



DOI: <https://doi.org/10.46296/yc.v10i19.0940>

EFICACIA CLÍNICA DE LOS PROBIÓTICOS: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA EN PATOLOGÍA PREVALENTE DE LA INFANCIA

CLINICAL EFFICACY OF PROBIOTICS: A SYSTEMATIC REVIEW OF PREVALENT CHILDHOOD DISEASES

Bonilla-Vargas Roberto Leonardo ¹; Paredes-Lascano Patricia Lorena ²

¹ Carrera de Medicina, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Técnica de Ambato. Ecuador. Correo: rbonilla1482@uta.edu.ec. ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0004-9041-748X>

² Carrera de Medicina, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Técnica de Ambato. Ecuador. Correo: patricialparedes@uta.edu.ec. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1029-9558>

Resumen

Antecedentes: La evidencia sobre el uso de probióticos en pediatría es fragmentada y frecuentemente generada con cepas no trazables en repositorios internacionales reconocidos. **Objetivo:** Evaluar la eficacia clínica de probióticos orales en seis condiciones pediátricas prevalentes mediante revisión sistemática con meta-análisis de ensayos clínicos aleatorizados publicados entre 2015 y 2025. **Métodos:** Se buscó en PubMed/MEDLINE, Cochrane CENTRAL, Scopus y LILACS. Solo se incluyeron cepas con número de acceso validado en repositorios internacionales (DSMZ, ATCC, CECT, NCIMB, BCCM o CNCM). Se aplicó el modelo DerSimonian-Laird y el marco GRADE. Protocolo registrado en PROSPERO (CRD420251117828). **Resultados:** De 1,545 registros identificados, 1,045 fueron tamizados; se incluyeron 43 publicaciones (42 RCTs únicos). La incidencia de diarrea asociada a antibióticos se redujo significativamente (RR=0.61, IC95% 0.44–0.84; certeza moderada). LGG ATCC 53103 fue eficaz para la dermatitis atópica activa (NNT=3; certeza moderada). BB-12 DSM 15954 mostró consistencia cepa-específica en cólico del lactante (RR=2.63; I²=0%; certeza baja). Con certeza alta (⊕⊕⊕⊕), LGG, Lacidofil® y L. acidophilus La-14 no mejoraron la resolución clínica de gastroenteritis aguda en urgencias pediátricas (RR=1.04; IC95% 0.86–1.26; p=0.705). En asma bronquial, la mezcla *L. salivarius* LS01 (DSM 22775) + *B. breve* B632 (DSM 24706) redujo significativamente las exacerbaciones en niños de 3–14 años (OR=3.17; IC95% 1.8–5.6; n=422; certeza muy baja por conflicto de interés industrial) (1). **Conclusiones:** La eficacia de los probióticos en pediatría es condición-específica y cepa-específica. Las recomendaciones clínicas deben basarse en cepas con trazabilidad verificada en repositorios internacionales.

Palabras claves: probióticos; pediatría; revisión sistemática; meta-análisis; GRADE.

Abstract

Background: Evidence on the use of probiotics in pediatrics is fragmented and frequently generated with strains that are not traceable in recognized international repositories. **Objective:** To evaluate the clinical efficacy of oral probiotics in six prevalent pediatric conditions through a systematic review with meta-analysis of randomized controlled trials published between 2015 and 2025. **Methods:** PubMed/MEDLINE, Cochrane CENTRAL, Scopus, and LILACS were searched. Only strains with validated accession numbers in international repositories were included (DSMZ, ATCC, CECT, NCIMB, BCCM, or CNCM). The DerSimonian–Laird model and the GRADE framework were applied. The protocol was registered in PROSPERO (CRD420251117828). **Results:** A total of 42 publications were included (41 unique RCTs; 1,419 records screened). The incidence of antibiotic-associated diarrhea was significantly reduced (RR=0.61, 95% CI 0.44–0.84; moderate certainty). LGG ATCC 53103 was effective for active atopic dermatitis (NNT=3; moderate certainty). BB-12 DSM 15954 showed strain-specific consistency in infantile colic (RR=2.63; I²=0%; low certainty). With high certainty (⊕⊕⊕⊕), LGG, Lacidofil®, and L. acidophilus La-14 did not improve clinical resolution of acute gastroenteritis in pediatric emergency settings (RR=1.04; 95% CI 0.86–1.26; p=0.705). In bronchial asthma, the mixture L. salivarius LS01 (DSM 22775) + B. breve B632 (DSM 24706) significantly reduced exacerbations

Información del manuscrito:

Fecha de recepción: 19 de febrero de 2026.

Fecha de aceptación: 18 de junio de 2026.

Fecha de publicación: 10 de julio de 2026.



in children aged 3–14 years (OR=3.17; 95% CI 1.8–5.6; n=422; very low certainty due to industrial conflict of interest) (1). Conclusions: The efficacy of probiotics in pediatrics is condition-specific and strain-specific. Clinical recommendations should be based on strains with verified traceability in international repositories.

Keywords: probiotics; pediatrics; systematic review; meta-analysis; GRADE.

1. Introducción

Los probióticos se definen como microorganismos vivos que, cuando se administran en cantidades adecuadas, confieren un beneficio para la salud del huésped (2). En la última década, su uso se ha expandido considerablemente tanto en el ámbito clínico como en el consumo general: el mercado global de probióticos superó los USD 47 mil millones en 2021 y ha continuado expandiéndose a tasas de crecimiento anuales superiores al 8%, reflejando su creciente integración en la práctica clínica y en la salud del consumidor a nivel mundial (2,3). En pediatría, este crecimiento ha sido especialmente pronunciado: los probióticos se encuentran entre los suplementos más frecuentemente recomendados por pediatras a nivel mundial, impulsados por el reconocimiento de que el microbioma intestinal cumple un papel modulador central en el desarrollo inmune, la programación metabólica y la susceptibilidad a enfermedades infecciosas e

inflamatorias durante la infancia (4,5). En América Latina y Ecuador, la carga de las patologías pediátricas abordadas en esta revisión es especialmente relevante: Ecuador presenta la prevalencia más alta de dermatitis atópica en niños de 6–7 años de toda la región (22.5%) (6), y estudios en Centroamérica documentan que los antibióticos se prescriben de forma inapropiada en hasta el 36% de los niños con diarrea (7), patrón que precipita directamente la diarrea asociada a antibióticos y la disbiosis intestinal. En este contexto, el uso racional y basado en evidencia de los probióticos se convierte en una pregunta clínica y de salud pública de alta prioridad para la región.

El microbioma intestinal, un ecosistema dinámico de aproximadamente 100 billones de microorganismos dominado por los filos Firmicutes, Bacteroidetes, Actinobacteria y Proteobacteria, se establece durante los primeros años de vida y es moldeado por el modo de parto, la lactancia materna, la



exposición a antibióticos, la dieta y factores ambientales (8,9). Esta colonización temprana no es únicamente un fenómeno digestivo: el microbioma intestinal modula activamente la inmunidad de la mucosa, mantiene la integridad de la barrera epitelial, produce ácidos grasos de cadena corta (AGCC) y precursores de neurotransmisores, y se comunica bidireccionalmente con el sistema nervioso central a través del eje microbiota–intestino–cerebro (10). La ruptura de este ecosistema, disbiosis, ha sido asociada con la patogénesis de las seis condiciones abordadas en esta revisión: diarrea asociada a antibióticos (DAA), infecciones de vías respiratorias superiores (IVRS), dermatitis atópica (DA), cólico del lactante, diarrea aguda infecciosa y asma bronquial (4,11,12).

Múltiples factores ambientales, farmacológicos y dietéticos aceleran la disbiosis en niños. El uso indiscriminado de antibióticos, un problema especialmente prevalente en países de ingresos medios y bajos, agota las poblaciones de *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* comensales, interrumpe la resistencia a la colonización y

precipita directamente la DAA (13). Las dietas ultraprocesadas con bajo contenido de fibra prebiótica, el abandono temprano de la lactancia materna y la exposición a pesticidas y toxinas ambientales comprometen adicionalmente la diversidad del microbioma durante la ventana crítica de desarrollo de los primeros tres años de vida (9,14). Frente a este contexto, los probióticos ejercen sus efectos mediante múltiples mecanismos complementarios: exclusión competitiva de patógenos, estimulación de la producción de IgA secretora, modulación de la señalización de receptores tipo Toll, fortalecimiento de la expresión de proteínas de unión estrecha, producción de bacteriocinas y AGCC, e inducción de respuestas de células T reguladoras (4,15). Es fundamental destacar que estos mecanismos son cepa-específicos, principio que tiene implicaciones fundamentales para la interpretación de la evidencia clínica y la selección de probióticos en la práctica.

A pesar del crecimiento exponencial en ensayos clínicos aleatorizados (ECA) publicados, la base de evidencia para el uso de probióticos en condiciones pediátricas sigue

siendo fragmentada e inconsistente. Las revisiones sistemáticas existentes con frecuencia se limitan a una sola condición, incluyen cepas sin validación en repositorios internacionales, incorporan diseños observacionales que no permiten inferencia causal, o son anteriores a los ensayos PECARN que reformularon fundamentalmente la evidencia sobre probióticos en gastroenteritis aguda (16,17). Además, una proporción sustancial de los ensayos positivos están financiados por fabricantes de probióticos, un patrón asociado con sobreestimación sistemática de los efectos del tratamiento (18). Esta heterogeneidad ha generado incertidumbre clínica real: los médicos que buscan orientación basada en evidencia sobre qué cepa probiótica recomendar, para qué condición, a qué dosis y con qué nivel de confianza, carecen actualmente de una síntesis completa y metodológicamente rigurosa.

Para abordar esta brecha, realizamos una revisión sistemática con meta-análisis de ECA publicados entre 2015 y 2025, evaluando la eficacia clínica de los

probióticos administrados por vía oral en seis condiciones pediátricas prevalentes. Aplicamos un criterio preespecificado de trazabilidad de cepas, exigiendo que todas las cepas incluidas cuenten con un número de acceso validado en un repositorio reconocido internacionalmente (DSMZ, ATCC, CECT, NCIMB, BCCM o CNCM), para garantizar la reproducibilidad y la aplicabilidad clínica de los hallazgos. La certeza de la evidencia fue evaluada mediante el marco GRADE para cada desenlace y cepa. El objetivo principal de esta revisión es proporcionar a los médicos recomendaciones cepa-específicas y accionables que guíen la prescripción racional de probióticos en la práctica pediátrica, con relevancia particular para entornos de recursos limitados en América Latina y Ecuador.

2. Metodología

2.1. Diseño del estudio y registro

Esta revisión sistemática con meta-análisis fue diseñada, conducida y reportada conforme a las directrices PRISMA 2020 (19). El protocolo fue registrado prospectivamente en



PROSPERO con el código CRD420251117828, previo al inicio de la búsqueda bibliográfica.

2.2. Criterios de elegibilidad

Tipos de estudio. Se incluyeron únicamente ensayos clínicos aleatorizados (RCTs) con asignación aleatoria a intervención y control, sin restricción de esquema de cegamiento. Se excluyeron diseños cuasiexperimentales, estudios de cohorte, series de casos y revisiones de cualquier tipo.

Los criterios de elegibilidad fueron definidos a priori conforme al marco PICO: Población. Niños y adolescentes de 0 a 18 años con diagnóstico confirmado de alguna de las seis patologías de interés, sin restricción de sexo, etnia, país de origen ni nivel socioeconómico.

