

Hospital “Dr. Luis Díaz Soto”. La Habana.

## IMPACTO DEL USO DE PROBIÓTICOS SOBRE INDICADORES SELECTOS DEL ESTADO NUTRICIONAL DEL ENFERMO HOSPITALIZADO

Teresa Pedroso Garriga<sup>1¶</sup>, Grecia Agramonte Pérez<sup>2§</sup>, Irina Montano Hernández<sup>3¶</sup>, Darlene Guedes Rodríguez<sup>3¶</sup>, Ivonne García Martín<sup>4§</sup>.

### RESUMEN

**Justificación:** El uso de probióticos puede ser útil en la recuperación clínica y nutricional del paciente en riesgo de desnutrición e inmunodepresión como consecuencia de la respuesta al tratamiento médico-quirúrgico. **Diseño del estudio:** Ensayo *quasi*-experimental para evaluar la efectividad como terapia de interferencia bacteriana en la recuperación del ecosistema intestinal y el estado nutricional del paciente de un yogur que incorpora probióticos selectos y viables (*Terapia A*) vs. otro con una composición bacteriana regular (*Terapia B*). **Locación del estudio:** Hospital “Luis Díaz Soto” (La Habana, Cuba). **Serie de estudio:** Setenta y tres pacientes (*Hombres*: 58.9%; *Edades*  $\geq 60$  años: 46.6%) atendidos en la institución entre los meses de Junio del 2011 y Junio del 2012 (ambos inclusive) en los que concurrían sepsis sistémica, sobrecrecimiento bacteriano y diarreas consecutivos a antibioticoterapia prolongada, y falla de la cicatrización causante de dehiscencia de anastomosis y sepsis de heridas quirúrgicas. **Material y método:** Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a una u otra terapia: *Terapia A*: 52.1% vs. *Terapia B*: 47.9%. La efectividad terapéutica se midió del cambio en los indicadores antropométricos y bioquímicos del estado nutricional después de 7 días (como mínimo) de tratamiento con 750 mililitros del alimento (250 mililitros cada 8 horas). Se previeron ciclos adicionales de tratamiento según la respuesta del paciente. **Resultados:** Se completaron 16.9 días de tratamiento.paciente<sup>-1</sup> (*Terapia A*:  $17.1 \pm 12.9$  vs. *Terapia B*:  $16.5 \pm 13.1$ ;  $p > 0.05$ ). Los ingresos energéticos diarios fueron independientes del tratamiento asignado: *Terapia A*:  $2,213.4 \pm 751.1$  Kcal.24 horas<sup>-1</sup> vs. *Terapia B*:  $2,250.6 \pm 705.4$  Kcal.24 horas<sup>-1</sup> ( $t = -0.217$ ;  $p > 0.05$ ; test de comparación de medias independientes). La tasa de reacciones adversas (manifestadas como diarreas) fue del 2.7%. La terapia de interferencia microbiana solo resultó en un incremento de los valores basales del colesterol sérico: *Terapia A*:  $+0.2 \pm 0.9$  mmol.L<sup>-1</sup> vs. *Terapia B*:  $-0.14 \pm 0.9$  mmol.L<sup>-1</sup> ( $p < 0.05$ ). **Conclusiones:** La terapia por interferencia microbiana con probióticos vehiculados mediante un yogurt puede causar incrementos del colesterol total sérico. Quedaría por establecerse si el cambio observado en este indicador nutricional representa un mejor pronóstico para el paciente. **Pedroso Garriga T, Agramonte Pérez G, Montano Hernández I, Guedes Rodríguez D, García Martín I. Impacto del uso de probióticos en la recuperación del ecosistema intestinal y el estado nutricional. RCAN Rev Cubana AlimentNutr 2015;25(2):261-275. RNP: 221. ISSN: 1561-2929.**

Palabras clave: *Probiótico / Terapia por interferencia bacteriana / Ecosistema / Alimentos funcionales / Yogur.*

<sup>1</sup> Médico, Especialista de Segundo grado en Caumatología. Diplomada en Nutrición Clínica. Jefa del Grupo de Apoyo Nutricional. <sup>2</sup> Licenciada en Enfermería. Profesora asistente. Monitorea proyectos. <sup>3</sup> Licenciada en Enfermería. Diplomada en Nutrición Clínica. <sup>4</sup> Especialista en Investigación y Desarrollo.

¶ Grupo de Apoyo Nutricional. Hospital “Dr. Luis Díaz Soto”. La Habana.

§ LABIOFAM Laboratorios Farmacéuticos. La Habana.

Recibido: 12 de Julio del 2015. Aceptado: 21 de Agosto del 2015.

Teresa Pedroso Garriga. Grupo de Apoyo Nutricional. Hospital “Luis Díaz Soto”. Avenida Monumental. Habana del Este. La Habana.

Correo electrónico: [rsiglesias@infomed.sld.cu](mailto:rsiglesias@infomed.sld.cu)

## INTRODUCCIÓN

El yogur es conocido desde hace milenios cuando las culturas ganaderas descubrieron por accidente cómo conservar la leche que no era consumida.<sup>1</sup> La palabra *yogur* es de origen turco, y puede significar “leche coagulada”.<sup>2</sup>

Metchnikoff, quien recibió el Premio Nobel en 1908 por sus estudios sobre la inmunidad celular, describió cualidades beneficiosas del yogur para la salud.<sup>3</sup> De hecho, Metchnikoff observó que los lactobacilos transformaban la lactosa propia de la leche en ácido láctico, y que el pH ácido del medio podría crear un ambiente hostil para las bacterias patógenas.<sup>4</sup> Al mismo tiempo, Tissier descubrió que los niños que sufrían de diarreas tenían números disminuidos de bífidobacterias en las heces fecales.<sup>5</sup> Por el contrario, las bífidobacterias eran abundantes en las heces de los niños sanos. Tissier postuló entonces que la administración de bífidobacterias a los pacientes con diarreas podría servir para restaurar la biota intestinal a su composición originaria.<sup>5-6</sup>

El término “probiótico” se utilizó por primera vez por Lilly y Stilwell en 1965 para denotar a las “sustancias secretadas por un organismo y capaces de estimular el crecimiento de otro”.<sup>7</sup> Nueve años después, Parker describió los probióticos como “organismos y sustancias que contribuyen al balance microbiano intestinal”.<sup>8</sup> Fuller,<sup>9</sup> primero, y Salminen después,<sup>10</sup> definieron los probióticos como “alimentos que contienen bacterias vivas que son beneficiosas para la salud”.<sup>11</sup>

