metodología de Kaplan-Meier y la prueba de rango logarítmico asociada.

2.8.3. Análisis de sensibilidad. Se realizaron análisis de sensibilidad de la duración de la diarrea en 3 parámetros (la duración total de la diarrea, la etiología de la diarrea y un análisis Según Protocolo (SP)). Los análisis de sensibilidad se realizaron evaluando la duración total de la diarrea (desde el día del inicio de la diarrea, anterior al enrolamiento en el estudio, hasta el día de cese de la diarrea o el final del estudio) para cada grupo de probióticos. La duración media de la diarrea también se analizó mediante el análisis Según Protocolo (SP), que excluyó a los participantes del estudio con violaciones importantes al protocolo (pérdida durante el seguimiento, $< 80\%$ de cumplimiento con el medicamento del estudio, ingesta de medicamentos excluidos (antidiarreicos o antibióticos), medicación del estudio incorrecta administrada, retiro del consentimiento o diarrea no definida el día del ingreso al estudio).

2.8.4. Análisis secundarios. El análisis de los resultados secundarios binarios (como el número de informes de recuperación en el día 6) se realizó mediante la prueba exacta de Fisher o las pruebas de Chi-cuadrado. Los

análisis estadísticos se realizaron utilizando el *software* SAS® v9.4 (Instituto SAS, Cary, NC).

2.9. Evaluaciones de resultados

El criterio de valoración primario fue la duración media (horas) de la diarrea aguda, definida como el tiempo desde la primera toma del tratamiento del estudio hasta el momento del cese de la diarrea. El cese de la diarrea se definió como el primer día calendario con solo heces blandas-sólidas (tipos 1 a 5 en la Escala de heces de Bristol)^[24]. Los resultados secundarios incluyeron la frecuencia de niños con heces sueltas el día 6, la gravedad de la diarrea el día 6, la cantidad de heces sueltas el día 6, frecuencia de curación el día 6, el tiempo hasta la primera deposición formada y la cantidad de recurrencias de la diarrea antes del día 12. La gravedad de la enfermedad se midió mediante la Escala Vesikari Modificada, una escala de 20 puntos basada en la gravedad de la diarrea, vómito, fiebre, medicamentos requeridos y cantidad de visitas al hospital^[25,26]. Los datos de seguridad se basaron en los eventos adversos emergentes del tratamiento y se evaluaron en todos los participantes elegibles que tomaron al menos 1 dosis del tratamiento del estudio.

3. Resultados

3.1. Características de la población del estudio

Un total de 317 niños fueron evaluados e inscritos entre el 19 de junio de 2017 y el 9 de junio de 2018, de los cuales 159 fueron asignados al azar a *S bouldarii* CNCM I-745 (*S bouldarii*) y 158 a la mezcla de *B clausii* (*B clausii*), como se muestra en la Figura 1. Un total de 312 niños (98%) completaron el estudio (4 interrumpieron prematuramente su participación en el grupo de *S bouldarii* debido al retiro del consentimiento o al inicio de un criterio de exclusión, y 1 participante del grupo de *B clausii* abandonó el estudio debido a un evento adverso serio. Para los análisis, se consideraron 315 pacientes (157 *S bouldarii*; 158 *B clausii*) en la intención de tratar (IdT) y 263 en el análisis Según Protocolo (SP), (133 *S bouldarii*; 130 *B clausii*). Dos participantes fueron excluidos el Día 1 antes de la administración del medicamento del estudio.

La demografía de los sujetos y las características iniciales de los 2 grupos de estudio fueron comparables (Tabla 1), excepto que más participantes en el grupo *B clausii* (89.9%) habían sido vacunados contra el rotavirus en los 2 años anteriores en comparación con los del grupo *S bouldarii* (80.9%). La mayoría (96%) fueron inscritos con diarrea leve y el 4% con diarrea moderada. Durante el estudio, la mitad de los niños recibieron SRO (n=81, 51.6% en el grupo *S bouldarii* y n=66, 41.8% en el grupo *B clausii*).

