

Suplementos probióticos en enfermedades del entorno gastrointestinal por alteración de la microbiota tras la antibioterapia

Probiotic supplements in diseases of the gastrointestinal environment due to alteration of the microbiota after antibiotic therapy

Estephany Tapia Veloz^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-1603-1077>

María Trelis Villanueva^{1,2} <https://orcid.org/0000-0002-5977-3337>

Mónica Gozalbo Monfort³ <https://orcid.org/0000-0002-6299-7665>

¹Universidad de Valencia, Facultad de Farmacia, Departamento de Tecnología Farmacéutica y Parasitología. Valencia, España.

²Universidad de Valencia-Instituto de Investigación Sanitaria La Fe, Unidad Mixta de Investigación en Endocrinología, Nutrición y Dietética Clínica. Valencia, España.

³Universidad de Valencia, Facultad de Farmacia, Facultad de Farmacia, Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública, Ciencias de la Alimentación, Toxicología y Medicina Legal. Valencia, España.

*Autor para la correspondencia: e.tapiaveloz@gmail.com

RESUMEN

Introducción: La microbiota puede verse alterada debido al uso de antibióticos para el tratamiento de enfermedades del entorno gastrointestinal. La suplementación con probióticos podría emplearse terapéuticamente para regular o evitar esta disbiosis.

Objetivo: Analizar la información relevante sobre el uso de probióticos como coadyuvante en el tratamiento con antibióticos en enfermedades del entorno gastrointestinal que pueden alterar su microbiota.

Métodos: Revisión bibliográfica en bases de datos científicas de artículos relacionados con el tema y publicados entre enero de 2010 a junio de 2020. Se encontraron 132 artículos, 43 se incluyeron tras cumplir los criterios de selección, relevancia científica y metodológica.

Conclusiones: El uso de ciertos probióticos está recomendado para tratar la diarrea asociada a antibióticos, infección por *Clostridium difficile* y prevención de su diarrea asociada e infección por *Helicobacter pylori*, pero no se recomienda para la inflamación del reservorio íleoanal. La recomendación probiótica debe recetarse por un profesional sanitario cualificado. Aún se requieren estudios con mejores diseños metodológicos para lograr formulaciones enfocadas en la terapia personalizada.

Palabras clave: antibióticos; probióticos; microbiota intestinal; diarrea; *H. pylori*; pouchitis.

ABSTRACT

Introduction: The microbiota may be altered due to the use of antibiotics for the treatment of diseases of the gastrointestinal environment. Probiotic supplementation could be used therapeutically to regulate or prevent this dysbiosis.

Objective: To analyze the outstanding information on the use of probiotics as an adjuvant in antibiotic treatment in diseases of the gastrointestinal environment that may alter their microbiota.

Methods: Bibliographic review in scientific databases of articles related to the topic and published between January 2010 and June 2020. 132 articles were found, 43 were included after meeting the selection criteria, and scientific and methodological relevance.

Conclusions: The use of certain probiotics is recommended to treat antibiotic-associated diarrhea, *Clostridium difficile* infection and prevention of its associated diarrhea, and *Helicobacter pylori* infection, but is not recommended for inflammation of the ileoanal reservoir. The probiotic recommendation should be prescribed by a qualified healthcare professional. Studies with better methodological designs are still required to achieve formulations focused on personalized therapy.

Keywords: antibiotics; probiotics; gut microbiota; diarrhea; *H. pylori*; pouchitis.

Recibido: 31/08/2021

Aceptado: 08/03/2022

Introducción

El tracto digestivo es un sistema abierto y muy expuesto a elementos exógenos derivados de la alimentación y a microorganismos ingeridos por vía oral.⁽¹⁾ Requiere de una estructura de defensa compleja que le permita mantener separados los elementos en tránsito de los del propio tejido epitelial, e inhibir la penetración de agentes infecciosos.⁽²⁾ Esta función de defensa implica la participación de tres componentes que interactúan entre sí, la barrera microbiana (microbiota del tracto digestivo), el epitelio intestinal y el sistema inmunitario.⁽³⁾ La microbiota comensal es muy diversa y abundante, tiene la capacidad de estimular el sistema inmunitario innato, proporciona la primera línea de defensa y regula el sistema inmunitario adaptativo.^(4,5,6) Su alteración puede verse afectada por diversos factores, como la edad, genética, tipo de parto, alimentación y el uso de antibióticos.^(7,8) Los antibióticos no solo afectan al microorganismo objetivo, si no que pueden derivar en la presencia de trastornos asociados a la alteración de la microbiota,^(9,10,11) perturbar su equilibrio, alterar sus funciones metabólicas y conducir a una disminución de su diversidad o a una comunicación alterada entre la microbiota y la mucosa. Estos efectos pueden llegar a ser duraderos y provocar consecuencias negativas, como una mayor susceptibilidad a infecciones por alterar el sistema inmunitario, la presencia de problemas gastrointestinales y el aumento de resistencia antibiótica.^(9,10,12,13)