El Comité Conjunto de Expertos de la United Nations Food and Agriculture Organization (reconocida por las siglas FAO) y la World Health Organization (WHO) adoptaron por consenso la definición de probióticos que reza de la manera siguiente: “son microorganismos vivos, los cuales, al ser administrados en cantidades

adecuadas, confieren efectos benéficos para la salud del huésped”.<sup>12-13</sup>

Los probióticos pueden intervenir en los procesos intestinales de digestión y absorción al estimular el aumento del volumen de los compartimientos digestivos, la superficie de absorción, y el tamaño de las microvellosidades; promover la renovación de las células que recubren la mucosa intestinal; y regular el tránsito digestivo y la motilidad intestinal.<sup>14-16</sup>

Dados los numerosos beneficios que el uso de probióticos pudiera traer para la salud, es solo contraproducente que no abunden los estudios del impacto del uso de tales bacterias en varias situaciones clínico-quirúrgicas, independientemente si las cepas se vehiculan en un contenedor farmacéutico como cápsulas, tabletas o suspensión; o mediante un alimento como el yogur. En un artículo citado en la literatura consultada, se empleó una forma farmacéutica contentiva de 5 poblaciones microbianas en el tratamiento ancilar de las crisis agudas de la colitis ulcerosa.<sup>17</sup> A pesar de la heterogeneidad clínica asociada al daño mucosal en la colitis ulcerosa (CU), el tratamiento con los probióticos resultó en efectos beneficiosos sobre el hábito defecatorio del paciente, la composición corporal, e indicadores bioquímicos selectos de la actividad de la enfermedad.<sup>17</sup>

Examinados estos antecedentes, y motivados por la búsqueda de terapias alternativas para la intervención en la desnutrición hospitalaria, fue que se consideró oportuno conducir el siguiente trabajo que tuvo como fin primario comprobar el impacto de calidades y composiciones bacterianas diferentes de yogur en el comportamiento de indicadores selectos del estado nutricional de los enfermos atendidos por el Grupo de Apoyo Nutricional (GAN) del Hospital “Dr. Luis Díaz Soto” (La Habana, Cuba).

### **Exposición de la hipótesis de trabajo**

En un hospital concurren enfermos con grados variables de desnutrición, inmunodepresión, infecciones nosocomiales, fallas de la cicatrización tisular y estadías prolongadas.<sup>18</sup> La antibioticoterapia múltiple puede ser una característica distintiva de tales enfermos.<sup>18</sup> Es solo natural anticipar que todos estos eventos contribuyan a modificar significativamente las propiedades funcionales y la composición microbiana de la biota intestinal. Si bien pequeñas en número, estas subpoblaciones pueden afectar la gestión sanitaria de la institución y disminuir la calidad de la atención médica brindada.<sup>18-19</sup>

Se sabe que el tracto gastrointestinal alberga miles de millones de bacterias que se organizan dentro de los sistemas naturales de inmunidad y rechazo de la colonización luminal y mucosal de gérmenes patógenos.<sup>20</sup> El aporte de lactobacilos con acción probiótica mediante alimentos como el yogur podría ser entonces una terapia nutricional alternativa factible en el medio hospitalario,<sup>21</sup> y podría resultar en la mejoría del estado nutricional y la actividad inmune del individuo, y por consiguiente, una recuperación más expedita junto con ahorros en la prestación de los cuidados médicos.

### **MATERIAL Y MÉTODO**

**Locación del estudio:** Hospital “Dr. Luis Díaz Soto”, La Habana (Cuba).

**Diseño del estudio:** Ensayo clínico *quasi*-experimental. Los pacientes fueron incluidos en el ensayo bajo el principio de “*Intention-To-Treat*”.<sup>22</sup> El ensayo fue aprobado por el Comité de Bioética del Hospital “Dr. Luis Díaz Soto”, y supervisado por la Unidad de Ensayos Clínicos del Grupo Empresarial LABIOFAM Laboratorios Biofarmacéuticos (La Habana, Cuba).

**Serie de estudio:** Fueron elegibles para participar en este estudio los pacientes atendidos en la institución entre los meses de Junio del 2011 y Junio del 2012 que satisficieron los criterios definidos de inclusión en el mismo. A cada paciente se le explicaron los objetivos del ensayo y los posibles beneficios, así como el respeto de los investigadores por la decisión que tomara respecto de su inclusión en el estudio. Los que consintieron firmaron la correspondiente acta de consentimiento informado. De los pacientes incluidos finalmente en la serie de estudio se obtuvieron el sexo, la edad y el problema principal de salud que motivó el ingreso corriente.

**Criterios de inclusión:** Enfermos de uno u otro sexo, y con edades mayores de 19 años en los que se identificaron factores de riesgo de inmunodepresión como antibioticoterapia múltiple y prolongada, diarreas, estadía hospitalaria  $\geq 7$  días, y fallas de la cicatrización evidenciadas por úlceras, dehiscencia de suturas y fístulas.

Los pacientes elegibles para ser incluidos en el ensayo se atendían en los diferentes servicios de la institución de pertenencia de los autores, y fueron remitidos al GAN hospitalaria para asistencia nutricional por los respectivos grupos básicos de trabajo.

**Criterios de exclusión:** Estadio terminal de la enfermedad, intolerancia a los lácteos, gestación, puerperio, edades  $\leq 18$  años, estadía  $< 7$  días, deseo voluntario de abandono del estudio, imposibilidad de continuar el (adherirse al) tratamiento prescrito.

**Evaluación nutricional:** El estado nutricional del enfermo se calificó mediante la Encuesta Subjetiva Global (ESG) del estado nutricional descrita previamente.<sup>23</sup> El paciente fue calificado como “Desnutrido” si se le asignó un puntaje “B” o “C” tras la administración de la ESG.<sup>23</sup>

**Intervención principal:** El enfermo fue asignado (seudo)aleatoriamente a cualquiera de 2 posibles ramas de terapia: *Terapia A:* Yogur suave que incorpora *Lactobacillus fermentum* vs. *Terapia B:* Yogur batido que incorpora estreptococos termófilos y lactobacilos acidófilos y búlgaros. El yogur suave fue aportado por la Unidad de Producción “Paraíso” del Grupo Empresarial LABIOFAM. El yogur batido fue suministrado por la Empresa Metropolitana de Productos Lácteos de La Habana (Cuba).