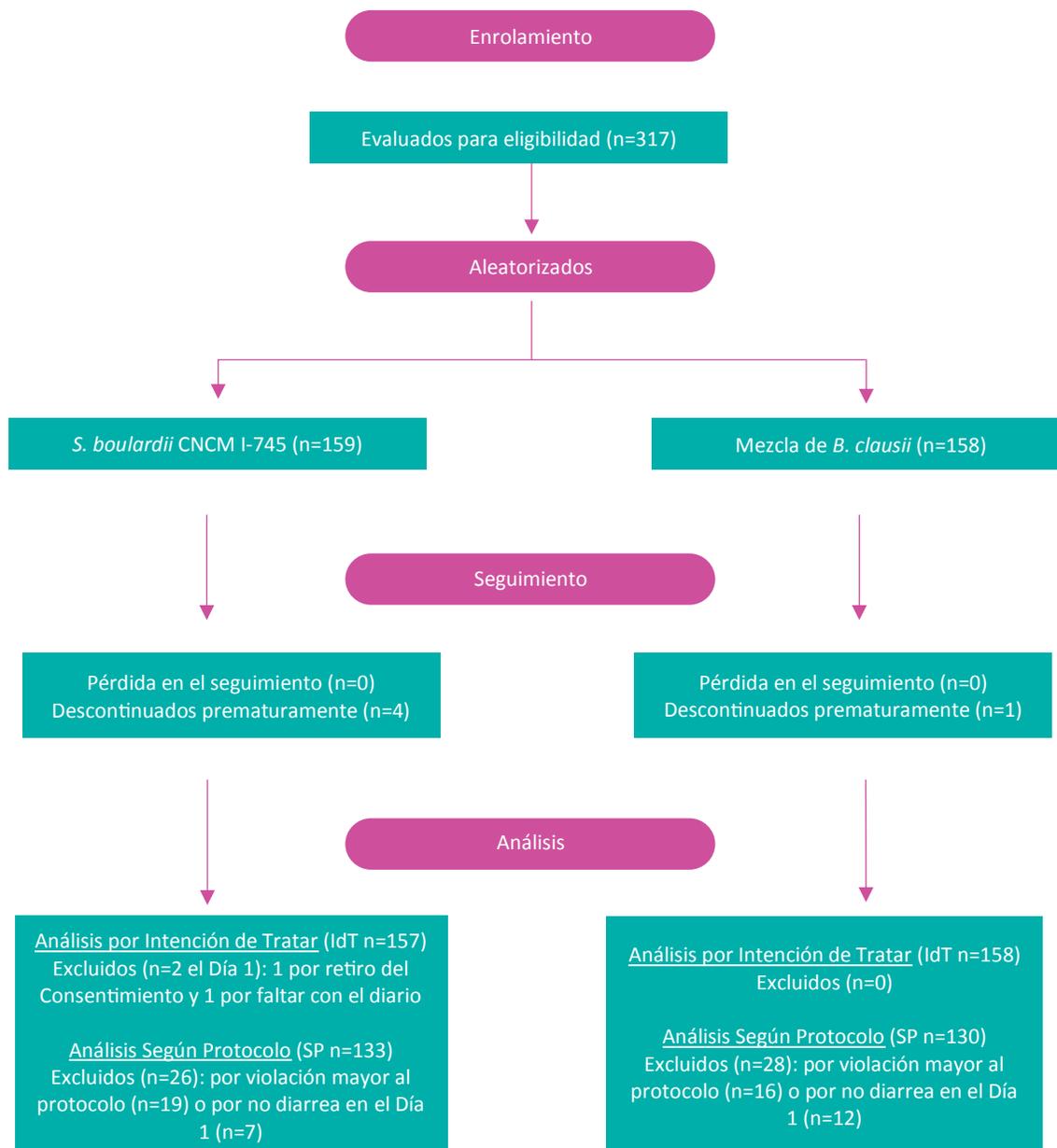


Figura 1. Diagrama de flujo CONSORT de los participantes del estudio. CONSORT = estándares consolidados para el reporte de estudios (por sus siglas en inglés).

3.2. Duración de la diarrea

3.2.1. Eficacia del resultado primario. La duración media ajustada de la diarrea se redujo significativamente en el grupo de *S. boulardii* CNCM I-745 (64.61 horas, IC del 95%: 56.45 – 72.76, $p=0.04$) en comparación con el grupo de *B. clausii* O/C, SIN, N/R, T (77.98 horas, IC del 95%:

69.86–86.11), como se muestra en la Figura 2. *S. boulardii* CNCM I-745 redujo significativamente la duración media de la diarrea en -11.98 horas (IC del 95%: -0.73 a -23.22, $p=0.04$), como se muestra en el diagrama de Kaplan-Meier (Fig. 3). En el análisis de tiempo hasta el evento utilizando el modelo proporcional de Cox, el

Tabla 1

Características de los participantes del estudio y síntomas de la enfermedad en el momento del enrolamiento

Característica	Saccharomyces boulardii CNCM 1-745 (n=157)	Bacillus clausii O/C, SIN, N/R, T (n=158)
Género, n (%)		
Femenino	67 (42.7)	72 (45.6)
Edad		
Media ± DE (meses)	26.8±15.5	24.0±14.2
Rango (meses)	6.2-69.9	6.0-71.3
Peso corporal		
Media ± DE (Kg)	12.8±3.7	11.9±3.0
Rango (Kg)	10.2-15.1	9.7-13.9
Amamantó desde el nacimiento, n (%)	152 (96.8)	154 (97.5)
Antecedentes médicos, n (%)*		
Infecciones y contaminaciones	7 (4.5)	10 (6.3)
Trastornos respiratorios	2 (1.3)	2 (1.3)
Trastornos gastrointestinales	3 (1.9)	0
Condiciones de la piel	0	3 (1.9)
Trastornos congénitos, familiares y genéticos	1 (0.6)	0
Neoplasias (benignas/malignas/no especificado)	0	1 (0.6)
Gravedad de la diarrea, n (%) †		
Leve	153 (97.5)	150 (94.9)
Moderada	4 (2.5)	8 (5.1)
Severa	0	0
Deshidratación, n (%)		
Ninguna	155 (99.4)	158 (100)
Leve	1 (0.6)	0
Severa	0	0
No reportada	1	0
Estatus nutricional, n (%)		
Sobrepeso/obesidad	2 (1.3)	0 (0)
Normal	155 (98.7)	158 (100)
Desnutrición	0 (0)	0 (0)
Historia de vacunación contra rotavirus, n (%)	127 (80.9)	142 (89.9)
Tiempo desde la vacunación contra rotavirus, media ± DE (días)	581.9±408.7	518.5±365.0
Historia reciente de diarrea en la familia, n (%)	30 (19.1)	28 (17.7)
Duración de la diarrea antes del Día 1, media ± DE (días)	1.9±0.9	2.2±1.0
Etiología de la diarrea, n (%)‡		
No determinada	114 (72.6)	122 (77.24)
Rotavirus	13 (8.3)	11 (6.9)
Adenovirus	7 (4.5)	10 (6.3)
Shigella	9 (5.7)	6 (3.8)
Campylobacter	6 (3.8)	2 (1.3)
Salmonella	4 (2.5)	2 (1.3)
Escherichia coli 0:157	1 (0.6)	0

% = porcentaje, n = número de pacientes, DE = desviación estándar.