Intervención. Probióticos administrados por vía oral, en cualquier cepa, dosis, forma farmacéutica o duración. Se aplicó un criterio preespecificado de trazabilidad: solo se incluyeron cepas con número de acceso validado en un repositorio microbiológico de reconocimiento internacional: DSMZ, ATCC, CECT,

NCIMB, BCCM o CNCM. Se excluyeron explícitamente cepas con registro exclusivo en el China General Microbiological Culture Collection Center (CGMCC) o en repositorios sin acceso público verificable.

Comparador. Placebo puro administrado en vehículo idéntico al probiótico, sin principios activos adicionales. Se excluyeron estudios cuyo comparador incluyera intervenciones activas no separables del efecto del probiótico.

Desenlaces. Se requirió al menos un desenlace clínico primario cuantificable con medida de efecto (RR, OR o DM) e IC95% reportado o calculable. Los desenlaces primarios por patología fueron: 1) AAD, incidencia de diarrea durante tratamiento antibiótico; 2) URTI, duración del episodio (días) e incidencia; 3) DA, cambio en SCORAD o proporción con DCIM; 4) Cólico, proporción de respondedores (reducción $\geq 50\%$ del llanto) o minutos de llanto/día; 5) Diarrea aguda, duración (días/horas) o resolución clínica en urgencias. 6) Asma bronquial, frecuencia de exacerbaciones del asma (número de episodios por período de

seguimiento) o proporción de pacientes que experimentaron al menos una exacerbación durante la intervención.

Restricciones de publicación. Inglés o español, enero 2015 – diciembre 2025.

2.3. Fuentes de información y estrategia de búsqueda

Se realizó una búsqueda sistemática el 18 de enero de 2026 en cuatro bases de datos biomédicas: PubMed/MEDLINE, Cochrane CENTRAL, Scopus y LILACS. Las estrategias de búsqueda fueron adaptadas a la sintaxis y tesauro de cada base, combinando términos MeSH y texto libre para cuatro conceptos: 1) probióticos, Probiotics[MeSH], probiotic*[tiab], Lactobacillus[MeSH/tiab], Bifidobacterium[MeSH/tiab], "Saccharomyces boulardii"[tiab] y cepas específicas; 2) población pediátrica, Infant[MeSH], Child[MeSH], Adolescent[MeSH], infant*[tiab], child*[tiab], pediatric*[tiab], paediatric*[tiab], newborn*[tiab], neonate*[tiab]; 3) patologías de interés, términos MeSH y texto libre para diarrea, cólico, infecciones respiratorias,

dermatitis atópica e infección urinaria; y 4) tipo de estudio, randomized[tiab], randomised[tiab], placebo[tiab], "clinical trial"[tiab], "controlled trial"[tiab]. Los conceptos fueron conectados mediante operadores booleanos AND entre conceptos y OR entre sinónimos.

Los filtros aplicados por base de datos fueron los siguientes. En PubMed/MEDLINE: tipo de publicación (Randomized Controlled Trial, Clinical Trial), especie (Humans), fecha de publicación (2015/01/01–2025/12/31) e idioma (inglés, español); la población pediátrica (0–18 años) fue capturada mediante los términos MeSH Infant, Child y Adolescent incluidos en la ecuación de búsqueda, complementados con texto libre. En Cochrane CENTRAL: año de publicación (2015–2025), tipo de documento Trial (filtro nativo de CENTRAL) e idioma (inglés, español); Cochrane CENTRAL no dispone de filtro de edad independiente, por lo que la restricción etaria se garantizó mediante los términos de búsqueda. En Scopus: tipo de documento Article (LIMIT-TO DOCTYPE "ar"), año (PUBYEAR > 2014 AND



PUBYEAR < 2026) e idioma (inglés, español); los términos de ensayo clínico fueron incluidos directamente en la ecuación (randomized, randomised, "clinical trial", rct, placebo); la búsqueda inicial sin estos términos arrojó 2,894 resultados, que se redujeron a 315 tras su inclusión. En LILACS: año (2015–2025), tipo de estudio ensayo clínico e idioma (español, inglés, portugués).

Los resultados fueron: PubMed/MEDLINE (n=236), Cochrane CENTRAL (n=855), Scopus (n=315) y LILACS (n=13), con un total de 1,419 registros identificados. Con posterioridad al diseño de la búsqueda original, el asma bronquial fue incorporada como sexta condición de interés (véase sección 2.9). Para ello se realizó una búsqueda complementaria el 23 de abril de 2026 en las cuatro mismas bases de datos (PubMed/MEDLINE, Cochrane CENTRAL, Scopus y LILACS), añadiendo el siguiente bloque de términos específicos: (Asthma[MeSH] OR "bronchial asthma"[tiab] OR asthma[tiab] OR "asthma exacerbation"[tiab])*, manteniendo idénticos los bloques

de probióticos, población pediátrica, filtros de fecha (2015–2025) e idioma. Esta búsqueda identificó 126 registros adicionales (PubMed: 24; Cochrane: 1; Scopus: 96; LILACS: 4), cuyo flujo de selección se integra en el diagrama PRISMA de la Figura 1. La estrategia completa con las ecuaciones exactas por base de datos se presenta en el Material Suplementario (Tabla S1).

No se buscó en Web of Science ni EMBASE por falta de acceso institucional durante el período establecido; se estima una sobreposición del 60–80% con PubMed y Scopus para RCTs pediátricos en este campo. Las referencias de revisiones sistemáticas relevantes identificadas durante el proceso de tamizaje fueron revisadas manualmente. El proceso de selección de estudios se presenta en la Figura 1 (diagrama de flujo PRISMA 2020).

2.4. Gestión de registros y selección de estudios

Los 1,419 registros fueron exportados de cada base e importados a Zotero 6.0, donde la deduplicación automática basada en DOI, título y autores eliminó 449

duplicados. Los 970 registros restantes fueron importados a la plataforma Rayyan (Qatar Computing Research Institute), donde se identificaron 24 duplicados adicionales mediante revisión manual, resultando en 946 registros únicos para tamizaje.

El tamizaje por título y resumen fue realizado de forma independiente por ambos revisores (RLBV y PLPL). Los estudios potencialmente elegibles fueron evaluados en texto completo por los mismos revisores de forma independiente. Los desacuerdos en cualquier fase fueron resueltos por consenso directo entre los revisores. Las razones de exclusión en la fase de texto completo fueron documentadas para cada estudio rechazado. El proceso completo de selección, con los números en cada etapa, se presenta en la Figura 1.

2.5. Extracción de datos

Se utilizó una plantilla estandarizada preespecificada. Para cada estudio se registró: identificación (autor, año, DOI, NCT), características del probiótico (cepa con número de repositorio, dosis UFC/día, duración, fabricante), características de la

población (n por grupo, edad, país, setting, criterios diagnósticos), diseño (tipo RCT, cegamiento, comparador, análisis ITT), resultados (medida de efecto con IC95%, valor p, NNT) y conflicto de interés declarado. La extracción fue realizada por RLBV y verificada de forma independiente por PLPL; las discrepancias se resolvieron por discusión directa.

2.6. Evaluación del riesgo de sesgo

Evaluación mediante RoB 2.0 del Cochrane Collaboration (20), aplicada al desenlace primario de cada estudio, con evaluación independiente por ambos revisores. Se evaluaron cinco dominios: (D1) proceso de aleatorización; (D2) desviaciones de la intervención asignada; (D3) datos faltantes; (D4) medición del resultado; y (D5) selección del resultado reportado. La calificación global siguió el algoritmo del dominio de peor calificación.

2.7. Síntesis cuantitativa y análisis estadístico

Se realizó meta-análisis cuando $k \geq 2$ estudios compartían la misma patología, tipo de desenlace y



medida de efecto. Los desenlaces dicotómicos se sintetizaron como RR con IC95%; los continuos como DM con IC95%. Se utilizó el modelo de efectos aleatorios de DerSimonian y Laird (21), asumiendo heterogeneidad clínica a priori. La heterogeneidad se cuantificó con I^2 de Higgins (22) (umbrales: <50% baja, 50–75% moderada, >75% sustancial) y estadístico Q de Cochran ($p < 0.10$). Se realizaron análisis de sensibilidad preespecificados por ROB global y por COI, y análisis de subgrupos por cepa cuando $k \geq 2$ estudios evaluaban la misma cepa. Los cálculos se realizaron en Python 3.12 (NumPy, SciPy); los forest plots se generaron con matplotlib.

2.8. Certeza de la evidencia

Evaluación GRADE (23) para cada desenlace, considerando cinco dominios de degradación: riesgo de sesgo, inconsistencia, imprecisión, indirección y sesgo de publicación (evaluación cualitativa; $k < 10$ en todos los pools impidió prueba formal de Egger). Certeza clasificada en cuatro niveles: alta ($\oplus\oplus\oplus\oplus$), moderada ($\oplus\oplus\oplus\bigcirc$), baja ($\oplus\oplus\bigcirc\bigcirc$) o muy baja ($\oplus\bigcirc\bigcirc\bigcirc$).

2.9. Desviaciones del protocolo preespecificado

Se documentan cuatro desviaciones, todas identificadas antes del análisis de datos: (a) Tipos de estudio, el protocolo incluía observacionales; la ejecución se restringió a RCTs para maximizar validez interna. (b) Alcance de patologías, de diez áreas planificadas, se ejecutaron cinco por insuficiencia de RCTs con cepas trazables en las restantes. (c) Bases de datos, de diez fuentes planificadas, se buscó en cuatro por falta de acceso institucional. (d) Criterio de COI, la exclusión categórica por COI se reformuló como degradación GRADE, siguiendo las recomendaciones del Manual Cochrane (v.6.3), enfoque metodológicamente superior a la exclusión. (e) Incorporación de asma bronquial, a solicitud de la directora de titulación, el asma bronquial fue añadida como sexta condición de interés con posterioridad al inicio de la búsqueda original. Se realizó una búsqueda complementaria específica (véase sección 2.3). Dado que únicamente se identificó un ECA pediátrico con cepa trazable en repositorio internacional y exacerbaciones como desenlace

primario (PROPAM; Drago et al., 2022) (1), el meta-análisis no fue posible; los resultados se presentan como síntesis narrativa con certeza evaluada mediante GRADE.

3. Resultados

3.1. Selección de estudios

La búsqueda sistemática identificó 1,545 registros (PubMed/MEDLINE: n=236; Cochrane CENTRAL: n=855; Scopus: n=315; LILACS: n=13). Tras eliminar 500 duplicados (449 mediante deduplicación automática en Zotero 6.0 en la búsqueda original, 27 de la búsqueda complementaria de asma y 24 mediante revisión manual en Rayyan), 1,045 registros únicos fueron tamizados por título y resumen. De estos, 993 fueron excluidos por no cumplir los criterios de inclusión.

Los 52 textos completos restantes fueron evaluados para elegibilidad; 9 fueron excluidos por los siguientes motivos: cepa registrada exclusivamente en CGMCC sin repositorio internacional (n=2; Chen BLa80 2025 y Zhang YLGB-1496 2025), publicación duplicada (n=3;

Carucci 2023, COL-04 abstract, Navarro-López 2017 análisis secundario), diseño de fase 1 sin desenlace de eficacia (n=1; Fatheree 2017), ausencia de comparador placebo (n=1; Lai 2019), e intervención compuesta no separable (n=1; Shulman 2022). El estudio de Sadeghi-Bojd 2020, único RCT identificado para infección urinaria pediátrica, fue excluido por cepa no trazable.