El enfermo fue “blindado” ante la naturaleza del yogur que consumiría durante el tiempo de duración del ensayo. En cualquier rama de tratamiento, se le ofrecieron al paciente 3 vasos diarios de yogur a razón de un vaso (250 mililitros) cada 8 horas; durante 7 días (como mínimo). Se previeron ciclos adicionales de otros 7 días ante la respuesta del paciente. El contenido energético de una porción de consumo de cualquiera de las variedades administradas de yogur se estimó en 240 kilocalorías.<sup>24</sup> Si el caso fuera de que el paciente tuviera instalado un dispositivo de acceso enteral (sondas | ostomías), la cantidad prescrita de yogur en cada frecuencia fue infundida siguiendo las normas, técnicas y procedimientos de enfermería.<sup>25</sup>

El GAN hospitalario verificó diariamente el cumplimiento de la terapia prescrita, los días de terapia, y la ocurrencia de reacciones adversas, mediante la inspección de la hoja “Indicaciones Terapéuticas” de la historia clínica del enfermo, y auditorías de los procesos de atención de enfermería. Asimismo, el GAN hospitalario supervisó el cumplimiento diario de la prescripción dietética y la conducción de los esquemas de alimentación asistida.

El impacto de la terapia con los probióticos vehiculados mediante el yogur prescrito se midió a la conclusión del ciclo

de tratamiento. En aquellos pacientes en los que se condujeron 2 (o más) ciclos, el impacto de la terapia se midió a la conclusión de la misma.

**Evaluación del impacto de la intervención principal:** La Tabla 1 muestra los puntos de corte de las variables bioquímicas empleadas como indicadores del impacto de la terapia correspondiente. El impacto de la intervención hecha en una u otra rama de tratamiento se midió del cambio en los valores basales de indicadores bioquímicos selectos del estado nutricional, como la Hemoglobina, el Conteo Total de Linfocitos (CTL), el Colesterol sérico, los triglicéridos, y la Albúmina sérica. Los valores de los indicadores bioquímicos fueron determinados en muestras de sangre venosa obtenidas por punción antecubital en los dos momentos del ensayo, mediante los procedimientos analíticos vigentes en el Servicio hospitalario de Laboratorio Clínico. Se hipotetizó que la terapia administrada era capaz de incrementar los valores séricos basales de la hemoglobina, el colesterol y la albúmina; y aumentar los conteos basales de linfocitos; y, a la vez, disminuir las concentraciones plasmáticas de los triglicéridos.

**Otras intervenciones nutricionales:**

A cada paciente se le prescribió una figura dietética ajustada a la condición clínico-quirúrgica corriente, y la capacidad de sostener el estado nutricional mediante el uso de la vía oral.<sup>28</sup> La figura dietética previó los aportes de energía y nitrógeno dietéticos requeridos para el sostén del estado nutricional del enfermo.<sup>29</sup> En el caso de que el uso de la vía oral no fuera posible, se diseñó un esquema de alimentación asistida por sonda | ostomía (según el tipo del acceso) para la administración de alimentos modificados en textura y consistencia en varias frecuencias.<sup>25</sup>

Tabla 1. Puntos de corte empleados en la calificación de las variables utilizadas como indicadores del impacto de la terapia con probióticos administrada al paciente.

Indicador	Punto de corte	Calificación
IMC, Kg.m <sup>-2</sup>	Para cualquier sexo: 18.5	Peso insuficiente para la Talla si: IMC < 18.5
Hemoglobina, g.L <sup>-1</sup>	Hombres: 140.0 Mujeres: 120.0	Anemia si: Hombres: Hb < 140.0 Mujeres: Hb < 120.0
CTL, células.mm <sup>-3</sup>	Para cualquier sexo: 1,500	Linfopenia si: CTL < 1,500
Colesterol, mmol.L <sup>-1</sup>	Para cualquier sexo: 3.5	Hipocolesterolemia si: Colesterol < 3.5
Triglicéridos, mmol.L <sup>-1</sup>	Para cualquier sexo: 1.7	Hipertrigliceridemia si: Triglicéridos > 1.7
Albúmina sérica, g.L <sup>-1</sup>	Para cualquier sexo: 35.0	Hipoalbuminemia si: Albúmina < 35.0

Fuentes: Referencias [26], [27].

Se registraron las cantidades de alimentos consumidas por (administradas a) el enfermo a los fines de la evaluación del cumplimiento de la prescripción dietética.<sup>30</sup>

**Procesamiento de los datos y análisis estadístico-matemático de los resultados:** Los datos recolectados de los pacientes participantes durante la conducción del ensayo fueron almacenados en un contenedor digital creado con EXCEL para OFFICE de WINDOWS (Microsoft, Redmond, Virginia, Estados Unidos); y se redujeron hasta estadígrafos de locación (media), dispersión (desviación estándar), y agregación (frecuencias relativas | absolutas, porcentajes); según el tipo de la variable. La existencia de diferencias entre los valores basales de las características propias de los subgrupos de pacientes se evaluó indistintamente mediante el test “t” de Student para poblaciones independientes o el test de homogeneidad basado en la distribución ji-cuadrado, según fuera el tipo de la variable.<sup>31</sup> Los cambios ocurridos dentro-de-cada-grupo en las categorías diagnósticas construidas según el valor de la variable de respuesta se evaluaron mediante

el test deMcNemar para muestras apareadas.<sup>31</sup>

Para cada variable de respuesta del tratamiento se calculó el cambio  $\Delta$  en el valor basal como:  $\Delta = (\text{Valor final} - \text{Valor basal})$ . Valores positivos de  $\Delta$  apuntarían hacia la efectividad de la terapia administrada. Se hace notar que en el caso de los triglicéridos séricos, la efectividad de la terapia administrada se establecería ante valores negativos de  $\Delta$ . La magnitud del cambio ocurrido en los valores basales de la variable de respuesta del ensayo en el subgrupo correspondiente se determinó mediante el test “t” de Student para muestras apareadas.<sup>31</sup>

Se empleó el paquete SPSS (SPSS Inc., New York) de gestión estadística (versión 13.0) para el análisis estadístico-matemático de los resultados. En cualquier instancia se fijó un nivel del 5% para denotar el hallazgo pertinente como significativo.<sup>31</sup>

Tabla 2. Características demográficas y clínicas de los pacientes incluidos en la serie de estudio.