* Cualquier condición médica incluye: infecciones y contaminaciones (bronquitis, rinitis, bronquiolitis, gastroenteritis, influenza, conjuntivitis, infección del tracto urinario, sarpullido viral o laringitis), trastornos respiratorios (asma, trastorno bronquial, tos), trastornos gastrointestinales (enfermedad por reflujo gastroesofágico o hernia hiatal), afecciones de la piel (dermatitis), trastornos congénitos, familiares y genéticos (cardiopatías congénitas) y neoplasias (hemangioma).

†Gravedad medida con la Escala de Vesikari Modificada (0-8 leve, 9-10 moderada, >11 grave).

‡Excluyendo muestras de heces no recolectadas (n=8) y datos faltantes (n = 1).

índice de riesgo también indicó que *S. boulardii* CNCM I-745 redujo significativamente la mediana de horas hasta el cese de la diarrea en comparación con el grupo *B. clausii* (índice de riesgo = 0.75, IC del 95%: 0.60–0.95, p=0.02). El efecto de ajustar por centro de estudio, edad y tiempo desde el inicio de la diarrea fue leve, ya que la duración media no ajustada de la diarrea fue similar a las medias ajustadas, con una diferencia no ajustada entre los 2 grupos de -13.38 horas (IC del 95%: -1.86 a -24.89, p=0.02).

3.2.2. Análisis de sensibilidad.

3.2.2.1. Duración total de la diarrea. La duración total desde el inicio también fue significativamente más corta en el grupo de *S. boulardii* (112.2 horas, IC del 95%: 103.8–120.7, p=0.05) en comparación con 131.4 horas (IC del 95%: 123.0–139.9) en el grupo de *B. clausii* (Tabla 2).

3.2.2.2. Análisis según protocolo. Cuando se excluyeron 52 niños con violaciones importantes al protocolo, se incluyeron 263 niños en el análisis Según Protocolo (SP). Se observaron resultados similares para la duración media de la diarrea para ambos grupos de probióticos en comparación con el análisis por intención de tratar (IdT), con una diferencia de 11.86 horas entre los 2 grupos de probióticos (95% IC: 0.71 – 23.01, p=0.04), como se muestra en la Figura 2 y Tabla 2.

3.2.2.3. Por etiología de la diarrea. La etiología causante de la diarrea no se determinó para la mayoría de los participantes del estudio, lo que limita las conclusiones sólidas con respecto a la eficacia de los 2 probióticos por etiología. Sin embargo, en los 70 casos en los que se pudo determinar la etiología, *S. boulardii* CNCM I-745 redujo significativamente la duración media de la diarrea en aquellos con etiologías bacterianas (88.6+64.7 horas, p=0.04) en comparación con *B. clausii* (139.9+47.6 horas). La duración de la diarrea fue similar para las etiologías virales de la diarrea entre los 2 grupos de estudio (Tabla 2).

3.3. Resultados secundarios

Ambos probióticos mostraron una mejoría en los resultados secundarios (frecuencia y gravedad de la diarrea, tiempo hasta la primera deposición formada y recurrencias de la diarrea), como se muestra en la Tabla 2. La frecuencia media de deposiciones por día al Día 6, cantidad de niños con deposiciones sueltas el Día 6, la cantidad de curaciones para el Día 6 y el tiempo hasta la primera deposición formada, fueron similares para ambos grupos de probióticos. La recurrencia de la diarrea dentro de los 7 días del seguimiento fue baja, tanto en el grupo de *S. boulardii* (1.9%), así como en el de *B. clausii* (0.6%). No se pudieron determinar las diferencias en la gravedad de la diarrea evaluada mediante la Escala de Vesikari

Modificada, ya que el 96% de las diarreas se clasificaron como leves y solo 12 participantes tenían síntomas de diarrea moderada en el momento de la inclusión en el estudio.

3.4. Seguridad y tolerabilidad

La duración media del tiempo de toma de la medicación del estudio fue similar (4.4 ± 0.5 días) para los que tomaban *S. boulardii* y (4.5 ± 0.4 días) para los que tomaban *B. clausii*. El cumplimiento de ambos tratamientos del estudio fue muy bueno (98.5% en el grupo de *S. boulardii* y 99.3% en el grupo de *B. clausii*).

La frecuencia de eventos adversos fue baja (6, 3.8% en el grupo de *S. boulardii* y 9, 5.7% en el grupo de *B. clausii*) y de tipo similar (ver Tabla S3, Contenido Digital Suplementario 3, <http://links.lww.com/MD/H252> que muestra eventos adversos). La mayoría de los eventos fueron leves y se resolvieron en 1 a 9 días. Un participante en cada grupo informó un evento adverso grave (síndrome urémico hemolítico con o sin anemia), pero ambos se consideraron no relacionados con el tratamiento del estudio.