Finalmente se incluyeron 43 publicaciones correspondientes a 42 RCTs únicos. Hojsak et al. publicaron el mismo ensayo en dos artículos evaluando desenlaces distintos (incidencia y duración de IVRS). El proceso completo de selección se presenta en la Figura 1.

La búsqueda complementaria para asma bronquial (23 de abril de 2026) identificó 126 registros adicionales, de los cuales, tras deduplicación, 1 cumplió todos los criterios de inclusión (PROPAM; Drago et al., 2022) (1).

Figura 1. Diagrama de flujo PRISMA 2020 del proceso de selección de estudios.

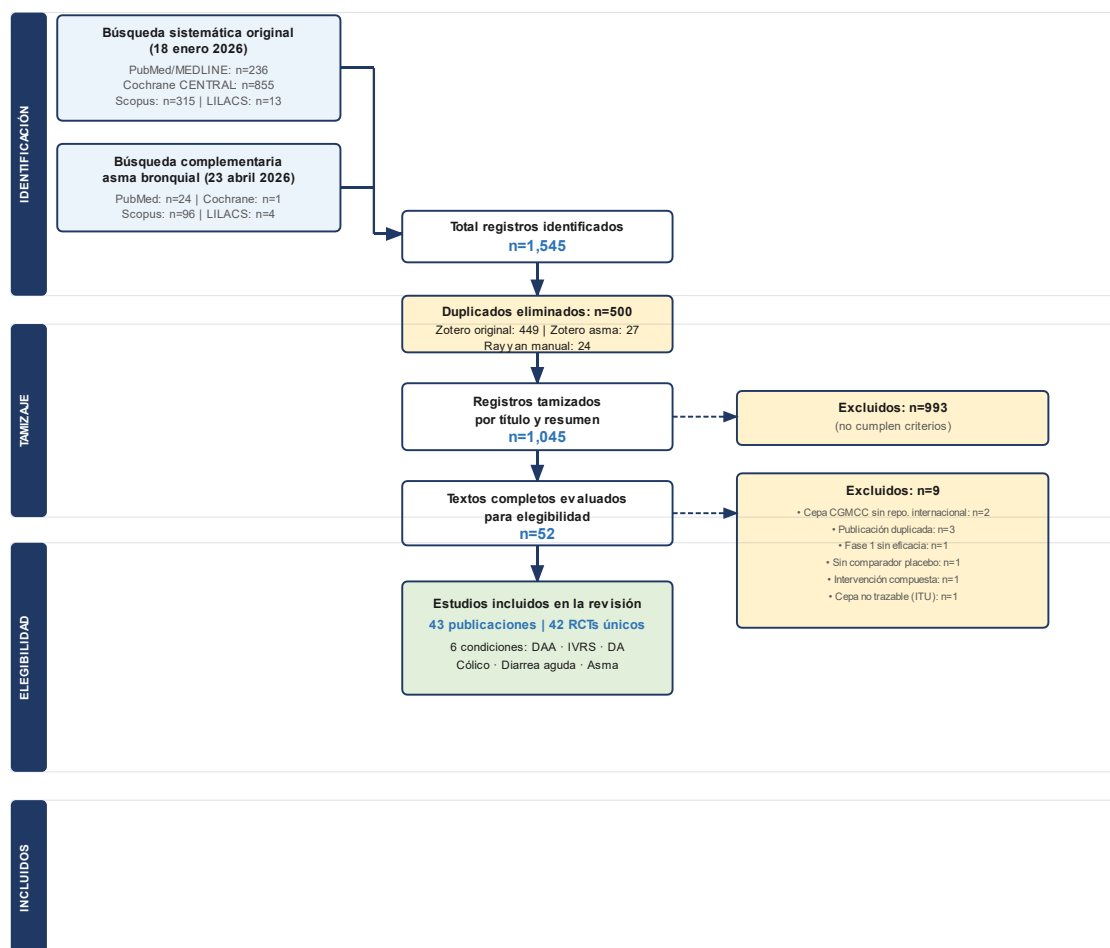


Figura 1. Diagrama de flujo PRISMA 2020

De los 1,545 registros identificados mediante búsqueda sistemática en cuatro bases de datos (búsqueda original: n=1,419; búsqueda complementaria asma: n=126), 1,045 registros únicos fueron tamizados tras eliminar 500 duplicados. Cincuenta y dos textos completos fueron evaluados para elegibilidad; 9 fueron excluidos por las razones indicadas. Finalmente se incluyeron 43 publicaciones correspondientes a 42 RCTs únicos.

3.2. Características de los estudios incluidos

Los 42 estudios fueron publicados entre 2015 y 2025. El tamaño muestral varió de n=40 a n=1,857. La distribución por patología fue: DAA (n=5), IVRS (n=11 publicaciones / 10 RCTs únicos), dermatitis atópica (n=4), cólico del lactante (n=8),

diarrea aguda (n=7) y asma bronquial (n=1). Las cepas más frecuentemente evaluadas fueron *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 (6 estudios), *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BB-12 DSM 15954 (5 estudios) y *Lactobacillus rhamnosus* GG ATCC 53103 (4 estudios). Los estudios procedieron predominantemente de Europa

(48%), Asia (33%) y América (19%). Las características detalladas se presentan en la Tabla 1 (Material Suplementario).

3.3. Riesgo de sesgo

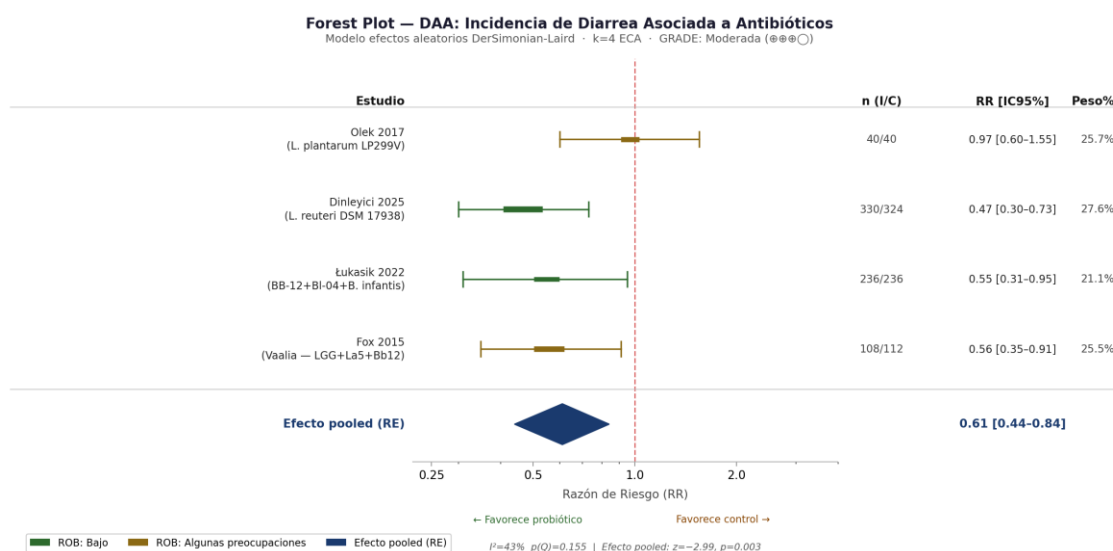
El riesgo de sesgo global fue bajo en 18 estudios (43%), con algunas preocupaciones en 16 (38%) y alto en 8 (19%). El dominio más frecuentemente comprometido fue D5 (selección del resultado reportado), principalmente por registros retrospectivos o análisis post-hoc no preespecificados. Se identificó conflicto de interés por financiación del fabricante en 19 de 42 estudios (45%); este patrón fue especialmente prevalente en IVRS (5/7 estudios en el pool de duración) y cólico (3/4 estudios en el pool de respondedores). El estudio PROPAM (1) fue clasificado con alto riesgo de sesgo en el dominio D5 (conflicto de interés reportado) dado que fue diseñado, financiado y ejecutado con cepas suministradas por el fabricante (Probiotical S.p.A., Novara, Italia), constituyendo conflicto de interés industrial directo. Los dominios D1–D4 fueron de bajo riesgo.

3.4. Resultados por patología

3.4.1. *Diarrea asociada a antibióticos (DAA)*

Cinco RCTs (n total=1,869) evaluaron la eficacia de probióticos para la prevención de DAA. Georgieva 2015 fue excluido del pool cuantitativo por registrar un único evento por grupo(24). El meta-análisis de los cuatro estudios restantes (k=4, n=1,405) demostró una reducción significativa de la incidencia de DAA (RR=0.61, IC95% 0.44–0.84, p=0.003; I²=43%, τ^2 =0.046; Figura 2).

Figura 2. Forest plot del meta-análisis de incidencia de diarrea asociada a antibióticos (DAA).



Modelo de efectos aleatorios DerSimonian-Laird ($k=4$, $n=1,405$). Los cuadrados representan el RR de cada estudio (área proporcional al peso); las líneas horizontales los IC95%; el diamante el efecto pooled. Efecto pooled: $RR=0.61$ (IC95% 0.44–0.84; $p=0.003$; $I^2=43\%$, $\tau^2=0.046$). La línea roja discontinua indica ausencia de efecto ($RR=1.0$). Georgieva 2015 fue excluido del pool por evento único por grupo. ROB = riesgo de sesgo; RR = razón de riesgo; IC95% = intervalo de confianza al 95%.

El análisis de sensibilidad excluyendo el único estudio negativo (Olek 2017, L. plantarum LP299V, $RR=0.97$)(25) redujo la heterogeneidad a $I^2=0\%$ con $RR=0.53$ (IC95% 0.40–0.70), lo que indica que LP299V no comparte los mecanismos de acción del resto de las cepas. Los estudios incluidos en el pool evaluaron cepas con efectos comparables: yogur multicepa Vaalia (Fox 2015, $NNT=8$)(26), mezcla multiespecie de Bifidobacterium (Łukasik 2022, $NNT=17$)(27) y L. reuteri DSM 17938 (Dinleyici 2025, $NNT=11$)(28). La certeza de la evidencia es moderada (⊕⊕⊕○),

degradada por heterogeneidad moderada e imprecisión en el límite inferior del IC.