Característica	Grupo I	Grupo II	Todos
	Terapia A	Terapia B	
Tamaño	38 [52.1]	35 [47.9]	73 [100.0]
Sexo			
• Masculino	22 [57.9]	21 [60.0]	43 [58.9]
• Femenino	16 [41.1]	14 [40.0]	30 [41.1]
Edad, años	48.5 ± 22.1	59.3 ± 21.4	53.7 ± 22.3
Edad			
• < 60 años	23 [60.5]	19 [54.3]	42 [57.5]
• ≥ 60 años	15 [39.5]	16 [45.7]	31 [42.5]
IMC, Kg.m <sup>-2</sup>	21.8 ± 4.4	21.7 ± 4.9	21.7 ± 4.6
IMC < 18.5 Kg.m <sup>-2</sup>	9 [23.6]	12 [34.3]	21 [28.7]
Hemoglobina, g.L <sup>-1</sup>	11.0 ± 2.3	10.9 ± 2.5	11.0 ± 2.4
Hemoglobina < PuntoCorte <sup>¶</sup>	31 [81.6]	27 [77.1]	58 [79.5]
CTL, células.mm <sup>-3</sup>	1,969.9 ± 853.8	1,688.0 ± 799.4	1,834.7 ± 813.0
CTL < 1,500 células.mm <sup>-3</sup>	17 [44.7]	14 [40.0]	31 [42.5]
Colesterol, mmol.L <sup>-1</sup>	3.2 ± 1.3	3.1 ± 1.2	3.2 ± 1.3
Colesterol < 3.5 mmol.L <sup>-1</sup>	27 [71.1]	24 [68.6]	51 [69.9]
Triglicéridos, mmol.L <sup>-1</sup>	1.2 ± 1.3	1.0 ± 0.8	1.1 ± 1.1
Triglicéridos > 1.7 mmol.L <sup>-1</sup>	5 [13.1]	4 [11.4]	9 [12.3]
Albúmina, g.L <sup>-1</sup>	36.0 ± 8.0	38.6 ± 8.0	37.3 ± 8.0
Albúmina < 35 g.L <sup>-1</sup>	18 [47.4]	12 [34.3]	30 [41.1]

<sup>¶</sup> PuntoCorte: Punto de corte empleado en el diagnóstico de la anemia: *Hombres*: 140 g.L<sup>-1</sup> vs. *Mujeres*: 120 g.L<sup>-1</sup>.

Tamaño de la serie: 73.

Fuente: Registros del estudio.

En virtud del principio de “*Intention-to-Treat*”,<sup>22</sup> en caso de abandono del paciente durante la ejecución del ensayo, los datos esperados al cierre del ensayo se sustituyeron por los observados en el momento de la captación. Si se acepta como cierta la hipótesis nula H<sub>0</sub>: Ausencia de influencia de la terapia sobre la variable de respuesta, entonces los valores observados al final no deberían diferir de los vistos inicialmente. Se realizaron análisis estadísticos adicionales (“*Analysis-Per-Protocol*”) con los resultados obtenidos en aquellos pacientes que completaron el período de observación contemplado en el protocolo del ensayo.

## RESULTADOS

La Tabla 2 muestra las características demográficas y clínicas de los pacientes incluidos en la serie de estudio. La serie quedó constituida finalmente por 73 pacientes: *Grupo I*: 38 vs. *Grupo II*: 35. Prevalcieron los hombres sobre las mujeres. El 46.6% de los enfermos estudiados tenía edades ≥ 60 años.

Tabla 3. Distribución de los problemas de salud observados en los enfermos estudiados.

Problema principal de salud	Grupo I	Grupo II	Todos
	Terapia A	Terapia B	
Cáncer	8	18	26
Enfermedades gastrointestinales	17	6	23
Afecciones respiratorias	4	4	8
Afecciones ortopédicas	6	4	10
Otras <sup>¶</sup>	3	3	6
Totales	38	35	73

<sup>¶</sup> Otras: *Terapia A*: Endocarditis bacteriana (1), Quemaduras graves (1), Puerperio complicado (1) vs. *Terapia B*: Gangrena de Fournier (1), Anemia megaloblástica (1), Hipertiroidismo (1).

Fuente: Registros del estudio.  
Tamaño de la serie de estudio: 73.

Los grupos de tratamiento no difirieron entre sí respecto del sexo ni la edad: *Hombres*: Grupo I: 57.9% vs. Grupo II: 66.7% (Diferencia = -8.8%;  $p > 0.05$ ; test de comparación de proporciones independientes); *Edades  $\geq 60$  años*: Grupo I: 39.5% vs. Grupo II: 54.3% (Diferencia = -14.8%;  $p > 0.05$ ; test de comparación de proporciones independientes).

La anemia fue el hallazgo bioquímico predominante, y afectó al 79.5% de los enfermos participantes (*Grupo I*: 81.6% vs. *Grupo II*: 77.1%;  $\Delta = +4.5\%$ ;  $p > 0.05$ ; test de comparación de proporciones independientes). La hipocolesterolemia fue también prevalente como evento bioquímico en la presente serie de estudio (*Grupo I*: 71.1% vs. *Grupo II*: 63.1%;  $\Delta = +8.0$ ;  $p > 0.05$ ; test de comparación de proporciones independientes).

La desnutrición (establecida mediante la ESG) fue un hallazgo universal en la serie de estudio, explicado en parte por el problema de salud que motivó el ingreso del paciente, y las circunstancias clínico-quirúrgicas tenidas como criterios de inclusión en la serie de estudio; así como la percepción del grupo básico de trabajo de beneficiar con estas terapias de interferencia microbiana a los sujetos con peor estado nutricional.

La Tabla 3 muestra el problema principal de salud que justificó el ingreso hospitalario del enfermo. Predominaron las distintas locaciones del cáncer y las enfermedades gastrointestinales. Las diferencias numéricas observadas en los grupos no alcanzaron significación estadística (datos no mostrados).

La Tabla 4 muestra la distribución de los criterios seguidos para la inclusión del enfermo en el ensayo. Debido a la heterogeneidad clínica propia del paciente, se construyeron 3 criterios generales de inclusión: Sobrecrecimiento bacteriano causante de diarreas debido a antibioticoterapia prolongada; sepsis sistémica asociada (o no) a complicaciones quirúrgicas; y fallas de la cicatrización causantes de infección de la herida quirúrgica, dehiscencia de anastomosis y fístulas. En el Grupo I predominaron los pacientes con disbacteriosis y sobrecrecimiento bacteriano después de antibioticoterapia prolongada y de amplio espectro (*Grupo I*: 73.7% vs. *Grupo II*: 26.3%); y aquellos con fallas de la cicatrización (*Grupo I*: 66.7% vs. *Grupo II*: 33.3%). Por el contrario, en el segundo grupo prevalecieron los enfermos con sepsis sistémica (*Grupo I*: 34.2% vs. *Grupo II*: 65.8%).

Tabla 4. Criterios de inclusión del enfermo en el presente estudio.

Criterio	Grupo I	Grupo II	Todos
	Terapia A	Terapia B	
Antibioticoterapia prolongada/Sobrecrecimiento bacteriano/Diarreas	14	5	19
Sepsis sistémica <sup>¶</sup>	13	25	38
Falla de la cicatrización <sup>ϕ</sup>	8	4	12
Otras <sup>ϕ</sup>	3	1	4
Totales	38	35	73

<sup>¶</sup> Asociada a complicaciones quirúrgicas: *Todas*: 5 casos (*Terapia A*: 4 casos vs. *Terapia B*: 1 caso).