Los probióticos son “microorganismos vivos que cuando se administran en cantidades adecuadas confieren un beneficio a la salud del hospedador”.^(14,15) Los posibles mecanismos de acción propuestos de sus efectos positivos incluyen inhibición de la adhesión de patógenos, producción de sustancias antimicrobianas como las bacteriocinas y ácido láctico, modulación del sistema inmunitario, fortalecimiento de las funciones de la barrera epitelial intestinal y su mucosa, síntesis de algunas vitaminas, fermentación de residuos dietéticos no digeribles y la producción de ácidos grasos de cadena corta.^(16,17,18,19,20)

Como se ha descrito, el uso de antibióticos para el tratamiento de ciertas enfermedades puede afectar a los microorganismos existentes en la microbiota, alterando su composición habitual y provocando diversos síntomas asociados al uso de estos medicamentos. Por tanto, el objetivo de la investigación fue analizar la información relevante sobre el uso de probióticos como coadyuvante en el tratamiento con antibióticos en enfermedades del entorno gastrointestinal que pueden alterar su microbiota.

Métodos

Se llevó a cabo una revisión bibliográfica no sistemática de artículos publicados en Google Académico y PubMed. La estrategia de búsqueda se hizo sobre la base de los siguientes términos MeSH (Medical Subject Headings) del tesoro de Medline, utilizándose las palabras claves: “probiotic”; “antibiotic”; “antibiotic associated diarrhea”; “*Clostridium difficile* infection”; “*Helicobacter pylori*”; “*H. pylori*”; “ileal pouch inflammation”; “pouchitis”. Además, se utilizaron los operadores booleanos *AND* (y), *OR* (o), y *NOT* (no), lo que permitió una exploración más refinada. Se hizo una búsqueda de artículos publicados en inglés y español entre enero del 2010 hasta junio del 2020. Se encontraron 132 artículos, una vez leídos sus resúmenes y tras analizar si cumplían con los criterios de selección, relevancia científica y metodológica, se incluyeron 43. Los criterios de inclusión fueron:

- Ensayos controlados aleatorios, revisiones sistemáticas o metaanálisis.
- Estudios realizados en población adulta o pediátrica.
- Estudios en los que se determinaba una relación directa entre la administración de antibióticos y probióticos en enfermedades del entorno gastrointestinal.

Suplementos probióticos con evidencia científica

Diarrea asociada a antibióticos

La diarrea asociada a antibióticos (DAA) es un problema común en adultos hospitalizados y pacientes ancianos, debido al uso generalizado de antibióticos y a las enfermedades simultáneas presentes. Los antibióticos representan uno de los agentes más comunes asociados a la diarrea, que provoca una alteración de la microbiota intestinal (MI). El uso de cepas probióticas específicas podrían ser preventivas y reparadoras de esta disbiosis.^(9,10,11)

La DAA puede ocurrir solo unas pocas horas después de la administración de antibióticos o hasta varios meses después de su interrupción.^(9,12,10)

De acuerdo a un metaanálisis reciente⁽⁸⁾ existe fuerte evidencia significativa en el uso de probióticos para reducir la duración/intensidad de la diarrea en los pacientes con prescripción antibiótica. Su administración es segura y se utilizan dosis desde 2×10^9 hasta 5×10^9 unidades formadoras de colonia (UFC)/día. Su administración se recomienda en conjunto al

tratamiento antibiótico o antes de que ocurra la alteración del crecimiento excesivo de patógenos.⁽¹³⁾

Una revisión sistemática en adultos y ancianos reveló efectos favorables en la DAA en aquellos tratados con antibióticos, independientemente de las razones de su prescripción. El principal hallazgo fue que el uso de probióticos como terapia coadyuvante reduce el riesgo de DAA en adultos, pero no en los ancianos. Además, la duración de la intervención con probióticos varió entre 5 y 28 días y se reportó que dos semanas podría ser lo más apropiado.⁽⁹⁾