4. Discusión

En esta población de niños ambulatorios con diarrea aguda de leve a moderada atendidos en múltiples consultorios privados en Argentina, *S. boulardii* CNCM I-745 fue superior a la mezcla de 4 cepas de *B. clausii* en la reducción significativa de la duración media de la diarrea aguda en 12 horas. Esto parece ser clínicamente relevante para los niños y reduce las preocupaciones de los padres. La eficacia superior de *S. boulardii* fue sólida en los análisis de sensibilidad, ya que redujo significativamente la duración total de la diarrea (desde el inicio de los síntomas antes de la inscripción en el estudio) y siguió siendo significativa después de excluir a los sujetos que incurrieron en violación al protocolo, así como a los que no cumplieron. Curiosamente, *S. boulardii* también fue más eficaz para las etiologías bacterianas en comparación con *B. clausii*. Las diferencias en la eficacia pueden estar relacionadas con los diferentes mecanismos de acción de estos 2 probióticos. La eficacia de *S. boulardii* CNCM I-745 resulta de múltiples mecanismos de acción, incluida la capacidad de restaurar el microbioma intestinal beneficioso que se ha interrumpido, la reducción de la secreción de cloruro asociada con el rotavirus y las acciones contra patógenos bacterianos intestinales específicos (ej. *Escherichia coli*, *Salmonella*, *Campylobacter*, *Shigella*), incluida la unión directa del patógeno, la producción de fosfatasas y proteasas antitoxinas, la interferencia con los sitios de unión del patógeno en la mucosa intestinal y la estimulación de la IgA secretora^[9-11, 27, 28]. Aunque se ha demostrado que la mezcla de 4 cepas de *B. clausii* tiene efectos inmunomoduladores y producción de factores

antibacterianos, éstos no se documentaron para las etiologías bacterianas intestinales que causan GEA pediátrica^[16], lo que puede explicar la menor eficacia para las etiologías bacterianas en comparación con la cepa de *S. boulardii*. Otros resultados secundarios para GEA pediátrica (frecuencia y gravedad de la diarrea, tiempo hasta la primera deposición formada y recurrencias de la diarrea) mejoraron ligeramente para *S. boulardii* CNCM I-745, pero no fueron estadísticamente significativos en comparación con la mezcla de *S. boulardii*.

Este estudio confirma la superioridad de *S. boulardii* CNCM I-745 sobre *S. clausii* encontrada en otros 3 ensayos de comparación directa. Vineeth et al encontraron una reducción significativa en los días de diarrea en niños indios tratados con *S. boulardii* CNCM I-745 (media de 2.9 ± 0.03 días, p=0.008) en comparación con los tratados con la mezcla de 4 cepas de *B. clausii* (media de 3.9 ± 0.6 días)^[20]. Reddy et al también encontraron una reducción significativa en los días de diarrea en niños indios con *S. boulardii* en comparación con *B. clausii* (3.4 ± 0.5 días y 4.3 ± 0.5 días, respectivamente, p=0.001)^[21]. Asmat et al encontraron que más niños pakistaníes tratados con *S. boulardii* se curaron (45%) en comparación con *B. clausii* (26%), pero no se proporcionaron datos sobre la duración de la diarrea^[19].

La elección de un probiótico apropiado puede ser un desafío debido a las diferencias en la disponibilidad, costo, calidad variable y diferencias en eficacia^[12,13]. Además, los ECA para GEA pediátrica han utilizado diferentes medidas de resultados y poblaciones de estudio, lo que dificulta las conclusiones firmes^[29,30]. Las pautas internacionales recomiendan el uso de 4 probióticos (*S. boulardii* CNCM I-745, *L. rhamnosus* GG, *L. reuteri* DSM17938 o una mezcla de 2 cepas de *L. rhamnosus* 19070 y *L. reuteri* DSM12246), junto con SRO (si está deshidratado) y zinc (si es deficiente), pero no recomendaron el uso de la mezcla de 4 cepas de *B. clausii*^[6]. Li et al realizaron un metaanálisis en red de 21 tipos diferentes de probióticos (84 estudios), y concluyeron que *S. boulardii* puede ser el probiótico más eficaz para reducir la duración de la diarrea (en comparación con el placebo)^[31].

Una fortaleza de nuestro estudio es que el ensayo se realizó en condiciones cercanas a las de la vida real y los niños fueron tratados como pacientes ambulatorios, lo cual es típico para los casos leves a moderados de GEA pediátrica. Además, el estudio se realizó con 2 probióticos disponibles en Argentina.

Nuestro estudio tuvo varias limitaciones: nuestro ensayo clínico de comparación directa carecía de un grupo de control con placebo o sin probióticos, pero se encuentran eficacias similares cuando se usan controles con placebo, con la única diferencia en el tamaño del efecto. Los metaanálisis de datos agrupados de ECA en niños con GEA pediátrica hospitalizados o ambulatorios han encontrado que ambos probióticos fueron más eficaces en comparación con el placebo o los controles de tratamiento

estándar abiertos. McFarland et al combinaron estudios de GEA pediátrica en la India y encontraron una reducción significativa de la duración de la diarrea en comparación con el placebo o los controles sin tratamiento, tanto para *S*

boulevardii (DME = -1.9 días, $p=0.001$, basado en 7 ECA) como para la mezcla de 4 cepas de *B. clausii* (DME = -1.4 días, $p=0.04$, basado en 4 ECA)^[17]