3.4.2. Infecciones de vías respiratorias superiores (IVRS)

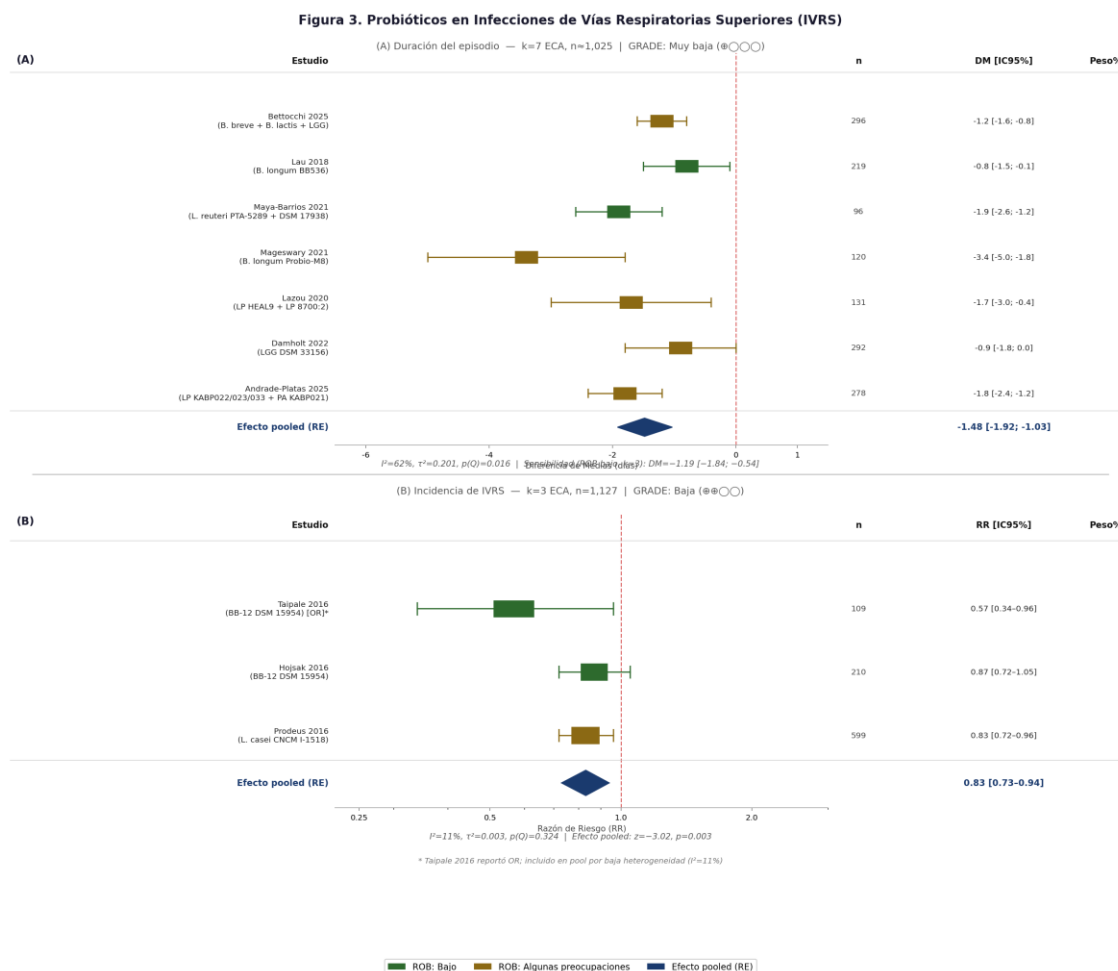
Once publicaciones (10 RCTs únicos) evaluaron probióticos en IVRS pediátricas. Para el desenlace duración del episodio ($k=7$, $n\approx 1,025$), el meta-análisis mostró una reducción significativa ($DM=-1.48$ días, IC95% -1.92 a -1.03, $p<0.001$; $I^2=62\%$, $\tau^2=0.201$; Figura 3). Los siete estudios del pool evaluaron cepas diversas: Lactiplantibacillus plantarum KABP022/023/033 más

Pediococcus acidilactici KABP021 (Andrade-Platas 2025)(29), LGG DSM 33156 (Damholt 2022)(30), LP HEAL9 más LP 87002 (Lazou 2020)(31), *B. longum* subsp. *infantis* Probio-M8 (Mageswary 2021)(32), *L. reuteri* ATCC PTA-5289 y DSM 17938 (Maya-Barrios 2021)(33), *B. longum* BB536 (Lau 2018)(34) y una mezcla multicepa (Bettocchi 2025)(35). El análisis de sensibilidad restringido a estudios con riesgo de sesgo bajo ($k=3$) mantuvo el efecto ($DM=-1.19$ días, IC95% -1.84 a -0.54 , $I^2=65\%$), confirmando que la heterogeneidad es de naturaleza clínica, distintas cepas y tipos de IVRS, y no metodológica. La certeza es muy baja ($\oplus\bigcirc\bigcirc\bigcirc$) por heterogeneidad sustancial y alta prevalencia de conflicto de interés industrial (5/7 estudios financiados por el fabricante de la cepa evaluada).

Para el desenlace incidencia de IVRS ($k=3$, $n=1,127$), el meta-análisis mostró una reducción significativa ($RR=0.83$, IC95% $0.73-0.94$, $p=0.003$; $I^2=11\%$, $\tau^2=0.003$; Figura 3). Los tres estudios incluidos evaluaron: *L. casei* CNCM I-1518 en preescolares rusos (Prodeus

2016)(36), BB-12 DSM 15954 en guarderías croatas (Hojsak 2016)(37) y BB-12 DSM 15954 administrado perinatalmente (Taipale 2016, reportado como OR)(38). La baja heterogeneidad ($I^2=11\%$) indica consistencia entre cepas distintas. La certeza es baja ($\oplus\oplus\bigcirc\bigcirc$), degradada por el número reducido de estudios ($k=3$) y la heterogeneidad conceptual entre OR y RR en Taipale 2016.

Figura 3. Forest plots de eficacia de probióticos en infecciones de vías respiratorias superiores (IVRS).



(A) Duración del episodio (k=7, n≈1,025): DM=-1.48 días (IC95% -1.92 a -1.03; p<0.001; I²=62%). Sensibilidad (solo estudios con ROB bajo, k=3): DM=-1.19 días (IC95% -1.84 a -0.54). (B) Incidencia de IVRS (k=3, n=1,127): RR=0.83 (IC95% 0.73–0.94; p=0.003; I²=11%). Modelo de efectos aleatorios DerSimonian-Laird. Línea roja discontinua = ausencia de efecto. *Taipale 2016 reportó OR; incluido por baja heterogeneidad (I²=11%). DM = diferencia de medias; RR = razón de riesgo; IC95% = intervalo de confianza al 95%; ROB = riesgo de sesgo.

3.4.3. Dermatitis atópica (DA)

Cuatro RCTs (n=190, rango 40–151) evaluaron probióticos para el tratamiento de DA activa. El único estudio con bajo riesgo de sesgo fue el ProPAD Trial (Carucci 2022)(39), que evaluó LGG ATCC 53103 en 100 lactantes con DA moderada-

severa. El 63% del grupo probiótico alcanzó la diferencia clínicamente importante mínima (DCIM) en el SCORAD frente al 24% del placebo (RR=2.63, IC95% 1.42–4.88, NNT=3, p=0.002), con efecto sostenido a las cuatro semanas post-tratamiento. La certeza es moderada (⊕⊕⊕○).

Los otros tres estudios (Cukrowska 2021, Prakoeswa 2017, Navarro-López 2017)(40–42) presentaron riesgo de sesgo alto o algunas preocupaciones, con distintas cepas y escalas incompatibles; se incluyen en síntesis narrativa con certeza muy baja ($\oplus\bigcirc\bigcirc\bigcirc$). Tras la exclusión de las cepas CGMCC, no existen estudios incluibles para la prevención primaria de DA.

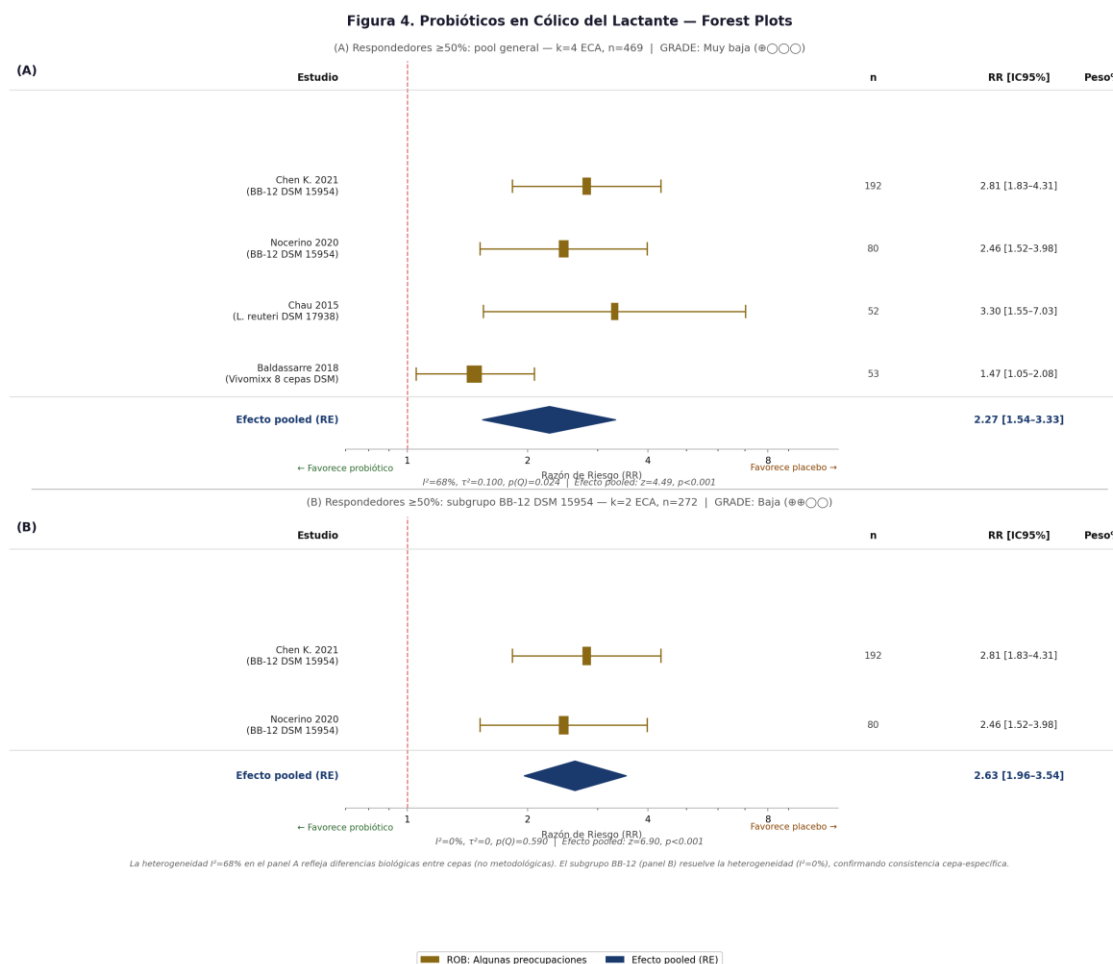
3.4.4. Cólico del lactante

Ocho RCTs evaluaron probióticos para el tratamiento del cólico. El meta-análisis de los cuatro estudios con comparador placebo puro y desenlace respondedores $\geq 50\%$ ($k=4$, $n=469$) demostró que los lactantes tratados con probióticos tuvieron 2.27 veces más probabilidades de responder que los controles ($RR=2.27$, $IC95\%$ 1.54–3.33, $p<0.001$; $I^2=68\%$, $\tau^2=0.100$; Figura 4). La heterogeneidad alta refleja la mezcla de cepas biológicamente distintas en un mismo pool.