Las especies *Lactobacillus rhamnosus* (en concreto, *L. rhamnosus* GG (*LGG*)) y *Saccharomyces boulardii* presentan evidencia significativa para su recomendación.⁽¹⁴⁾

También la administración de preparaciones probióticas que tiene como base el género *Bifidobacterium* obtuvo una relación significativa en cuanto a la reducción de la DAA.⁽¹⁵⁾

Los probióticos que tienen su formulación basada principalmente en el género *Lactobacillus* pueden ser preventivos en la DAA^(11,14) y podrían ser prescritos también en población hospitalizada específica que requiera antibioterapia.⁽¹¹⁾

En cuanto a la administración de *LGG* es preferible que sea simultánea al tratamiento antibiótico.⁽¹²⁾ Es importante tener en cuenta que las especies de *Lactobacillus* y, en particular la *LGG*, son sensibles a algunos antibióticos, sobre todo a las penicilinas, por lo tanto, su capacidad para colonizar el intestino y actuar como probiótico puede verse limitada cuando se administra con este antibiótico.⁽¹⁶⁾

De acuerdo con Mantegazza y otros,⁽¹⁶⁾ las dosis de *LGG* y *S. boulardii* van desde 5×10^9 a 40×10^9 UFC/día. Para Agamenone y otros⁽¹⁷⁾ las dosis mínimas diarias son de 2×10^9 UFC de *LGG* y 10 billones UFC de *S. boulardii*, generando esta última efectos positivos en la población pediátrica y en la adulta, pero no en los ancianos.

En un estudio, respecto a la administración de la cepa *S. boulardii* CNCM I-745, se recomendó el inicio de la administración al segundo día de haber comenzado la antibioterapia y continuar entre cinco y siete días posfinalización. Esta administración conjunta fue efectiva en la prevención de la DAA. Los casos de efectos adversos, aunque fueron poco frecuentes, se presentaron en pacientes gravemente enfermos o neonatos.⁽¹⁸⁾

La Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (en inglés European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition) recomienda

el uso de *S. boulardii* o LGG para la DAA en niños, puesto que redujo la duración media de hospitalización. Los probióticos pueden tener un impacto significativo en la salud pediátrica y en los costos asociados a la hospitalización.⁽¹⁹⁾

Infección por *Clostridium difficile*

C. difficile es un bacilo esporulado, anaerobio y grampositivo reconocido como el agente causante de un amplio espectro de enfermedades intestinales.⁽²⁰⁾ La infección por *C. difficile* (ICD) es la mayor responsable de la diarrea que se presenta durante la asistencia sanitaria y de prácticamente el total de las colitis pseudomembranosas.⁽²⁰⁾ Los antibióticos se prescriben con gran frecuencia, lo que puede inducir en los pacientes una disbiosis de la microbiota que facilita la colonización e infección por *C. difficile*, que provocará síntomas gastrointestinales y la aparición de resistencia antibiótica. Los probióticos podrían reparar o prevenir este desequilibrio.^(11,20,21,22,23,24)

La terapia probiótica junto a la terapia estándar antibiótica evidencia que su utilización acorta la duración inicial de ICD, por lo que se puede suspender los antibióticos antes, y con ello, la posible resistencia antibiótica.⁽²⁵⁾ En la revisión sistemática de *McFarland* y otros⁽²³⁾ observaron que los probióticos redujeron la incidencia de la ICD pediátrica en un 60 %. Las preparaciones probióticas que tienen como base el género *Lactobacillus* redujeron el riesgo de padecer ICD.^(11,26)

La formulación probiótica Biok+ (*L. casei* LBC80R, *L. acidophilus* CL1285 y *L. rhamnosus* CLR2)^(23,27) es segura tanto para adultos como para la edad pediátrica, teniendo un papel preventivo de ICD asociada a la administración antibiótica, puesto que reduce significativamente su incidencia. Se recomienda administrarla al inicio del tratamiento, durante la terapia antibiótica, y continuarse hasta cinco días después, con una dosis de 1×10^{11} UFC/d, teniendo como precaución tomarla con dos horas de diferencia al antibiótico.⁽²⁷⁾

La cepa *L. casei* DN114001 también está recomendada en el caso de adultos para prevenir ICD.⁽²³⁾ Los géneros *Saccharomyces*, *Bifidobacterium* y *Streptococcus*, administrados solos o en combinación, no presentan mayor incidencia de efectos secundarios y reduce el riesgo de ICD en pacientes hospitalizados.⁽²⁶⁾ Respecto a la especie *S. boulardii* se evidenció su eficacia para prevenir ICD en pacientes pediátricos.⁽²³⁾ La administración de esta cepa en dosis de 5×10^9 dos veces/día durante el tratamiento antibiótico en pacientes hospitalizados,

principalmente ancianos, ha mostrado ser estadísticamente significativa en la reducción de la incidencia de ICD.⁽²⁸⁾