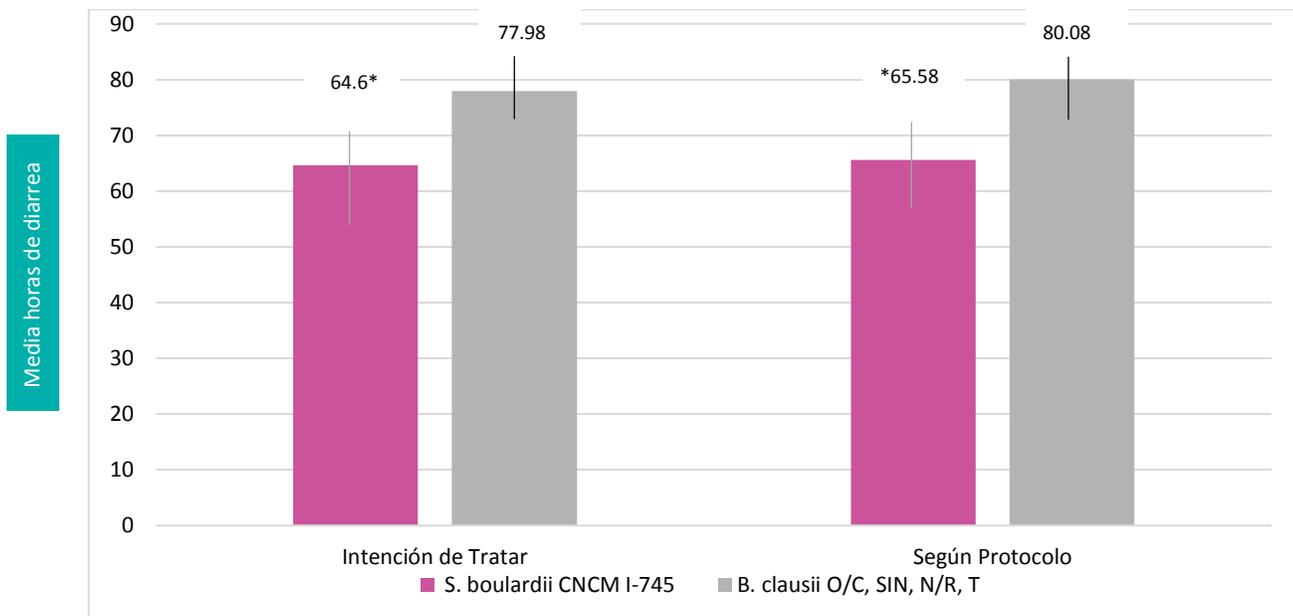


Figura 2. Duración media ajustada de la gastroenteritis aguda pediátrica (diarrea por horas), por tipo de análisis y tipo de

Feizizadeh et al incluyeron 22 ECA realizados en 12 países diferentes y encontraron que *S. boulevardii* redujo la duración de la diarrea en -0.8 días^[30]. Szajewska et al incluyeron 23 ECA en su metaanálisis de ensayos de *S. boulevardii* de 11 países diferentes y encontraron que niños con GEA pediátrica que no recibieron tratamiento (control/placebo) tuvieron un promedio de 1 día adicional de diarrea (media 4.4+2 días) en comparación con los que recibieron *S. boulevardii* (media de 3.3+1.6 días), con una reducción significativa en la duración de la diarrea (DME = -1.1 días, IC 95%: -1.3 a -0.8, $p=0.05$)^[15]. Además, los que recibieron *S. boulevardii* tuvieron estancias hospitalarias más cortas (8 ECA, DME=-0.8 días, IC del 95%: -1,3 a -0.3)^[15]. Collinson et al también encontraron una reducción significativa en la duración de la diarrea (-1 día) en su metaanálisis de 11 ECA con *S. boulevardii*^[32]. No se encontraron metaanálisis de solamente GEA pediátrica adquirida en la comunidad y probióticos. Ianiro et al combinaron 6 ECA con *B. clausii* y encontraron un grado menor de reducción en la duración de la diarrea en comparación con placebo (DME = -0.4 días, IC del 95%: -0.69 a -0.07, $p=0.02$)^[16]. Estos datos muestran que el grado

de reducción en la duración de la diarrea entre los grupos de tratamiento es similar en estudios directos de probiótico a probiótico comparados con estudios que compararon probióticos contra un grupo de control con placebo. La eficacia de *S. boulevardii* sobre *B. clausii* está respaldada incluso cuando no se usan controles con placebo. La mayoría de los ensayos que probaron alguno de estos 2 probióticos no se basaron en la edad o peso de los niños. Otra limitación es que la evaluación de los resultados no fue cegada durante todo el estudio, debido a las diferentes formulaciones de los 2 probióticos (sobres o ampollas). Sin embargo, en el momento de la asignación del tratamiento del estudio, el medicamento se entregó de forma ciega, debido a que el empaque del estudio era idéntico. La posibilidad de generalizar los resultados del estudio puede no ser aplicable a niños con GEA más grave, o si están hospitalizados, ya que los niños del estudio tenían GEA de leve a moderada, y fueron vistos como pacientes ambulatorios.

Los datos de seguridad indicaron que ambos tipos de probiótico fueron bien tolerados, lo que se confirmó en otros estudios de *S. boulevardii* CNCM I-745^[6,17], y *B*

clausii^[16,33], pero se reportaron casos raros de septicemia para ambos probióticos^[34,35].