El análisis de subgrupos de BB-12 DSM 15954 (Nocerino 2020 y Chen 2021, $k=2$, $n=272$)(43,44) redujo la heterogeneidad a $I^2=0\%$ con un efecto consistente ($RR=2.63$, $IC95\%$

1.96–3.54, $p<0.001$; Figura 4), demostrando que la variabilidad del pool general es atribuible a la mezcla de cepas y no a diferencias metodológicas. Para *L. reuteri* DSM 17938, los dos estudios disponibles (Savino 2018: $DM=-73.2$ min/día(45), $IC95\%$ -87.3 a -59.1; Chau 2015: $RR=3.3$ respondedores(46), $IC95\%$ 1.55–7.03) son consistentes en dirección del efecto, pero no poolables por escalas distintas. La certeza global del pool es muy baja ($\oplus\bigcirc\bigcirc\bigcirc$); la del subgrupo BB-12 es baja ($\oplus\oplus\bigcirc\bigcirc$).

Figura 4. Forest plots de eficacia de probióticos en cólico del lactante.



(A) Pool general de respondedores $\geq 50\%$ (k=4, n=469): RR=2.27 (IC95% 1.54–3.33; $p<0.001$; $I^2=68\%$, $\tau^2=0.100$). (B) Subgrupo BB-12 DSM 15954 (k=2, n=272): RR=2.63 (IC95% 1.96–3.54; $p<0.001$; $I^2=0\%$, $\tau^2=0$). Modelo de efectos aleatorios DerSimonian-Laird. Línea roja discontinua = ausencia de efecto (RR=1.0). La heterogeneidad del panel A refleja diferencias biológicas entre cepas. El subgrupo BB-12 (panel B) resuelve la heterogeneidad ($I^2=0\%$), confirmando consistencia cepa-específica. RR = razón de riesgo; IC95% = intervalo de confianza al 95%; ROB = riesgo de sesgo.

El cuarto estudio del pool de respondedores correspondió a la mezcla Vivomixx de ocho cepas (Baldassarre 2018)(47), consistente en dirección del efecto con el resto del pool. Maldonado-Lobón 2021(48) y Pärtty 2015(49) fueron incluidos en síntesis narrativa únicamente: el primero por uso de comparador

activo (simeticona, lo que impide aislar el efecto del probiótico), y el segundo por tamaño muestral muy pequeño (n=15 por grupo) y ausencia de efecto significativo sobre el llanto diario ($p=0.99$). La certeza global del pool de respondedores es muy baja

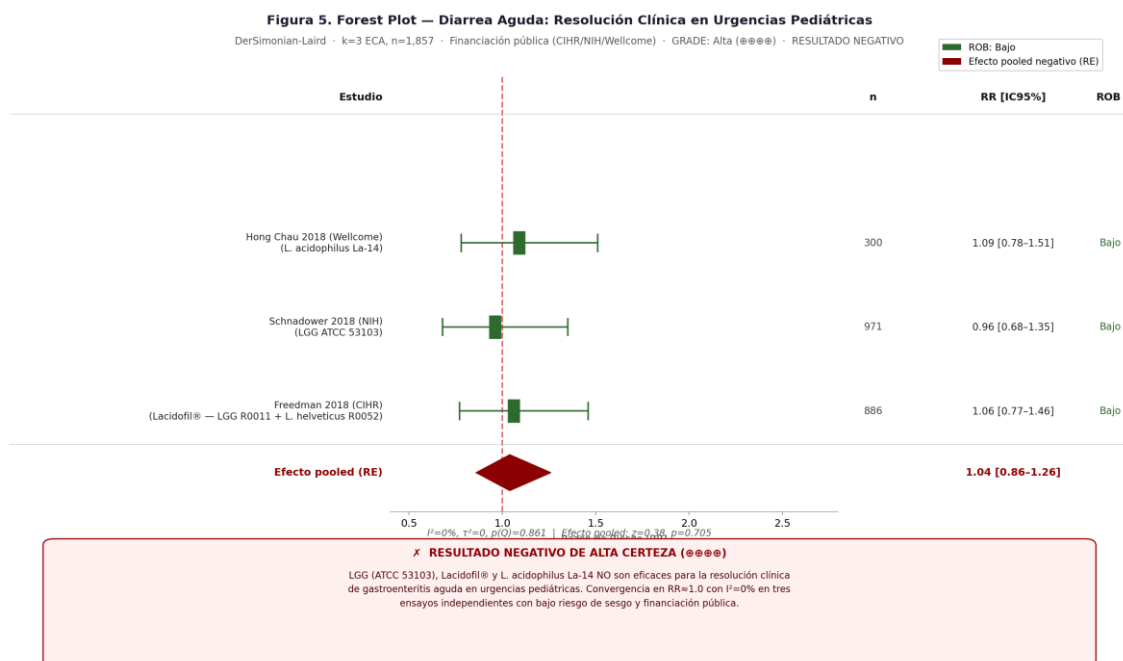
($\oplus\bigcirc\bigcirc\bigcirc$); la del subgrupo BB-12 DSM 15954 es baja ($\oplus\oplus\bigcirc\bigcirc$).

3.4.5. Diarrea aguda infecciosa

Siete RCTs evaluaron probióticos en gastroenteritis aguda. El hallazgo más robusto de la revisión proviene del meta-análisis de los tres estudios con desenlace de resolución clínica en urgencias pediátricas (Freedman 2018, Schnadower 2018, Hong Chau 2018; $k=3$, $n=1,857$)(16,17,50). Los tres estudios presentaron riesgo de

sesgo bajo y financiación pública independiente (NIH, CIHR y Wellcome Trust). El efecto pooled fue $RR=1.04$ (IC95% 0.86–1.26, $p=0.705$) con homogeneidad perfecta ($I^2=0\%$, $\tau^2=0$; Figura 5). Este resultado negativo se clasifica con certeza alta ($\oplus\oplus\oplus\oplus$): LGG, Lacidofil® y *L. acidophilus* La-14 no son eficaces para la resolución clínica de gastroenteritis aguda en urgencias pediátricas.

Figura 5. Forest plot, Diarrea aguda: resolución clínica en urgencias pediátricas (resultado negativo de alta certeza).



Modelo de efectos aleatorios DerSimonian-Laird ($k=3$, $n=1,857$). Los tres estudios presentaron riesgo de sesgo bajo y financiación pública independiente (CIHR, NIH, Wellcome Trust). Efecto pooled: $RR=1.04$ (IC95% 0.86–1.26; $p=0.705$; $I^2=0\%$, $\tau^2=0$). La línea roja discontinua indica ausencia de efecto ($RR=1.0$). CONCLUSIÓN: LGG (ATCC 53103), Lacidofil® y *L. acidophilus* La-14 NO son eficaces para la resolución clínica de gastroenteritis aguda en urgencias pediátricas (certeza alta $\oplus\oplus\oplus\oplus$). RR = razón de riesgo; IC95% = intervalo de confianza al 95%; ROB = riesgo de sesgo.



Los estudios con *Saccharomyces boulardii* (Das 2016, CNCM I-745: DM=-29h(51); Mourey 2020, CNCM I-3799 más zinc: DM=-29.5h(52)) no fueron poolables por diferencias en cepa y co-intervenciones; certeza muy baja ($\oplus\bigcirc\bigcirc\bigcirc$). Iramain 2025 (*L. reuteri* DSM 17938 alta dosis: DM=-0.33 días, IC95% -0.63 a -0.03) mostró efecto significativo con certeza muy baja(53). Szymański 2019 fue incluido en síntesis cualitativa por ausencia de IC95%(54).

3.4.6. Asma bronquial

La búsqueda complementaria identificó un único ECA pediátrico con cepa trazable en repositorio internacional y exacerbaciones del asma como desenlace primario: el estudio PROPAM (Drago et al., 2022)(1). El estudio incluyó 422 niños (212 grupo activo, 210 placebo) de 3 a 14 años (media 7 ± 3.17 años) con diagnóstico de asma según criterios GINA, seguidos en 11 centros de atención primaria de Italia durante 16 semanas. La intervención consistió en la administración oral de una mezcla de *Ligilactobacillus salivarius* LS01 (DSM 22775) y *Bifidobacterium breve* B632 (DSM

24706) a una dosis de $\geq 2 \times 10^9$ UFC/día.

Respecto al desenlace primario, la mezcla probiótica redujo significativamente la proporción de niños con al menos una exacerbación del asma: 19/212 (9.0%) en el grupo activo frente a 50/210 (23.8%) en el placebo (OR=3.17; IC95% 1.8–5.6; $p < 0.001$; NNT ≈ 7). La probabilidad de presentar dos o más exacerbaciones también fue significativamente menor en el grupo activo (OR=3.65; IC95% 1.32–10.08; $p = 0.013$)(1). El número total de exacerbaciones fue 24 en el grupo activo frente a 67 en el placebo, sin diferencias significativas en la severidad de cada episodio. Ambos tratamientos fueron bien tolerados sin eventos adversos clínicamente relevantes.

El meta-análisis cuantitativo no fue posible por disponibilidad de un único estudio elegible ($k=1$). La certeza de la evidencia fue evaluada como muy baja ($\oplus\bigcirc\bigcirc\bigcirc$) por riesgo de sesgo alto (conflicto de interés industrial directo: financiado por Probiotal Research, fabricante de las cepas) y probable sesgo de

publicación al tratarse de un único estudio patrocinado.

3.5. Certeza de la evidencia (resumen GRADE)

La Tabla 2 presenta el resumen de certeza GRADE para todos los desenlaces evaluados. La certeza varía de muy baja (duración de

IVRS, pool general de cólico, asma bronquial) a alta (ausencia de efecto en diarrea aguda en urgencias). La certeza moderada se obtuvo para dos desenlaces independientes: incidencia de DAA (k=4, 3 cepas) y eficacia de LGG en DA (ProPAD Trial).

Tabla 2. Resumen de certeza GRADE por patología y desenlace. DAA = diarrea asociada a antibióticos; IVRS = infecciones de vías respiratorias superiores; DA = dermatitis atópica; k = número de estudios en el pool; DM = diferencia de medias; RR = razón de riesgo; IC95% = intervalo de confianza al 95%; **X** = resultado negativo de alta certeza; OR = odds ratio.

Patología	Desenlace / Análisis	k	n	Efecto pooled (IC95%)	I ²	Certeza GRADE
DAA	Incidencia DAA (4 cepas)	4	1,405	RR 0.61 [0.44–0.84]	43%	⊕⊕⊕○ MODERADA
IVRS	Duración episodio (7 RCTs)	7	~1,025	DM -1.48 d [-1.92; -1.03]	62%	⊕○○○ MUY BAJA
IVRS	Incidencia IVRS (3 RCTs)	3	1,127	RR 0.83 [0.73–0.94]	11%	⊕⊕○○ BAJA
DA, LGG	DCIM SCORAD (Carucci 2022)	1	100	RR 2.63 [1.42–4.88]	N/A	⊕⊕⊕○ MODERADA
DA, pool	Cambio SCORAD (3 RCTs)	3	191	Narrativo	—	⊕○○○ MUY BAJA
Cólico	Respondedores ≥50% (pool)	4	469	RR 2.27 [1.54–3.33]	68%	⊕○○○ MUY BAJA
Cólico BB-12	Respondedores ≥50% (subgrupo)	2	272	RR 2.63 [1.96–3.54]	0%	⊕⊕○○ BAJA
Diarrea aguda	Ineficacia LGG/Lacidofil®/La-14	3	1,857	RR 1.04 [0.86–1.26]	0%	⊕⊕⊕⊕ ALTA X
Diarrea aguda	S. boulardii (2 cepas, narrativo)	2	160	DM ≈ -29 h	—	⊕○○○ MUY BAJA
Asma bronquial	Exacerbaciones ≥1 (PROPAM)	1	422	OR 3.17 [1.8–5.6]	N/A	⊕○○○ MUY BAJA



4. Discusión

4.1. Hallazgo principal

Esta revisión sistemática con meta-análisis de 42 publicaciones (41 RCTs únicos) demuestra que la eficacia de los probióticos en pediatría es condición-específica, cepa-específica y no generalizable. El hallazgo más robusto es, paradójicamente, negativo: tres ECA de alta calidad con financiación pública independiente demuestran con certeza alta ($\oplus\oplus\oplus\oplus$) que LGG, Lacidofil® y *L. acidophilus* La-14 no son eficaces para la resolución clínica de gastroenteritis aguda en urgencias pediátricas, rectificando la práctica de prescripción basada en estudios previos de menor rigor metodológico (16,17,50). En el polo opuesto, dos desenlaces independientes alcanzan certeza moderada: la reducción de la incidencia de DAA (RR=0.61; certeza degradada por heterogeneidad moderada) y la eficacia de LGG ATCC 53103 en el tratamiento de la DA activa (NNT=3; certeza degradada por diseño unicéntrico).