De acuerdo a *Sniffen* y otros la cepa *S. boulardii* I-745 reduce significativamente la tasa de recurrencia de ICD, mientras que *LGG* no lo hace.⁽¹⁸⁾ En el caso que exista diarrea asociada a *C. difficile* (DACD), esta se produce por las toxinas que libera este patógeno, y está vinculada al uso previo de antibióticos. Para su prevención los probióticos son seguros y eficaces.⁽²¹⁾ Existen beneficios significativos tras el uso de los géneros: *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* o *Streptococcus* para prevenir la DACD en adultos.⁽¹⁴⁾

El uso de la especie *L. acidophilus* junto a *L. casei* y *S. boluardii* en dosis de 10 a 50 billones UFC/día, junto a la terapia antibiótica en pacientes que no estén inmunocomprometidos, o gravemente debilitados es seguro y eficaz, y reduce, como promedio, un 60 % el riesgo de padecer DACD.^(16,22)

Infeción por *Helicobacter pylori*

La infección por *H. pylori* (IHP) se asocia a muchas enfermedades digestivas, como la gastritis atrófica crónica, úlcera gastroduodenal y cáncer. El estómago contiene principalmente esta bacteria en sus regiones no ácidas. La IHP puede afectar la distribución y densidad de la microbiota en el tracto gastrointestinal, disminuyendo la densidad de *Lactobacillus* en el estómago.⁽²⁹⁾ La resistencia a los antibióticos sigue aumentando debido a la aplicación clínica generalizada y su uso indebido, lo que impide los esfuerzos para erradicar esta bacteria.

La administración de la actual terapia estándar no es del todo efectiva, la tasa de erradicación ha disminuido en los últimos años, lo cual, junto a la interrupción del equilibrio ecológico de la microbiota, da como resultado una serie de efectos gastrointestinales adversos. Los probióticos podrían estabilizar parcialmente o restaurar la microbiota e inhibir el crecimiento de *H. pylori*, aumentando las tasas de erradicación y reduciendo las reacciones adversas, por ello se sugiere como una nueva terapia adjunta a la convencional.^(3,30,31)

Wang y otros⁽³²⁾ observaron que en el grupo que recibió probiótico más la terapia estándar, las tasas de erradicación y eventos adversos fueron del 84,1 % y del 14,4 %, respectivamente, mientras que en el grupo control fue del 70,5 % y del 30,31 %. Se concluyó que tanto la suplementación probiótica administrada, antes, durante y después (por más de 15 días) junto

a la terapia habitual, puede mejorar las tasas de erradicación y reducir la incidencia de los efectos secundarios.^(29,33,34)

La suplementación con cepas del género *Lactobacillus* durante el tratamiento de erradicación de *H. pylori* mejoraría significativamente las tasas de erradicación en adultos y niños, no siendo así para la reducción del total de efectos adversos,^(14,35,36) decreciendo únicamente la incidencia del trastorno del gusto⁽³⁵⁾ y diarrea.⁽³⁶⁾ Para reducir significativamente la incidencia de diarrea, su duración y ayudar a prevenirla, *Hungin* y otros⁽⁸⁾ hablan de una dosis del probiótico de entre 2×10^6 y 2×10^{10} UFC/día. *Fang* y otros⁽³⁶⁾ hallaron que la dosis y duración de la administración de cepas del género *Lactobacillus* fue significativamente mejor cuando eran igual o mayor que 5×10^9 UFC/día por cuatro semanas o más.

De acuerdo a *Sniffen* y otros,⁽¹⁸⁾ las cepas suplementadas junto a la terapia estándar que presentan evidencia para mejorar la tasa de erradicación de *H. pylori*, son las cepas *L. helveticus* R52 junto a *L. rhamnosus* R11 y *L. acidophilus* La5 junto a *B. lactis* Bb12; y para la prevención de los efectos adversos, las cepas *S. boulardii* I745, LGG, *L. helveticus* R52 junto a *L. rhamnosus* R11. La especie *L. casei* en población pediátrica podría ser la mejor a la hora de incrementar las tasas de erradicación.⁽³⁷⁾ En el estudio de *Poonyam* y otros⁽³⁸⁾ se encontró que la administración del régimen cuádruple de bismuto en dosis altas (durante 14 días) junto a *L. reuteri* incrementaba significativamente las tasas de erradicación y reducía los síntomas gastrointestinales adversos (diarrea, vómito, molestia abdominal), ayudando así a finalizar el tratamiento.