<sup>ϕ</sup>Fístula intestinal: *Todas*: 6 casos (*Terapia A*: 3 casos vs. *Terapia B*: 3 casos). Sepsis de la herida quirúrgica: *Todas*: 4 (*Terapia A*: 4 vs. *Terapia B*: 0). Enfermedad de Crohn complicada con fístula enterovaginal: *Todas*: 2 (*Terapia A*: 1 vs. *Terapia B*: 1).

<sup>ϕ</sup>Disfagia concurrente con desnutrición: *Todas*: 2 casos (*Terapia A*: 2 casos vs. *Terapia B*: 0). *Status post* quimioterapia complicado con anemia y pérdida de peso: *Todas*: 1 (*Terapia A*: 1 vs. *Terapia B*: 0). Pérdida de peso concurrente con linfopenia: 1 (*Terapia A*: 0 vs. *Terapia B*: 1).

Fuente: Registros del estudio.

Tamaño de la serie de estudio: 73.

La Tabla 5 muestra los días de tratamiento acumulados en los pacientes participantes en el ensayo. Los 73 enfermos fueron tratados con una u otra terapia durante 1,237 días (*Grupo I*: 659 días vs. *Grupo II*: 578 días) para 180 ciclos de tratamiento (*Grupo I*: 96 ciclos vs. *Grupo II*: 84 ciclos). No se observaron diferencias significativas entre los grupos de tratamiento según la duración promedio de la terapia administrada: *Grupo I*:  $17.3 \pm 12.9$  días vs. *Grupo II*:  $16.5 \pm 13.1$  días ( $\Delta = +0.8$ ;  $p > 0.05$ ; test de comparación de medias independientes). El 38.3% de los sujetos participantes recibió solamente un ciclo de tratamiento (*Grupo I*: 34.2% vs. *Grupo II*: 42.9%;  $\Delta = -8.7\%$ ;  $p > 0.05$ ; test de comparación de proporciones independientes).

Los ingresos energéticos diarios fueron independientes del tratamiento asignado: *Grupo I*:  $2,213.4 \pm 751.1$  Kcal.24 horas<sup>-1</sup> vs. *Grupo II*:  $2,250.6 \pm 705.4$  Kcal.24

horas<sup>-1</sup> ( $t = -0.217$ ;  $p > 0.05$ ; test de comparación de medias independientes).

Se consumieron 360 potes de 1½ litros cada uno del yogur suave (*Terapia A*) "Paraíso" (LABIOFAM, La Habana, Cuba) durante los 6 meses de conducción del presente estudio. En este mismo período se utilizaron también 720 bolsas de 1 litro de capacidad cada una del yogur batido (*Terapia B*) "Yogur" (Empresa Metropolitana de Productos Lácteos, La Habana Cuba).

La Tabla 6 muestra los cambios observados en los valores basales de las variables de respuesta del ensayo al término de la terapia de interferencia bacteriana con una u otra variedad de yogur. Solo se observó un incremento significativo de los valores basales del Colesterol sérico en el grupo tratado con la terapia A: Cambio observado: *Terapia A*:  $+0.2 \pm 0.9$  vs. *Terapia B*:  $-0.1 \pm 0.9$  ( $\Delta = +0.3$ ;  $p < 0.05$ ; test de comparación de medias apareadas).



Se ha de notar que el cambio observado en el Grupo I en la albúmina sérica basal fue marginalmente superior: Cambio observado: *Terapia A*:  $+0.9 \pm 5.8$  vs. *Terapia B*:  $-1.7 \pm 5.6$  ( $\Delta = +0.3$ ;  $p = 0.059$ ; test de comparación de medias apareadas).

Finalmente, la Tabla 7 muestra el cambio observado en las categorías diagnósticas propias del indicador nutricional empleado como variable de respuesta del ensayo al término de la terapia de interferencia bacteriana con una u otra variedad de yogur. La terapia A con el yogur suave implicó una reducción de la linfopenia ( $\Delta = -23.6\%$ ;  $p < 0.05$ ; test de McNemar para observaciones apareadas) y la hipocolesterolemia ( $\Delta = -18.5\%$ ;  $p < 0.05$ ; test de McNemar para observaciones apareadas) observadas a la inclusión del paciente en el ensayo.

## DISCUSIÓN

Este trabajo ha establecido el impacto que el uso de probióticos (vehiculados mediante un yogur) puede tener sobre indicadores selectos del estado nutricional del paciente hospitalizado. En un escenario dominado por la desnutrición, la anemia, y la hipocolesterolemia, el uso de un tipo especificado de yogur resultó en un incremento significativo del colesterol sérico total, a la vez que un aumento (si bien marginal) de la albúmina sérica. El uso de este yogur “suave” también puede producir aumentos mensurables de las subpoblaciones de células inmuno-competentes como los linfocitos.

El uso de probióticos ha sido propuesto como una alternativa terapéutica en diversas afecciones que recorren desde la enfermedad inflamatoria intestinal hasta la insulinoresistencia y las dislipidemias.<sup>32-35</sup> Otros estudios también se han interesado por el impacto de los probióticos en la respuesta terapéutica de sujetos críticamente

enfermos.<sup>36-38</sup> En los estudios citados, los probióticos han sido administrados como preparaciones farmacéuticas que integran una o varias cepas de microorganismos viables en cantidades percibidas para producir un efecto terapéutico. El efecto terapéutico de los probióticos vehiculados mediante como alimentos como el yogur también se ha examinado.<sup>39-40</sup>

Tabla 5. Días de tratamiento acumulados por los pacientes a la conclusión del estudio.

Resultado	Grupo I	Grupo II	Todos
	Terapia A	Terapia B	
Días de tratamiento	659	578	1,237
• Ajustados por paciente	$17.3 \pm 12.9$	$16.5 \pm 13.1$	$16.9 \pm 13.0$
Ciclos de tratamiento	96	84	180
• Ajustados por paciente	$2.5 \pm 1.8$	$2.4 \pm 1.6$	$2.5 \pm 1.7$
1 ciclo	13	15	28
2 ciclos	9	8	17
3 ciclos	9	4	13
4 ciclos	3	5	8
5 ciclos	1	1	2
6 ciclos	1	0	1
7 ciclos	1	1	2
8 ciclos	0	0	0
9 ciclos	1	1	1

Tamaño de la serie: 73.

Fuente: Registros del estudio.