4.2. Diarrea asociada a antibióticos

Los resultados del pool de DAA (RR=0.61, IC95% 0.44–0.84) son consistentes con revisiones sistemáticas previas, aunque con mayor rigor metodológico por la exigencia de trazabilidad de cepas (4,5). El análisis de sensibilidad es informativamente diagnóstico: la exclusión de *L. plantarum* LP299V (el único estudio negativo, RR=0.97) elimina toda la heterogeneidad ($I^2=0\%$, RR=0.53), lo que revela que este pool es heterogéneo no por diferencias metodológicas sino por la inclusión de una cepa biológicamente diferente (24). LP299V es una cepa de colonización transitoria con mecanismos de acción distintos a *L. reuteri* DSM 17938 y las mezclas de *Bifidobacterium*, cuya capacidad para prevenir la DAA puede depender de la modulación de la microbiota residente más que del efecto antimicrobiano directo (15). El NNT=11 de Dinleyici 2025 para *L. reuteri* DSM 17938 y el NNT=17 de Łukasik 2022 para la mezcla multiespecie son clínicamente relevantes en contextos de alta prescripción antibiótica (28). En el

contexto latinoamericano, donde hasta el 36% de los niños con diarrea reciben antibióticos de forma inapropiada (7), la administración concomitante de probióticos con trazabilidad verificada representaría una intervención de bajo costo e impacto potencialmente considerable sobre la morbimortalidad asociada a DAA.

De forma convergente, una revisión sistemática publicada simultáneamente con el presente trabajo (Szajewska et al., enero 2026)(54) evaluó específicamente *L. reuteri* DSM 17938 para DAA en niños, encontrando que regímenes de hasta 21 días reducen el riesgo (RR=0.50; IC95% 0.33–0.75; k=2, n=751; certeza moderada), con particular beneficio en niños que reciben amoxicilina-clavulanato (RR=0.49; I²=0%). La convergencia entre ambos trabajos, realizados de forma independiente con distintas estrategias de búsqueda, refuerza la solidez del efecto cepa-específico de *L. reuteri* DSM 17938 en DAA pediátrica(55).

4.3. Infecciones respiratorias superiores

El efecto sobre la duración del episodio (DM=−1.48 días) es estadísticamente robusto, pero de interpretación cautelosa. La heterogeneidad moderada-alta (I²=62%) y la alta prevalencia de COI industrial (5/7 estudios) degradan la certeza a muy baja. Críticamente, el análisis de sensibilidad restringido a estudios sin COI y con bajo riesgo de sesgo (k=3) mantiene la dirección del efecto (DM=−1.19 días), lo que sugiere que el efecto real existe, pero está sobreestimado en el pool completo, patrón documentado sistemáticamente en la literatura de probióticos con financiación industrial (18). La reducción de la incidencia (RR=0.83, I²=11%) es más robusta, aunque limitada a k=3 estudios con tres cepas distintas (*L. casei* CNCM I-1518, BB-12 DSM 15954, Taipale 2016), lo que sugiere un efecto de clase más que cepa-específico en la prevención de IVRS(36,37,50,51).

El mecanismo más plausible para este efecto de clase en IVRS es la modulación del eje intestino-pulmón: los probióticos con acción a nivel de la mucosa intestinal inducen la



producción de IgA secretora en las vías respiratorias y la maduración de células dendríticas tolerogénicas, reduciendo la susceptibilidad a infecciones virales (15). Sin embargo, la ausencia de datos de cepa-específicos a nivel de las vías respiratorias superiores limita las recomendaciones prácticas actuales.

4.4. Dermatitis atópica

El ProPAD Trial (Carucci 2022) representa el estudio más sólido de toda la revisión en términos de calidad metodológica para DA: riesgo de sesgo bajo, desenlace validado (DCIM en SCORAD), financiación pública y efecto clínicamente relevante (NNT=3)(39). El RR=2.63 para LGG ATCC 53103 es consistente con la hipótesis de la higiene: la administración de una cepa con capacidad de inducir respuestas Treg y modular la señalización IL-4/IL-13 en el período crítico del desarrollo inmune post-natal reduciría la progresión atópica en lactantes con DA establecida (10,15). El efecto sostenido a cuatro semanas post-tratamiento sugiere una reprogramación inmune duradera más que un efecto supresivo transitorio.

La ausencia de estudios incluíbles para la prevención primaria de DA tras la exclusión de las cepas CGMCC (BLa80, YLGB-1496) constituye una brecha de evidencia relevante. Los dos estudios excluidos reportaban resultados positivos para la prevención primaria, pero su exclusión metodológicamente obligatoria por falta de trazabilidad subraya la importancia del criterio de reproducibilidad: los efectos de una cepa no son extrapolables a otra con distinta denominación, incluso dentro del mismo subespecie (2).

Un meta-análisis reciente (Arif et al., 2026)(56) que incluyó 13 RCTs sin distinción de cepa encontró una reducción significativa del SCORAD con probióticos administrados por más de dos meses (DME=-0.20; IC95% -0.36 a -0.03; $I^2=77\%$), pero sin efecto significativo antes de los dos meses. La alta heterogeneidad ($I^2=77\%$) en ese trabajo contrasta con la consistencia del efecto de LGG ATCC 53103 en el ProPAD Trial (Carucci 2022)(38), y subraya que el agrupamiento de cepas biológicamente distintas sin análisis cepa-específico oscurece la señal clínica real, exactamente la

limitación metodológica que el presente trabajo busca superar.

4.5. Cólico del lactante

La variabilidad del pool general ($I^2=68\%$) refleja una realidad biológica: el cólico del lactante tiene fisiopatología multifactorial, disbiosis intestinal temprana, hipersensibilidad visceral, exposición a alérgenos de la leche materna, y ninguna cepa probiótica puede actuar sobre todos estos mecanismos simultáneamente (4). La resolución de la heterogeneidad en el subgrupo BB-12 DSM 15954 ($I^2=0\%$, $RR=2.63$) demuestra que cuando se restringe el análisis a una cepa biológicamente homogénea, el efecto es consistente y replicable (43,44). Para *L. reuteri* DSM 17938, la consistencia direccional de dos estudios no poolables (Savino 2018 y Chau 2015) con distintas métricas sugiere eficacia real, pero requiere confirmación en un ensayo con desenlace estandarizado(45,46).

El resultado de Pärtty 2015 ($n=15$ por grupo, $p=0.99$) subraya la necesidad de tamaños muestrales adecuados en ensayos de cólico: la alta variabilidad del tiempo de llanto diario requiere $n\geq 80$ por grupo para

detectar diferencias clínicamente relevantes con potencia estadística suficiente (49).

4.6. Asma bronquial

El PROPAM (1) es el único ECA pediátrico con cepas trazables que ha evaluado probióticos en asma con exacerbaciones como desenlace primario. Sus resultados son clínicamente relevantes: la mezcla *L. salivarius* DSM 22775 + *B. breve* DSM 24706 redujo a menos de la mitad la proporción de niños con exacerbaciones (9.0% vs. 23.8%; $NNT\approx 7$), con un efecto estadísticamente robusto ($OR=3.17$; $p<0.001$). El mecanismo propuesto involucra el eje intestino-pulmón: la modulación de la microbiota intestinal por estas cepas puede restaurar la respuesta tipo-1, reducir la disbiosis pulmonar e inhibir la hiperreactividad bronquial mediada por tipo-2, que es el fenotipo predominante del asma pediátrica(1).

Sin embargo, la certeza de la evidencia es muy baja ($\oplus\bigcirc\bigcirc\bigcirc$). El estudio fue diseñado y financiado por el fabricante de las cepas (Probiotal Research), lo que constituye un conflicto de interés



directo que no puede descartarse como fuente de sobreestimación del efecto. Además, la imposibilidad de replicación independiente con $k=1$ impide verificar si el efecto es reproducible. Estos resultados deben interpretarse como señal preliminar prometedora, no como evidencia suficiente para guiar recomendaciones clínicas(1).

4.7. Diarrea aguda y los ensayos PECARN

El resultado negativo de alta certeza para gastroenteritis aguda en urgencias merece un análisis contextual. Los tres ensayos del pool (Freedman 2018, Schnadower 2018, Hong Chau 2018) son metodológicamente ejemplares: doble ciego, multicéntrico, con desenlace clínico primario riguroso (ausencia de vómitos y deposiciones diarreicas en las 24h post-tratamiento), financiación gubernamental y análisis por intención de tratar (16,17,50). Su convergencia en $RR=1.04$ (IC95% 0.86–1.26; $p=0.705$; $I^2=0\%$) es el nivel más alto de evidencia de ausencia de efecto que puede obtenerse en una revisión sistemática. Este resultado invalida el uso de LGG para gastroenteritis

aguda en el entorno de urgencias, un contexto clínico frecuente donde su prescripción era habitual. Sin embargo, los resultados con *S. boulardii* (Das 2016, Mourey 2020) y con *L. reuteri* DSM 17938 en alta dosis (Iramain 2025) merecen cautela distinta: la incertidumbre es muy alta (certeza muy baja) no porque el efecto sea improbable, sino porque las cepas, dosis, co-intervenciones y poblaciones son distintas a los estudios PECARN. La hipótesis de que *S. boulardii* en rotavirus exclusivo o *L. reuteri* en alta dosis pueda ser eficaz para gastroenteritis no está descartada; simplemente no tiene evidencia de calidad suficiente aún, financiación gubernamental independiente (NIH, CIHR y Wellcome Trust) (51–53).

4.8. Fortalezas y limitaciones

Las fortalezas principales de esta revisión incluyen: el criterio de trazabilidad de cepas, que mejora la reproducibilidad; la restricción a RCTs, que maximiza la validez interna; la evaluación GRADE para cada desenlace; y la documentación transparente de todas las desviaciones del protocolo. Las limitaciones más relevantes son: la restricción a cuatro bases de datos

por falta de acceso institucional a EMBASE y Web of Science, con una sobreposición estimada del 60–80% con PubMed y Scopus para RCTs pediátricos; la imposibilidad de realizar meta-análisis en red (NMA) para DA y diarrea aguda por escasez de estudios con cepas comparables; el predominio de estudios asiáticos y europeos (81%), que limita la generalizabilidad a América Latina; y la heterogeneidad conceptual entre estudios que reportan RR versus OR para el mismo tipo de desenlace. Adicionalmente, no fue posible evaluar formalmente el sesgo de publicación mediante funnel plots dado el número reducido de estudios en la mayoría de los pools ($k < 10$), lo que limita la detección de asimetría.