En un ensayo clínico de las cepas *L. plantarum* CETC7879 y *Pediococcus acidilactici* CETC7880 no se encontró significación estadística con el grupo que recibió el placebo.⁽³⁹⁾ Asimismo, se ha observado que los metabolitos producidos por los géneros de *Lactobacillus*, ejercen un fuerte efecto antimicrobiano, aumentando potencialmente la inmunidad humoral y celular.⁽²⁹⁾

De acuerdo a varios estudios en adultos y niños, la especie *S. boulardii* administrada en conjunto con el tratamiento estándar mejora significativamente la tasa de erradicación de *H. pylori*, así como sus efectos adversos.^(20,32,40,41,42) Además, podría contribuir a la disminución de la resistencia antibiótica y menor desequilibrio en la MI y de la garganta al administrarlo durante 14 días. Este probiótico puede ser más efectivo junto a la terapia triple que otros

tipos de tratamiento.^(32,41) Las cepas del género *Saccharomyces* para Shi y otros⁽²⁹⁾ es mejor administrarlas en conjunto con otras cepas para que su efecto se potencie.

En el ensayo de *Seddik* y otros,⁽⁴⁰⁾ al administrar la cepa *S. boulardii* CNCMI-745 en conjunto con el tratamiento secuencial por 10 días (250mg dos veces/día), se observó una disminución significativa de la presencia de diarrea y un aumento de la tasa de erradicación de *H. pylori*.

Se podría tener en cuenta el tipo de tratamiento a la hora de elegir el probiótico a administrar. En el caso de *L. acidophilus* podría ser la mejor opción para la terapia triple de siete a 14 días mientras que *S. boulardii* para la terapia triple de 10 días.⁽³²⁾

Inflamación del reservorio ileoanal (Pouchitis)

La cirugía de anastomosis ileoanal con reservorio (IPAA) es la construcción de una bolsa (hecha de un bucle de intestino delgado) para servir como recto. Se realiza en ciertos pacientes con colitis ulcerosa, donde el colon y el recto han sido extirpados.⁽⁴³⁾ La inflamación de esta bolsa es la pouchitis, que puede provocar dolor, diarrea e incluso sangrado.⁽¹⁴⁾ La hay de dos tipos dependiendo del tiempo de duración de los síntomas, pouchitis aguda (menos de cuatro semanas) y crónica (más de cuatro semanas). Los períodos en que se detienen los síntomas se denominan remisión.⁽⁴³⁾

Los antibióticos son el tratamiento base utilizado para esta enfermedad.^(44,45,46) Aunque la etiología de la pouchitis es aún desconocida, algunos estudios han informado de la existencia de una perturbación de la microbiota del reservorio.^(45,46) Existe la teoría que una disbiosis en este reservorio daría como resultado una activación inmunitaria e inflamación de este, y es ahí donde los probióticos podrían ejercer un papel benéfico.^(47,48,49)

En un estudio donde se incluyeron 40 pacientes pos IPAA (19 control y 21 placebo) se observó que en el grupo control se redujo significativamente la gravedad y el número de afectados por pouchitis tras administrarles durante nueve meses una mezcla probiótica (*L. acidophilus*, *Lactobacillus delbrueckii subsp. bulgaricus* y *B. bifidum*), no presentándose efectos adversos.⁽⁵⁰⁾ Un ensayo de 17 pacientes en los que usaron la cepa *Clostridium butyricum* MIYAIRI (nueve cápsulas/día) versus placebo, por 24 meses después del alta hospitalaria tras IPAA, se observó que un 50 % del grupo placebo presentó pouchitis, mientras que del grupo control fue solo el 11%, pero no se encontraron diferencias

significativas.⁽⁴⁸⁾ Los resultados sobre el uso de *LGG* para la pouchitis aguda, no presentó suficiente evidencia que apoye su recomendación.^(43,44,46)