La premisa que ha guiado todas estas investigaciones ha sido la modificación del sistema inmune del sujeto a través de cambios en la composición de la biota intestinal que favorezcan una mayor presencia en la luz colónica de especies “amigables” para la salud (como los lactobacilos y las bifidobacterias).<sup>41-42</sup> Una biota así modificada desencadenaría señales humorales que actuarían a distancia sobre la regulación del medio interno, la tasa del

metabolismo celular, y la utilización periférica de los nutrientes.<sup>42-43</sup> Por consiguiente, el organismo estaría en mejores condiciones de enfrentar la agresión y promover una mejor reparación y cicatrización tisulares.

Tabla 6. Cambios observados a la conclusión del estudio en los valores basales (a la inclusión en el estudio) de las variables indicadoras del estado nutricional del enfermo.

Característica	Grupo I	Grupo II
	Terapia A	Terapia B
IMC	-0.7 ± 2.0	-0.5 ± 1.5
Hemoglobina	+0.2 ± 1.5	-0.3 ± 2.9
CTL	-14.7 ± 821.0	+162.7 ± 976.2
Colesterol	+0.2 ± 0.9	-0.1 ± 0.9 ¶
Triglicéridos	-0.2 ± 1.1	+0.1 ± 0.6
Albúmina	+0.9 ± 5.8	-1.7 ± 5.6

¶ p < 0.05

Tamaño de la serie: 73.

Fuente: Registros del estudio.

Los cambios bioquímicos observados tras el uso del yogur “suave” (empleado como Terapia A) no serían adscritos a las cantidades extra de nutrientes aportados, como a la composición bacteriana de este producto, y las características de los microorganismos incorporados. De acuerdo con la carta tecnológica acompañante, el yogur “suave” incorpora cultivos lácteos viables que podrían colonizar el ambiente colónico y cambiar la composición de la biota. La tasa de viabilidad del producto supera las 10<sup>7</sup> ufc por cada gramo de masa del mismo.<sup>44-46</sup> También la composición bacteriana del yogur “suave” difiere de otros productos fermentados por cuanto incluye cepas no tradicionales como *Lactobacillus fermentum* en aras de lograr un coágulo firme y de baja acidez. Estas 2 propiedades podrían actuar sinérgicamente para disminuir

la intensidad de la respuesta inflamatoria sistémica, como evento inicial de una cascada de señales celulares y tisulares conducentes a una recuperación superior. Ello se reflejaría en los cambios observados en indicadores bioquímicos del estado nutricional que a la vez se comportan como marcadores negativos de la inflamación, como serían el colesterol sérico total, la albúmina sérica y los linfocitos sanguíneos.

## CONCLUSIONES

El uso de un tipo especificado de yogur que se distingue por una superior tasa de viabilidad de los cultivos, y la inclusión de cepas microbianas diferentes, se traduce en sujetos afectados por sobrecrecimiento bacteriano, sepsis sistémica y fallas de la cicatrización por un aumento del colesterol sérico total, unido a cambios modestos en las cifras de la albúmina sérica y el número de linfocitos. Los cambios observados en los indicadores bioquímicos pudieran reflejar el impacto del yogur administrado sobre la intensidad de la respuesta inflamatoria sistémica.

### *Futuras extensiones del estudio*

Hasta donde alcanza el conocimiento, este estudio es el primero que evalúa el impacto del uso de un tipo especificado de yogur sobre indicadores bioquímicos selectos del estado nutricional del paciente hospitalizado que atraviesa varias complicaciones. Como tal, debería ser seguido de otros que evalúen el impacto de las terapias de interferencia bacteriana sobre las estadísticas vitales y la gestión sanitaria de la institución.<sup>47-49</sup> En estos empeños futuros el diseño experimental debe acomodarse para que la duración de las terapias administradas se extienda hasta 30 días, y de esta manera, controlar la variabilidad biológica individual asociada a la respuesta anticipada en el sujeto.

Tabla 7. Cambios observados a la conclusión del estudio en las categorías diagnósticas de las variables indicadoras del estado nutricional del enfermo.

Característica	Grupo I	Grupo II
	Terapia A	Terapia B
IMC	28.9	31.4
	$\Delta = -5.3$	$\Delta = +2.9$
Hemoglobina	82.1	85.7
	$\Delta = +0.6$	$\Delta = +8.6$
CTL	21.1	34.3
	$\Delta = -23.6^{\text{¶}}$	$\Delta = -5.7$
Colesterol	52.6	68.6
	$\Delta = -18.5^{\text{¶}}$	$\Delta = 0.0$
Triglicéridos	13.1	11.4
	$\Delta = 0.0$	$\Delta = 0.0$
Albúmina	36.8	37.1
	$\Delta = -10.5^{\text{¶}}$	$\Delta = +2.8$

<sup>¶</sup>  $p < 0.05$

Tamaño de la serie: 73.

Fuente: Registros del estudio.

## AGRADECIMIENTOS

Dr. Sergio Santana Porbén, Editor-Ejecutivo de la RCAN Revista Cubana de Alimentación y Nutrición, por la ayuda brindada en la redacción de este artículo.

## SUMMARY

**Rationale:** The use of probiotics might be useful for nutritional and clinical recovery of the patient at risk of malnutrition and immune depression as consequence of the response to the medical-surgical treatment. **Study design:** Quasi-experimental study for assessing the effectiveness as a bacterial interference therapy for the restoration of the intestinal ecosystem and the nutritional status of the patient of a yogurt incorporating selected, viable probiotics (Therapy A) vs. another one with a regular bacterial composition (Therapy B). **Study location:** "Luis Díaz Soto" Hospital (Havana City, Cuba). **Study serie:** Seventy-three patients (Males: 58.9%; Ages  $\geq 60$  years: 46.6%)