Las recomendaciones para futuros estudios incluyen la necesidad de utilizar definiciones estándar y resultados de la GEA pediátrica comunes estándar, con el fin de que los

resultados de los diferentes ensayos sean comparables. Sería útil recopilar datos de costos de los diferentes tratamientos con probióticos para documentar las mejoras en costo para las administraciones y los profesionales de la salud.

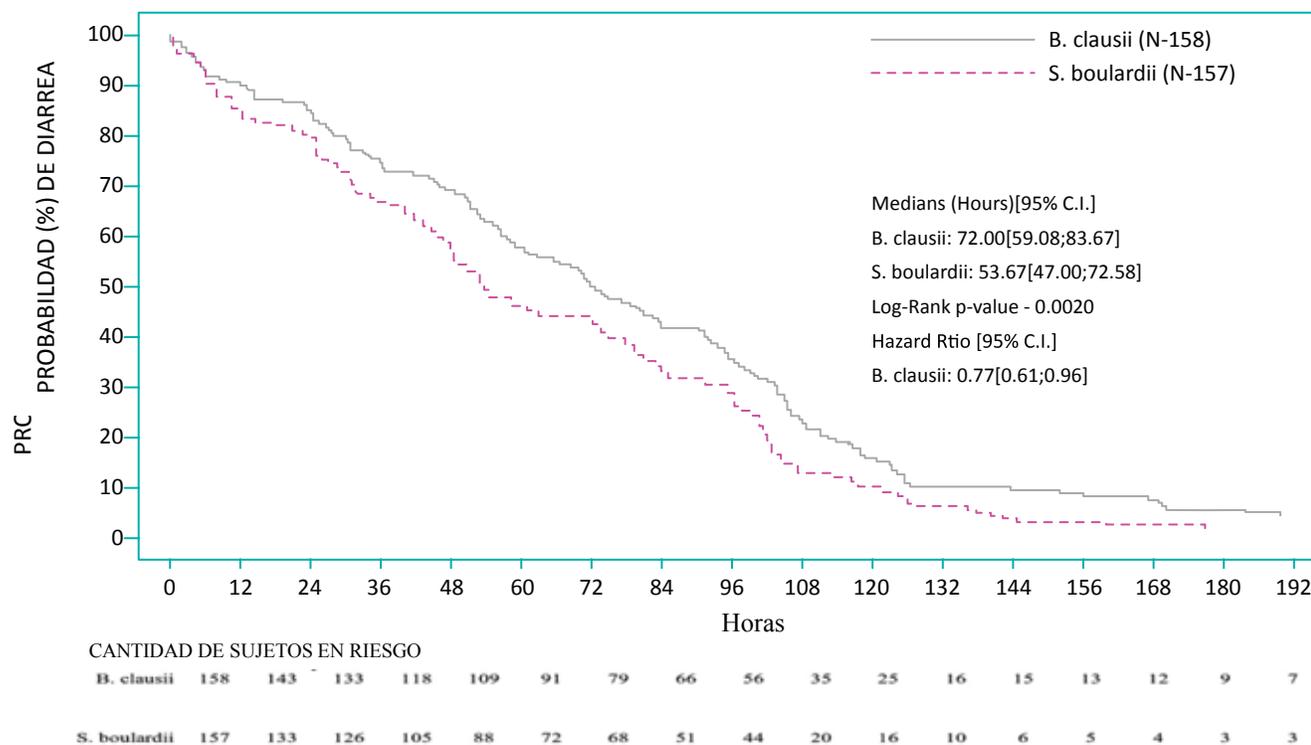


Figura 3. Diagrama de Kaplan-Meier de probabilidad de diarrea por horas para los 2 grupos de probióticos (*Bacillus clausii* O/C, SIN, N/R, T y *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745).

Tabla 2

Resultado primario, análisis de sensibilidad y resultados secundarios.

	Saccharomyces boulardii CNCM 1-745	Bacillus clausii O/C, SIN, N/R, T	Valor de p
Resultado primario			
Duración media de la diarrea durante el estudio ajustada, hrs (95% IC), IdT*	(n=157)64.61 (56.45,72.76)	(n=158)77.98 (69.86, 86.11)	0.04
Análisis de sensibilidad			
Duración media total de la diarrea, hrs (95% IC)†	112.2 (103.8, 120.7)	131.4 (123.0, 139.9)	0.05
Duración media de la diarrea durante el estudio ajustada, hrs (95% IC), Análisis SP*	(n=133)65.58 (57.65, 73.51)	(n=130)80.08 (72.06, 88.09)	0.04
Media ± DE duración de la diarrea por etiología‡			
Bacteriana	88.6±64.7 (n=19)	139.9±47.6 (n=10)	0.04
Viral	54.9±26.6 (n=20)	59.9±34.6 (n=21)	0.60
Resultados secundarios			
Frecuencia de deposiciones/día en el Día 6 (media ± DE)	1.0±1.2	1.1±1.4	0.50
Cantidad de niños (%) con heces sueltas en el Día 6	34 (21.7)	36 (23.1)	0.95
Cantidad de niños (%) curados en el Día 6	119 (76.3)	113 (71.5)	0.38
Tiempo hasta la primera deposición formada, promedio en hrs (95% IC)	71.4 (62.0, 82.2)	76.5 (71.4, 94.0)	0.11
Recurrencia de la diarrea antes del Día 12, cantidad (%)	3 (1.9)	1 (0.6)	0.37
Cumplimiento, % (>80% de las dosis tomadas)	98.5±6.5	99.3±3.6	0.22

Análisis SP = Análisis Según Protocolo, IC = Intervalo de Confianza, hrs = horas, IdT = Intención de Tratar, DE = Desviación Estándar.