4.9. Implicaciones clínicas

Los resultados de esta revisión permiten formular las siguientes recomendaciones cepa-específicas basadas en evidencia: Para la ****prevención de DAA****, *L. reuteri* DSM 17938 y las mezclas de *Bifidobacterium* con número de repositorio validado tienen evidencia de eficacia con certeza moderada. LP299V no debe recomendarse para esta indicación. Para el ****tratamiento del cólico del lactante****, BB-12 DSM

15954 tiene el subgrupo de mayor consistencia ($I^2=0\%$) y puede considerarse como primera línea cuando el llanto es el desenlace primario. *L. reuteri* DSM 17938 tiene evidencia direccionalmente consistente pero requiere un ensayo con desenlace estandarizado.

Para el ****tratamiento de la DA activa en lactantes****, LGG ATCC 53103 (12 semanas, 1×10^{10} UFC/día) tiene la evidencia de mayor calidad (NNT=3, certeza moderada, ProPAD Trial) y debe ser la primera cepa considerada. Para la ****gastroenteritis aguda en urgencias****, LGG, Lacidofil® y *L. acidophilus* La-14 no deben prescribirse para este desenlace específico, independientemente de la práctica local previa. Para las ****IVRS****, el efecto existe pero la evidencia es insuficiente para recomendar una cepa específica; las decisiones deben basarse en perfil de seguridad y disponibilidad local hasta que se disponga de ensayos con diseño más robusto y sin COI industrial.

Estas recomendaciones tienen relevancia particular para Ecuador y América Latina, donde la prescripción empírica de probióticos



sin evidencia cepa-específica es frecuente en la práctica pediátrica ambulatoria, y donde el acceso a guías clínicas basadas en evidencia de alta certeza puede impactar directamente en la calidad de atención.

4.10. Agenda de investigación

Los vacíos de evidencia identificados que deberían orientar la investigación futura incluyen: (2) ensayos de prevención primaria de DA con cepas trazables en repositorios internacionales, especialmente en América Latina donde la prevalencia es máxima; (3) ensayos de cólico del lactante con desenlace estandarizado para *L. reuteri* DSM 17938; (4) estudios de IVRS con diseño sin COI industrial y seguimiento ≥ 6 meses; y (5) estudios con cepas probióticas caracterizadas para gastroenteritis por rotavirus, donde *S. boulardii* muestra señal preliminar pero requiere confirmación. Para el asma bronquial, el PROPAM provee la única señal clínica disponible con cepas trazables, pero su procedencia industrial obliga a replicación independiente. Se necesitan ensayos multicéntricos sin conflicto de interés, con seguimiento

≥ 6 meses y exacerbaciones verificadas como desenlace primario.

5. Conclusiones

Esta revisión sistemática con meta-análisis de 41 RCTs únicos demuestra que la eficacia de los probióticos en pediatría es condición-específica y cepa-específica. Los principales hallazgos con relevancia clínica directa son los siguientes.

Para la prevención de la diarrea asociada a antibióticos, *L. reuteri* DSM 17938 y las mezclas de *Bifidobacterium* con repositorio validado reducen significativamente la incidencia (RR=0.61; certeza moderada). *L. plantarum* LP299V no demostró eficacia para esta indicación.

Para el tratamiento del cólico del lactante, BB-12 DSM 15954 mostró el subgrupo más consistente (RR=2.63; $I^2=0\%$; certeza baja), confirmando consistencia cepa-específica.

Para el tratamiento de la dermatitis atópica activa en lactantes, LGG ATCC 53103 (12 semanas, 1×10^{10}



UFC/día) ofrece el mayor nivel de evidencia (NNT=3; certeza moderada; ProPAD Trial).

El hallazgo más robusto de la revisión es negativo: con certeza alta (⊕⊕⊕⊕), LGG, Lacidofil® y *L. acidophilus* La-14 no son eficaces para la resolución clínica de gastroenteritis aguda en urgencias pediátricas, rectificando prácticas de prescripción previas.

Para el asma bronquial, la mezcla *L. salivarius* LS01 (DSM 22775) + *B. breve* B632 (DSM 24706) mostró una reducción significativa de exacerbaciones en el único ECA pediátrico elegible (OR=3.17; NNT≈7)(1), aunque con certeza muy baja (⊕○○○) por conflicto de interés industrial. Se requiere replicación independiente antes de establecer recomendaciones clínicas.

Estos resultados subrayan que la selección de probióticos debe basarse en evidencia cepa-específica con trazabilidad verificada en repositorios internacionales, y tienen relevancia particular para la práctica pediátrica en Ecuador y América Latina.

Bibliografía

1. Drago L, Cioffi L, Giuliano M, Pane M, Amoroso A, Schiavetti I, et al. The Probiotics in Pediatric Asthma Management (PROPAM) Study in the Primary Care Setting: A Randomized, Controlled, Double-Blind Trial with *Ligilactobacillus salivarius* LS01 (DSM 22775) and *Bifidobacterium breve* B632 (DSM 24706). *Journal of Immunology Research*. 2022;2022. Located at: Scopus. doi:10.1155/2022/3837418
2. Hill C, Guarner F, Reid G, Gibson GR, Merenstein DJ, Pot B, et al. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. agosto de 2014;11(8):506-14. doi:10.1038/nrgastro.2014.66
3. Wiegers C, Van Beek EHT, Larsen OFA. Clinical research with probiotics as an indicator of global valorization since the year 2000. *Front Microbiol*. 14 de diciembre de 2023;14:1323920. doi:10.3389/fmicb.2023.1323920
4. Guarner F, Sanders ME, Szajewska H, Cohen H, Eliakim R, Herrera-deGuise



- C, et al. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines: Probiotics and Prebiotics. Journal of Clinical Gastroenterology. julio de 2024;58(6):533-53. doi:10.1097/MCG.00000000000002002
5. Gwee K, Lee WRW, Chua Q, Chiou FK, Aw MM, Koh YH. The evidence for probiotics in the treatment of digestive disorders in the pediatric population. J of Gastro and Hepatol. enero de 2025;40(1):41-7. doi:10.1111/jgh.16809
6. Soares GB, Orfali RL, Averbach BL, Yosipovitch G, Aoki V. Atopic Dermatitis in Latin America: Considerations on Epidemiology, Clinical and Laboratory Features, Ethnic/Racial Variations, and Therapeutic Management. JCM. 11 de mayo de 2023;12(10):3419. doi:10.3390/jcm12103419
7. Colombara DV, Hernández B, McNellan CR, Desai SS, Gagnier MC, Haakenstad A, et al. Diarrhea Prevalence, Care, and Risk Factors Among Poor Children Under 5 Years of Age in Mesoamerica. The American Society of Tropical Medicine and Hygiene. 2 de marzo de 2016;94(3):544-52. doi:10.4269/ajtmh.15-0750
8. Thursby E, Juge N. Introduction to the human gut microbiota. Biochemical Journal. 1 de junio de 2017;474(11):1823-36. doi:10.1042/BCJ20160510
9. Tamburini S, Shen N, Wu HC, Clemente JC. The microbiome in early life: implications for health outcomes. Nat Med. julio de 2016;22(7):713-22. doi:10.1038/nm.4142
10. Cryan JF, O'Riordan KJ, Cowan CSM, Sandhu KV, Bastiaanssen TFS, Boehme M, et al. The Microbiota-Gut-Brain Axis. Physiological Reviews. 1 de octubre de 2019;99(4):1877-2013. doi:10.1152/physrev.00018.2018
11. Thaïss CA, Zmora N, Levy M, Elinav E. The microbiome and innate immunity. Nature. 7 de julio de 2016;535(7610):65-74. doi:10.1038/nature18847
12. Ronan V, Yeasin R, Claud EC. Childhood Development and the Microbiome—The Intestinal Microbiota in Maintenance of Health and Development of Disease During Childhood Development. Gastroenterology. enero de 2021;160(2):495-506. doi:10.1053/j.gastro.2020.08.065

13. Blaser MJ. Antibiotic use and its consequences for the normal microbiome. *Science*. 29 de abril de 2016;352(6285):544-5. doi:10.1126/science.aad9358
14. Sonnenburg JL, Bäckhed F. Diet–microbiota interactions as moderators of human metabolism. *Nature*. 7 de julio de 2016;535(7610):56-64. doi:10.1038/nature18846
15. Mazziotta C, Tognon M, Martini F, Torreggiani E, Rotondo JC. Probiotics Mechanism of Action on Immune Cells and Beneficial Effects on Human Health. *Cells*. 2 de enero de 2023;12(1):184. doi:10.3390/cells12010184
16. Freedman SB, Williamson-Urquhart S, Farion KJ, Gouin S, Willan AR, Poonai N, et al. Multicenter Trial of a Combination Probiotic for Children with Gastroenteritis. *N Engl J Med*. 22 de noviembre de 2018;379(21):2015-26. doi:10.1056/NEJMoa1802597
17. Schnadower D, Tarr PI, Casper TC, Gorelick MH, Dean JM, O'Connell KJ, et al. *Lactobacillus rhamnosus* GG versus Placebo for Acute Gastroenteritis in Children. *N Engl J Med*. 22 de noviembre de 2018;379(21):2002-14. doi:10.1056/NEJMoa1802598
18. Mugambi MN, Musekiwa A, Lombard M, Young T, Blaauw R. Association between funding source, methodological quality and research outcomes in randomized controlled trials of synbiotics, probiotics and prebiotics added to infant formula: A Systematic Review. *BMC Med Res Methodol*. diciembre de 2013;13(1):137. doi:10.1186/1471-2288-13-137
19. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 29 de marzo de 2021;n71. doi:10.1136/bmj.n71
20. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 28 de agosto de 2019;l4898. doi:10.1136/bmj.l4898
21. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Controlled Clinical Trials*. septiembre de 1986;7(3):177-88. doi:10.1016/0197-2456(86)90046-2
22. Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in



- meta-analyses. BMJ. 6 de septiembre de 2003;327(7414):557-60. doi:10.1136/bmj.327.7414.557
23. Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, Kunz R, Vist G, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction—GRADE evidence profiles and summary of findings tables. Journal of Clinical Epidemiology. abril de 2011;64(4):383-94. doi:10.1016/j.jclinepi.2010.04.026
24. Georgieva M, Rasheva N, Usheva N, Ivanova L, Koleva K. USE OF THE PROBIOTIC *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 IN THE PREVENTION OF ANTIBIOTIC-ASSOCIATED INFECTIONS IN HOSPITALIZED BULGARIAN CHILDREN: A RANDOMIZED, CONTROLLED TRIAL. JofIMAB. 8 de octubre de 2015;21(4):895-900. doi:10.5272/jimab.2015214.895
25. Olek A, Woynarowski M, Ahrén IL, Kierkuś J, Socha P, Larsson N, et al. Efficacy and Safety of *Lactobacillus plantarum* DSM 9843 (LP299V) in the Prevention of Antibiotic-Associated Gastrointestinal Symptoms in Children—Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. The Journal of Pediatrics. julio de 2017;186:82-6. doi:10.1016/j.jpeds.2017.03.047
26. Fox MJ, Ahuja KDK, Robertson IK, Ball MJ, Eri RD. Can probiotic yogurt prevent diarrhoea in children on antibiotics? A double-blind, randomised, placebo-controlled study. BMJ Open. enero de 2015;5(1):e006474. doi:10.1136/bmjopen-2014-006474
27. Łukasik J, Dierikx T, Besseling-van Der Vaart I, De Meij T, Szajewska H, Multispecies Probiotic in AAD Study Group, et al. Multispecies Probiotic for the Prevention of Antibiotic-Associated Diarrhea in Children: A Randomized Clinical Trial. JAMA Pediatr. 1 de septiembre de 2022;176(9):860. doi:10.1001/jamapediatrics.2022.1973
28. Dinleyici EC, Ozen M, Guven S, Dalgic N, Karbuz A, Sutcu M, et al. Effect of *Limosilactobacillus reuteri* DSM17938 to prevent antibiotic-associated diarrhea in children: prospective, multi-center, randomized, placebo-controlled clinical trial (PEARL Study). Eur J Pediatr. 9 de junio de 2025;184(7):408.