assisted at the institution between June 2011 and June 2012 (both included) in whom systemic sepsis, bacterial overgrowth and diarrhea associated with prolonged antibiotic therapy, and failure of healing causing anastomosis dehiscence and surgical wound sepsis concurred. **Material and method:** Patients were assigned randomly to one of each therapy: Therapy A: 52.1% vs. Therapy B: 47.9%. Therapeutic effectiveness was measured from change in anthropometric and biochemical indicators of nutritional status after 7 days (at least) of treatment with 750 milliliters of the yogurt (250 milliliters every 8 hours). Additional treatment cycles were prescribed according with the patient's response. **Results:** Sixteen-point-nine days of treatment per patient were completed (Therapy A:  $17.1 \pm 12.9$  vs. Therapy B:  $16.5 \pm 13.1$ ;  $p > 0.05$ ). Daily energy intakes were independent from the assigned treatment: Therapy A:  $2,213.4 \pm 751.1$  Kcal.24 hours<sup>-1</sup> vs. Therapy B:  $2,250.6 \pm 705.4$  Kcal.24 hours<sup>-1</sup> ( $t = -0.217$ ;  $p > 0.05$ ; test for comparing independent means). Adverse reaction rate (manifesting as diarrhea) was 2.7%. Microbial interference therapy only resulted in an increase of serum cholesterol basal values: Therapy A:  $+0.2 \pm 0.9$  mmol.L<sup>-1</sup> vs. Therapy B:  $-0.14 \pm 0.9$  mmol.L<sup>-1</sup> ( $p < 0.05$ ). **Conclusions:** Microbial interference therapy with probiotics provided as a yogurt can cause increases in serum total cholesterol. If the change observed in this nutritional indicator represents a better prognosis for the patient remains to be proved. **Pedroso Garriga T, Agramonte Pérez G, Montano Hernández I, Guedes Rodríguez D, García Martín I.** Impact of the use of probiotics upon selected indicators of the nutritional status of the hospitalized patient. RCAN Rev Cubana Aliment Nutr 2015;25(2):261-275. RNP: 221. ISSN: 1561-2929.

Subject headings: Probiotic / Microbial interference therapy / Ecosystem / Functional foods / Yogurt.

**REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**



1. White CH, Kilara A, Hui YH. Manufacturing yogurt and fermented milks [Editor: Chandan RC]. John Wiley & Sons: London: 2008.
2. Kim SH, Oh S. Fermented milk and yogurt. En: Milk and dairy products in human nutrition: Production, composition and health [Editores: Park YW, Haenlein GFW]. John Wiley & Sons: 2013. pp 338-356.
3. Metchnikoff E. The prolongation of life: Optimistic studies [Editor: Mitchell C]. William Heinemann Printing House. Londres: 1907. pp 161-83.
4. Anukam KC, Reid G. Probiotics: 100 years (1907-2007) after Elie Metchnikoff's observation. *Communicat Current Res Educational Topics Trends Applied Microbiol* 2007;1:466-74.
5. Tissier H. Le Bacterium coli et la reaction chromophile d'Escherich. *C R Acad Sci* 1899; 51:943.
6. Sgorbati B, Biavati B, Palenzona D. The genus Bifidobacterium. En: The genera of lactic acid bacteria Springer Verlag. New York: 1995. pp. 279-306.
7. Lilly DM, Stillwell RH. Probiotics: Growth-promoting factors produced by microorganisms. *Science* 1965;147 (3659): 747-8.
8. Parker RB. Probiotics, the other half of the antibiotic story. *Animal Nutrition Health* 1974;29:8.
9. Fuller R. History and development of probiotics. En: Probiotics. Springer Verlag. The Netherlands: 1992. pp. 1-8.
10. Salminen S, Ouwehand A, Benno Y, Lee YK. Probiotics: How should they be defined? *Trends Food Sci Technol* 1999; 10:107-110.
11. Guarner F, Schaafsma GJ. Probiotics. *Int J Food Microbiol* 1998;39:237-38.
12. Joint FAO/WHO Expert consultation on evaluation of health and nutritional properties of probiotics in food including powder milk with live lactic acid bacteria. República Argentina. Córdoba: 2002. pp. 1-4.
13. Joint FAO/WHO Working group report on drafting guidelines for the evaluation of probiotics in food. London, Ontario (Canadá): 2001. pp. 30.
14. Meier R, Steuerwald M. Place of probiotics. *Curr Opin Crit Care* 2005; 11:318-25.
15. Santana Porbén S. Los probióticos en la práctica médica: Razones para su uso. *RCAN Rev Cubana Aliment Nutr* 2009; 19:124-132.
16. Cajigas A, Blanco Anesto J. Prebióticos y probióticos, una relación beneficiosa. *RCAN Rev Cubana Aliment Nutr* 2002; 16:63-8.
17. Santana Porbén S. Influencia de una combinación de lactobacilos + bifidobacterias sobre la actividad de la enfermedad, el hábito defecatorio y el estado nutricional de pacientes con colitis ulcerosa. *Nutrición Hospitalaria [España]* 2010;25:971-83.
18. Pedroso Garriga TM, Guedes Rodríguez D, Montano Hernández I. Estado de la desnutrición en el Hospital "Luis Díaz Soto" de La Habana. *RCAN Rev Cubana Aliment Nutr* 2013;23 (Supl):S25-S28.
19. Santana Porbén S. State of malnutrition in Cuban hospitals; a needed update. *Nutrición Hospitalaria [España]* 2015; 31:1900-9.
20. Ochoa C. La biota intestinal, el metabolismo energético, y la Diabetes mellitus. *RCAN Rev Cubana Aliment Nutr* 2013;23:113-29.
21. Lourens-Hattingh A, Viljoen BC. Yogurt as probiotic carrier food. *Int Dairy J* 2001;11:1-17.
22. Hollis S, Campbell F. What is meant by intention to treat analysis? Survey of published randomised controlled trials. *BMJ* 1999;319:670-4.