* Ajustado por centro de estudio, edad (años) y días de diarrea previos al enrolamiento.

†Duración total de diarrea desde el inicio hasta su finalización durante el estudio, evaluada por los padres.

‡Etiología bacteriana (*Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter*) o viral (rotavirus, adenovirus).

5. Conclusiones

En este estudio aleatorizado de comparación directa, *S boulardii* CNCM I-745 fue el más eficaz para reducir la duración de la GEA pediátrica. La reducción en la duración de la diarrea es un resultado importante, tanto para los padres/cuidadores, como para sus médicos, y alivia la carga de la atención médica.

Contribuciones de autor

Nos gustaría agradecer a la Dra. Leylen Colmegna, de LAT Research CRO, por su gestión local del estudio. Conceptualización: Jaime Altcheh, Ana Ceballos, Ulises D'Andrea, Sandra M. Jofre, Carolina Marotta, Domingo Mugerí, Liliana Sabbaj, Adriana Soto. Curación de datos: Jaime Altcheh, Mabel V. Carosella. Adquisición de fondos: Jaime Altcheh. Análisis formal: Constant Josse, Francois Montestuc. Investigación: Jaime Altcheh, Mabel V. Carosella, Ana Ceballos, Ulises D'Andrea, Sandra M. Jofre, Carolina Marotta, Domingo Mugerí, Liliana Sabbaj, Adriana Soto, Constante Josse. Metodología: Ana Ceballos, Domingo Mugerí, Liliana Sabbaj, Adriana Soto, Francois Montestruc. Administración del proyecto: Jaime Altcheh, Mabel V. Carosella, Ulises D'Andrea, Sandra M. Jofre, Carolina Marotta. Supervisión: Jaime Altcheh, Mabel V. Carosella, Liliana Sabbaj. Redacción – borrador original: Jaime Altcheh, Lynne V. McFarland. Redacción – revisión y edición: Jaime Altcheh, Mabel V. Carosella, Ana Ceballos, Ulises D'Andrea, Sandra M. Jofre, Carolina Marotta, Domingo Mugerí, Liliana Sabbaj, Adriana Soto, Lynne V. McFarland.

Referencias

[1] Organización Mundial de la Salud (OMS). Enfermedad diarreica. 2 de mayo de 2017. Disponible en: <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/diarrhoeal-disease>. [Fecha de acceso 9 de septiembre de 2020].

[2] UNICEF. “Diarrea octubre 2019”. 2019. Disponible en: <https://data.unicef.org/topic/child-health/diarrhoeal-disease/>. [Fecha de acceso 27 de octubre de 2020].

[3] “Global Burden of Disease” (GBD) 2016 Colaboradores de enfermedades diarreicas. Estimaciones de la morbilidad y mortalidad a nivel nacional, regional y global, y etiologías de diarrea en 195 países: un análisis sistemático para el estudio de la Carga Global de Enfermedad (GBD), 2016. Lancet Infect. Dis. 2018;18:1211-28.

[4] Mast TC, DeMuro-Mercon C, Kelly CM, et al. El impacto de la gastroenteritis por rotavirus en la familia. BMC Pediatr. 2009;9:1-9.

[5] Guarino A, Aguilar J, Berkley J, et al. Gastroenteritis aguda en niños del mundo: ¿qué hay que hacer? J Ped Gastroenterol Nutr. 2020;70:694-701.

[6] Szajewska H, Guarino A, Hojsak I, et al. Uso de probióticos para el manejo de la gastroenteritis aguda en niños: una actualización. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2020;71:261-9.

[7] Hill C, Guarner F, Reid G, et al. Documento de consenso de expertos: declaración de consenso de la Asociación Científica Internacional de Probióticos y Prebióticos sobre el alcance y el uso apropiado del término probiótico. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2014;11:506-14.

[8] McFarland LV, Evans CT, Goldstein EJC. Cepa-especificidad y enfermedad-especificidad de la eficacia probiótica: una revisión sistemática y metaanálisis. Front Med. 2018;5:1-14.

[9] Davis EC, Dinsmoor AM, Wang M, et al. Composición del microbioma en poblaciones pediátricas desde el nacimiento hasta la adolescencia: impacto de la dieta y las intervenciones prebióticas y probióticas. Dig Dis Sci. 2020;65:706-22.

[10] Dinleyici EC, Martínez-Martínez D, Kara A, et al. Análisis de series temporales de la microbiota de niños con diarrea infecciosa aguda y su recuperación tras el tratamiento. Front Microbiol. 2018;9:1230.

[11] Monjaraz EMT, Arellano KRI, Mayer AL, et al. Microbiota intestinal en niños mexicanos con diarrea aguda. Un estudio observacional. Ped Infect Dis J. 2021;40:704-9.

[12] Vanhee LM, Goemé F, Nelis HJ, et al. Control de calidad de quince productos probióticos que contienen *Saccharomyces boulardii*. J Appl Microbiol. 2010;109:1745-52.

[13] Sniffen JC, McFarland LV, Evans CT, et al. Elección de un producto probiótico apropiado para su paciente: una guía práctica basada en la evidencia. PLoS One. 2018;13:e0209205e0209205.