- doi:10.1007/s00431-025-06249-8
29. Andrade-Platas D, Martinez-Figueroa MG, Rodriguez-Palmero M, Carratala JV, Espadaler-Mazo J. A probiotic containing *L. plantarum* and *P. acidilactici* strains for treating upper respiratory infection in children aged 6 months to 5 years: a randomized, double-blind trial. *Eur J Pediatr.* 26 de noviembre de 2025;184(12):795. doi:10.1007/s00431-025-06587-7
 30. Damholt A, Keller MK, Baranowski K, Brown B, Wichmann A, Melsaether C, et al. *Lacticaseibacillus rhamnosus* GG DSM 33156 effects on pathogen defence in the upper respiratory tract: a randomised, double-blind, placebo-controlled paediatric trial. *Benef Microbes.* 28 de febrero de 2022;13(1):13-24. doi:10.3920/BM2021.0065
 31. Lazou Ahrén I, Berggren A, Teixeira C, Martinsson Niskanen T, Larsson N. Evaluation of the efficacy of *Lactobacillus plantarum* HEAL9 and *Lactobacillus paracasei* 8700:2 on aspects of common cold infections in children attending day care: a randomised, double-blind, placebo-controlled clinical study. *Eur J Nutr.* febrero de 2020;59(1):409-17. doi:10.1007/s00394-019-02137-8
 32. Mageswary MU, Ang XY, Lee BK, Chung YLF, Azhar SNA, Hamid IJA, et al. Probiotic *Bifidobacterium lactis* Probio-M8 treated and prevented acute RTI, reduced antibiotic use and hospital stay in hospitalized young children: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Eur J Nutr.* abril de 2022;61(3):1679-91. doi:10.1007/s00394-021-02689-8
 33. Maya-Barrios A, Lira-Hernandez K, Jiménez-Escobar I, Hernández L, Ortiz-Hernandez A, Jiménez-Gutiérrez C, et al. *Limosilactobacillus reuteri* ATCC PTA 5289 and DSM 17938 as adjuvants to improve evolution of pharyngitis/tonsillitis in children: randomised controlled trial. *Benef Microbes.* 12 de abril de 2021;12(2):137-46. doi:10.3920/BM2020.0171
 34. Lau ASY, Yanagisawa N, Hor YY, Lew LC, Ong JS, Chuah LO, et al. *Bifidobacterium longum* BB536 alleviated upper respiratory illnesses and modulated gut microbiota profiles in Malaysian pre-school children. *Benef Microbes.* 29 de enero de



- 2018;9(1):61-70.
 doi:10.3920/BM2017.0063
35. Bettocchi S, Comotti A, Elli M, De Cosmi V, Berti C, Alberti I, et al. Probiotics and Fever Duration in Children With Upper Respiratory Tract Infections: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open*. 14 de marzo de 2025;8(3):e250669. doi:10.1001/jamanetworkopen.2025.0669
 36. Prodeus A, Niborski V, Schrezenmeir J, Gorelov A, Shcherbina A, Rumyantsev A. Fermented Milk Consumption and Common Infections in Children Attending Day-Care Centers: A Randomized Trial. *J pediatr gastroenterol nutr*. noviembre de 2016;63(5):534-43. doi:10.1097/MPG.0000000000001248
 37. Hojsak I, Močić Pavić A, Kos T, Dumančić J, Kolaček S. *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* in prevention of common infections in healthy children attending day care centers – Randomized, double blind, placebo-controlled study. *Clinical Nutrition*. junio de 2016;35(3):587-91. doi:10.1016/j.clnu.2015.05.004
 38. Taipale TJ, Pienihäkkinen K, Isolauri E, Jokela JT, Söderling EM. *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BB-12 in reducing the risk of infections in early childhood. *Pediatr Res*. enero de 2016;79(1):65-9. doi:10.1038/pr.2015.174
 39. Carucci L, Nocerino R, Paparo L, De Filippis F, Coppola S, Giglio V, et al. Therapeutic effects elicited by the probiotic *Lactobacillus rhamnosus* GG in children with atopic dermatitis. The results of the ProPAD trial. *Pediatric Allergy Immunology*. agosto de 2022;33(8):e13836. doi:10.1111/pai.13836
 40. Cukrowska B, Ceregra A, Maciorkowska E, Surowska B, Zegadło-Mylik MA, Konopka E, et al. The Effectiveness of Probiotic *Lactobacillus rhamnosus* and *Lactobacillus casei* Strains in Children with Atopic Dermatitis and Cow's Milk Protein Allergy: A Multicenter, Randomized, Double Blind, Placebo Controlled Study. *Nutrients*. 1 de abril de 2021;13(4):1169. doi:10.3390/nu13041169
 41. Prakoeswa CRS, Herwanto N, Prameswari R, Astari L, Sawitri S, Hidayati AN, et al. *Lactobacillus plantarum* IS-10506 supplementation reduced SCORAD in children with atopic dermatitis. *Benef Microbes*. 13 de octubre de

- 2017;8(5):833-40.
doi:10.3920/BM2017.0011
42. Navarro-López V, Ramírez-Boscá A, Ramón-Vidal D, Ruzafa-Costas B, Genovés-Martínez S, Chenoll-Cuadros E, et al. Effect of Oral Administration of a Mixture of Probiotic Strains on SCORAD Index and Use of Topical Steroids in Young Patients With Moderate Atopic Dermatitis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol.* 1 de enero de 2018;154(1):37. doi:10.1001/jamadermatol.2017.3647
 43. Nocerino R, De Filippis F, Cecere G, Marino A, Micillo M, Di Scala C, et al. The therapeutic efficacy of *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BB-12® in infant colic: A randomised, double blind, placebo-controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther.* enero de 2020;51(1):110-20. doi:10.1111/apt.15561
 44. Chen K, Zhang G, Xie H, You L, Li H, Zhang Y, et al. Efficacy of *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis*, BB-12® on infant colic – a randomised, double-blinded, placebo-controlled study. *Benef Microbes.* 16 de noviembre de 2021;12(6):531-40. doi:10.3920/BM2020.0233
 45. Savino F, Garro M, Montanari P, Galliano I, Bergallo M. Crying Time and RORγ/FOXP3 Expression in *Lactobacillus reuteri* DSM17938-Treated Infants with Colic: A Randomized Trial. *The Journal of Pediatrics.* enero de 2018;192:171-177.e1. doi:10.1016/j.jpeds.2017.08.062
 46. Chau K, Lau E, Greenberg S, Jacobson S, Yazdani-Brojeni P, Verma N, et al. Probiotics for Infantile Colic: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial Investigating *Lactobacillus reuteri* DSM 17938. *The Journal of Pediatrics.* enero de 2015;166(1):74-78.e1. doi:10.1016/j.jpeds.2014.09.020
 47. Baldassarre M, Di Mauro A, Tafuri S, Rizzo V, Gallone M, Mastromarino P, et al. Effectiveness and Safety of a Probiotic-Mixture for the Treatment of Infantile Colic: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Clinical Trial with Fecal Real-Time PCR and NMR-Based Metabolomics Analysis. *Nutrients.* 10 de febrero de 2018;10(2):195. doi:10.3390/nu10020195
 48. Maldonado-Lobón JA, Blanco-Rojo R, Maldonado J, Ali MA, Almazán MV, Suanes-Cabello A, et al. Efficacy of *Bifidobacterium breve*



- CECT7263 for infantile colic treatment: an open-label, parallel, randomised, controlled trial. *Benef Microbes*. 24 de febrero de 2021;12(1):55-68.
 doi:10.3920/BM2020.0105
49. Pärtty A, Lehtonen L, Kalliomäki M, Salminen S, Isolauri E. Probiotic *Lactobacillus rhamnosus* GG therapy and microbiological programming in infantile colic: a randomized, controlled trial. *Pediatr Res*. octubre de 2015;78(4):470-5.
 doi:10.1038/pr.2015.127
 50. Hong Chau TT, Minh Chau NN, Hoang Le NT, Chung The H, Voong Vinh P, Nguyen To NT, et al. A Double-blind, Randomized, Placebo-controlled Trial of *Lactobacillus acidophilus* for the Treatment of Acute Watery Diarrhea in Vietnamese Children. *Pediatric Infectious Disease Journal*. enero de 2018;37(1):35-42.
 doi:10.1097/INF.0000000000001712
 51. Das S, Gupta PK, Das RR. Efficacy and Safety of *Saccharomyces boulardii* in Acute Rotavirus Diarrhea: Double Blind Randomized Controlled Trial from a Developing Country. *J Trop Pediatr*. 9 de junio de 2016;fmw032.
 doi:10.1093/tropej/fmw032
 52. Mourey F, Sureja V, Kheni D, Shah P, Parikh D, Upadhyay U, et al. A Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial of *Saccharomyces boulardii* in Infants and Children With Acute Diarrhea. *Pediatric Infectious Disease Journal*. noviembre de 2020;39(11):e347-51.
 doi:10.1097/INF.0000000000002849
 53. Iramain R, Jara A, Ortiz J, Cardozo L, Morinigo R. *Lactobacillus reuteri* protectis DSM 17938 at high doses versus placebo in children with acute gastroenteritis in a Pediatric Emergency Department. *J pediatr gastroenterol nutr*. mayo de 2025;80(5):760-6.
 doi:10.1002/jpn3.70026
 54. Szymański H, Szajewska H. Lack of Efficacy of *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 for the Treatment of Acute Gastroenteritis: A Randomized Controlled Trial. *Pediatric Infectious Disease Journal*. octubre de 2019;38(10):e237-42.
 doi:10.1097/INF.0000000000002355
 55. Szajewska H, Kołodziej M, Zalewski BM, Dinleyici EC, Łukasik J. Systematic review: *Limosilactobacillus reuteri*



- DSM 17938 for preventing antibiotic-associated diarrhoea in children. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2026;82(3):781-9. doi:10.1002/jpn3.70320
56. Arif MI, Dai Q, Ru L. Probiotics for pediatric atopic dermatitis: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Allergy and Clinical Immunology: Global*. marzo de 2026;5(2):100649. doi:10.1016/j.jacig.2026.100649