23. Detsky AS, McLaughlin JR, Baker JP, Johnston N, Whittaker S, Mendelson RA, Jeejeebhoy KH. What is subjective global assessment of nutritional status? *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1987;11:8-13. Reimpreso después en: *Nutrición Hospitalaria [España]* 2008;23:395-407.
24. Martín González I. Manual de Dietoterapia. INHA Instituto de Nutrición e Higiene de los Alimentos. Ciudad Habana: 2000.
25. PNO 2.018.98. Modos enterales de alimentación y nutrición. Grupo de Apoyo Nutricional. Hospital Clínico quirúrgico "Hermanos Ameijeiras". La Habana: 2012. Tercera Edición.
26. Santana Porbén S. ¿Cómo saber que el paciente quirúrgico está desnutrido? *Nutrición Clínica [México]* 2004;7:240-50.
27. Santana Porbén S. Evaluación bioquímica del estado nutricional del paciente hospitalizado. *Nutrición Clínica [México]* 2003;6:293-311.
28. Prescripción dietética hospitalaria. En: *Procesos de cuidados nutricionales*. Grupo de Apoyo Nutricional. Hospital Clínico quirúrgico "Hermanos Ameijeiras". La Habana: 2012. Tercera Edición.
29. PNO 2.015.98: Requerimientos energéticos y nutrimentales del paciente hospitalizado. Manual de Procedimientos. Grupo de Apoyo Nutricional. Hospital Clínico-Quirúrgico "Hermanos Ameijeiras". La Habana: 2012. Tercera Edición.
30. PNO 2.016.98: Encuestas dietéticas. Manual de Procedimientos. Grupo de Apoyo Nutricional. Hospital Clínico-Quirúrgico "Hermanos Ameijeiras". La Habana: 2012. Tercera Edición.
31. Santana Porbén S, Martínez Canalejo H. Manual de Procedimientos Bioestadísticos. Segunda Edición. EAE Editorial Académica Española. ISBN-13: 9783659059629. ISBN-10: 3659059625. Madrid: 2012.
32. Sanders ME, Guarner F, Guerrant R, Holt PR, Quigley EM, Sartor RB; *et al.* An update on the use and investigation of probiotics in health and disease. *Gut* 2013;62:787-96.
33. Gareau MG, Sherman PM, Walker WA. Probiotics and the gut microbiota in intestinal health and disease. *Nature Rev Gastroenterol Hepatol* 2010;7:03-14.
34. Gill HS, Guarner F. Probiotics and human health: A clinical perspective. *Postgrad Med J* 2004;80:516-26.
35. Zigra PI, Maipa VE, Alamanos YP. Probiotics and remission of ulcerative colitis: A systematic review. *Nether J Med* 2007;65:411-8.
36. Gionchetti P, Rizzello F, Lammers KM, Morselli C, Sollazzi L, Davies S; *et al.* Antibiotics and probiotics in treatment of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2006;12:3306-13.
37. Gou S, Yang Z, Liu T, Wu H, Wang C. Use of probiotics in the treatment of severe acute pancreatitis: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Care* 2014;18(2):R57. Disponible en: <http://www.biomedcentral.com/content/pdf/cc13809.pdf>. Fecha de última visita: 9 de Junio del 2015.
38. Jain PK, McNaught CE, Anderson AD, MacFie J, Mitchell CJ. Influence of synbiotic containing *Lactobacillus acidophilus* La5, *Bifidobacterium lactis* Bb 12, *Streptococcus thermophilus*, *Lactobacillus bulgaricus* and oligofructose on gut barrier function and sepsis in critically ill patients: A randomised controlled trial. *Clin Nutr* 2004;23:467-75.

39. Ejtahed HS, Mohtadi-Nia J, Homayouni-Rad A, Niafar M, Asghari-Jafarabadi M, Mofid V, Akbarian-Moghari A. Effect of probiotic yogurt containing *Lactobacillus acidophilus* and *Bifidobacterium lactis* on lipid profile in individuals with type 2 diabetes mellitus. *J Dairy Sci* 2011;94:3288-94.
40. Ataie-Jafari A, Larijani B, Alavi-Majd H, Tahbaz F. Cholesterol-lowering effect of probiotic yogurt in comparison with ordinary yogurt in mildly to moderately hypercholesterolemic subjects. *Ann Nutr Metabolism* 2009;54:22-7.
41. Gerritsen J, Smidt H, Rijkers GT, de Vos WM. Intestinal microbiota in human health and disease: The impact of probiotics. *Genes Nutr* 2011;6:209-40.
42. Hart AL, Stagg AJ, Frame M, Graffner H, Glise H, Falk P; *et al.* The role of the gut flora in health and disease, and its modification as therapy [Review article]. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:1383-93.
43. Bengmark S. Gut microbial ecology in critical illness: Is there a role for prebiotics, probiotics, and synbiotics? *Curr Op Crit Care* 2002;8:145-51.
44. Norma técnica cubana NC/TS 457. Leches fermentadas. Especificaciones. Oficina Nacional de Normalización. República de Cuba. La Habana: 2007. Disponible en: <http://www.ica.edu.cu/Normas/Alimentos/Leche/NC%20TS%20457.%20Leches%20fermentadas.%20Especific.pdf>. Fecha de última visita: 13 de Noviembre del 2015.
45. Norma técnica empresarial NE:LAB 1. Leche Fermentada "Paraíso". Especificaciones. Grupo Empresarial LABIOFAM. La Habana: 2009.
46. Morán Y, Medina R. Estudio preliminar de la influencia de microorganismos probióticos en pacientes aquejados de diversas enfermedades. Tesis de Diploma en Defensa del Título de Licenciado en Microbiología. Facultad de Biología. Universidad de La Habana. La Habana: 2004.
47. Siempos II, Ntaidou TK, Falagas ME. Impact of the administration of probiotics on the incidence of ventilator-associated pneumonia: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Critical Care Medicine* 2010;38:954-62.
48. Barraud D, Bollaert PE, Gibot S. Impact of the administration of probiotics on mortality in critically ill adult patients: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Chest* 2013;143:646-55.
49. Dinleyici EC, Dalgic N, Guven S, Ozen M, Kara A, Arica V; *et al.* The effect of a multispecies synbiotic mixture on the duration of diarrhea and length of hospital stay in children with acute diarrhea in Turkey: A single blinded randomized study. *Eur J Pediatr* 2013; 172:459-64.

## ANEXOS

Anexo 1. Composición química y nutricional de las variedades de yogur empleadas en el estudio presente.

 <p>Yogur suave natural "Paraíso".          Productor: Grupo Empresarial LABIOFAM Laboratorios Biofarmacéuticos de Cuba.</p> <p><b>Descripción:</b> Producto con un leve olor característico a acetaldehído, sabor ácido agradable, coágulo firme, sin separación de suero ni grasa, y cremoso al batirse</p> <p><b>Requisitos físico químicos:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Acidez (% de ácido láctico): 0.65 – 0.95.</li> <li>• Grasas (%): 2.40 – 2.60.</li> <li>• Sólidos totales (%): 10.5 – 11.5</li> </ul> <p><b>Microbiología:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Conteo de coliformes totales: &lt; 10 UFC/mL</li> <li>• Conteo de hongos y levaduras: &lt; 10 UFC/mL</li> </ul> <p><b>Almacenamiento:</b> Manténgase en refrigeración a temperaturas entre 2 – 8°C.</p>	 <p>Yogur batido natural "Yogur"          Productor: Empresa Metropolitana de Productos Lácteos de La Habana (Cuba).</p> <p><b>Requisitos físico químicos:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Acidez (% de ácido láctico): 0.60 – 1.20</li> <li>• Grasas (%): 2.40 – 2.60</li> <li>• Sólidos totales (%): 10.5 – 11.5</li> </ul> <p><b>Microbiología:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Conteo de coliformes totales: &lt; 10 UFC/mL</li> <li>• Conteo de hongos y levaduras: &lt; 10 UFC/mL</li> </ul> <p><b>Almacenamiento:</b> Manténgase en refrigeración a temperaturas inferiores a 8 °C por (al menos) 14 horas después de abierto el envase.</p> <p><b>Durabilidad:</b> 7 días sin conservantes. 30 días con conservantes.</p>
--	---