[14] Szajewska H, Kolodziej M, Gieruzczak-Bialek D, et al. Revisión sistemática con metaanálisis: *Lactobacillus*

rhamnosus GG para el tratamiento de la gastroenteritis aguda en niños: una actualización de 2019. *Alim Pharm Therap.* 2019; 49:1376-84.

[15] Szajewska H, Kolodziej M, Zalewski BM. Revisión sistemática con metaanálisis: *Saccharomyces boulardii* para el tratamiento de la gastroenteritis aguda en niños: una actualización de 2020. *Aliment Pharmacol Ther.* 2020;51:678-88.

[16] Ianiro G, Rizzatti G, Plomer M, et al. *Bacillus clausii* para el tratamiento de la diarrea aguda en niños: una revisión sistemática y metaanálisis de ensayos controlados aleatorizados. *Nutrients.* 2018;10:1074.

[17] McFarland LV, Srinivasan R, Setty RP, et al. Probióticos específicos para el tratamiento de la gastroenteritis aguda pediátrica en la India: una revisión sistemática y un metaanálisis. *J Ped Gastro Tuerca Rep.* 2021;2:e079.

[18] Majamaa H, Isolauri E, Saxelin M, et al. Bacterias del ácido láctico en el tratamiento de la gastroenteritis aguda por rotavirus. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1995;20:333-8.

[19] Asmat S, Shaukat F, Asmat R, et al. Comparación de la eficacia clínica de *Saccharomyces boulardii* y ácido láctico como probióticos en la diarrea pediátrica aguda. *J Coll Médicos Surg Pak.* 2018;28:214-7.

[20] Vineeth S, Saireddy S, Keerthi T, et al. Eficacia de *Bacillus clausii* y *Saccharomyces boulardii* en el tratamiento de la diarrea rotaviral aguda en pacientes pediátricos. *Indonesia J Clin Pharm.* 2017;6:91-8.

[21] Reddy BS, Paul S, Vohra P. Comparación del papel de *Bacillus clausii* y *Saccharomyces boulardii* en la diarrea acuosa aguda. Presentación de *posters* en Pedgastrocon, 29 y 30 de septiembre de 2013; Puno, India.

[22] Moher D, Hopewell S, Schulz KF, et al. CONSORT 2010 explicación y elaboración: guías actualizadas para el reporte de ensayos aleatorizados de grupos paralelos. *J Clin Epidemiol.* 2010;65:e1-37.

[23] Guarino A, Ashkenazi S, Gendrel D, et al. Sociedad Europea de Enfermedades Infecciosas Pediátricas. Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica/Sociedad Europea de Enfermedades Infecciosas Pediátricas, guías basadas en evidencia para el tratamiento de la gastroenteritis aguda en niños en Europa: actualización de 2015. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014;59:132-52.

[24] Ghanma A, Puttemans K, Deneyer M, et al. La escala de heces infantil de Amsterdam es más útil para evaluar a niños que no han aprendido a ir al baño que la escala de heces de Bristol. *Acta Pediatr.* 2014;103:e91-2.

[25] Freedman SB, Eltorkey M, Gorelick M. Evaluación de una puntuación de gravedad de gastroenteritis para uso en entornos ambulatorios. *Pediatrics.* 2010;125:e1278-85.

[26] Schnadower D, Tarr PI, Gorelick MH, et al. Validación de la Escala Vesikari Modificada en niños con gastroenteritis en 5 servicios de emergencia de EE.UU. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2013;57:514-9.

[27] Pais P, Almeida V, Yilmaz M, et al. *Saccharomyces boulardii*: ¿qué hace que un probiótico sea exitoso? *J Fungi (Basilea).* 2020;6:78.

[28] Czerucka D, Rampal P. Diversidad de los mecanismos de acción de *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 contra las infecciones intestinales. *World J Gastroenterol.* 2019;25:2188-203.

[29] Depoorter L, Vandenplas Y. Probióticos en pediatría: una revisión y guía práctica. *Nutrients.* 2021;13:2176.

[30] Feizizadeh S, Salehi-Abargouei A, Akbari V. Eficacia y seguridad de *Saccharomyces boulardii* en diarrea aguda. *Pediatrics.* 2014;134:e176-91.

[31] Li Z, Zhu G, Li C, et al. ¿Cuál es el probiótico más efectivo para el tratamiento de la diarrea aguda en niños? Un metaanálisis de red bayesiano de ensayos controlados aleatorizados. *Nutrients.* 2021;13:4319.

[32] Collinson S, Deans A, Padua-Zamora A, et al. Probióticos para el tratamiento de la diarrea infecciosa aguda. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;12:CD003048.

[33] de Castro JA, Villa-Real Guno MJ, Pérez MO. *Bacillus clausii* como tratamiento adyuvante para la diarrea aguda adquirida en la comunidad entre niños filipinos: un estudio abierto, multicéntrico a gran escala (Coddle). *Trop Dis Travel Med Vacc.* 2019;5:14.

[34] Joshi S, Udani S, Sen S, et al. Septicemia por *Bacillus clausii* en un paciente pediátrico después de tratamiento con probióticos. *Ped Infect Dis J.* 2019;38:e228-30.

[35] Kothari D, Patel S, Kim SK. Los suplementos probióticos podrían no ser universalmente efectivos ni seguros: una revisión. *Biomed Pharmacother.* 2019;111:537-47.