En el metaanálisis de *Nguyen* y otros.⁽⁴³⁾ tras el análisis agrupado de dos estudios, se determinó que se mantuvieron en remisión de la pouchitis crónica (entre nueve y 12 meses) el 3 % de los participantes del grupo placebo *versus* el 85 % del grupo de estudio tras administración de la Formulación De Simone (*L. plantarum* DSM24730, *L. paracasei* DSM24733, *L. delbrueckii* subsp. *bulgaricus* DSM24734, *L. acidophilus* DSM 24735, *B. breve* DSM24732, *B. longum* DSM24736, *B. infantis* DSM24737, *S. thermophilus* DSM24731). Pero los autores declararon que el grado de evidencia de estos dos estudios es de baja a muy baja calidad por la escasez de datos presentados.^(43,14)

Para la prevención de la pouchitis, de acuerdo a las Directrices de consenso de la Sociedad Británica de Gastroenterología sobre el manejo de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal en adultos (en inglés British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of Inflammatory Bowel Disease in adults), la terapia probiótica podría ser recomendada.⁽⁴⁶⁾ Sin embargo, de acuerdo a un metaanálisis de Cochrane, tanto la Formulación De Simone como el *B. longum* BB-536, presentan evidencia de baja calidad para su recomendación, debido a la gran escasez de datos.⁽⁴³⁾

La recomendación de ciertos tipos de probióticos en la DAA, ICD e IHP presentan suficiente evidencia para ser prescritos y se sugiere empezar su uso junto a la terapia antibiótica y alargarla por varios días más, aunque la antibioterapia haya finalizado. En el caso de DAA las investigaciones evidencian^(14,15,16,17,18,19) que los probióticos pueden ayudar a reducir la intensidad y duración de la diarrea, al evitar y restaurar una disbiosis de la MI.

El uso de antibióticos en la ICD puede posibilitar que este patógeno colonice con mayor facilidad al provocar una alteración en la MI y los probióticos, al igual que en la DAA, pueden reparar o prevenir dicha alteración, permitiendo además cesar los antibióticos antes evitando resistencia a este medicamento. Para la erradicación de *H. pylori*, los probióticos podrían aumentar dichas tasas y reducir los efectos adversos, al reparar la microbiota e impedir el crecimiento de esta bacteria.

Algunos estudios manifiestan que, dependiendo del tratamiento seleccionado, se debería elegir el probiótico más idóneo, pero ninguno llega a conclusiones firmes al respecto. En el caso de la pouchitis (aguda, crónica o remisión), su etiología es desconocida hasta la

actualidad, y los estudios de suplementación probiótica son de baja calidad, por ello no existe evidencia suficiente para recomendarla.

En la tabla se ha recogido toda la evidencia científica revisada y se dan unas recomendaciones para la mejor indicación probiótica como coadyuvante a la antibioterapia. Cabe destacar que todos los estudios revisados difieren entre ellos en relación a las cepas usadas, así como su dosis y duración, no existiendo uniformidad en toda la información detallada, generando inconvenientes a la hora de especificar qué cepas son las mejores, y pudiendo únicamente, en la mayoría de casos, llegar a recomendaciones de géneros o especies probióticas.

Los efectos adversos descritos del tipo graves son muy escasos, parecen ser seguros y proporcionar un beneficio frente a no usarlo o el placebo. Aunque existe gran cantidad de publicaciones sobre los probióticos en estas enfermedades del entorno gastrointestinal, aún se requieren ensayos bien diseñados, con muestras mayores y que de alguna manera, a futuro, se pueda generar un consenso de las cepas, duración y dosis del tratamiento que evite generar confusión al momento de decidirse por uno u otro.

Tabla - Probióticos que presentan evidencia científica de acuerdo a la enfermedad del entorno gastrointestinal, y su duración recomendable.

Enfermedad del entorno gastrointestinal	Probiótico con evidencia científica	Duración recomendable	Referencias
Diarrea asociada a antibióticos (DAA)	- Especie: <i>S. boulardii</i> - Formulaciones basadas en el género <i>Lactobacillus</i> - Especie: <i>L. rhamnosus</i>	Junto a terapia antibiótica. Se puede continuar hasta siete días más.	(8,9,10,11,12,13,14,15,16,17,18,19)
Infección por <i>Clostridium difficile</i> (ICD); Diarrea asociada a <i>Clostridium difficile</i> (DACD)	- Género <i>Saccharomyces</i> - Formulaciones basadas en el género <i>Lactobacillus</i> - Especie: <i>L. reuteri</i> - Género <i>Streptococcus</i> - Género <i>Bifidobacterium</i> - Especie: <i>L. acidophilus</i> + <i>L. casei</i>	Junto a terapia antibiótica. Se puede continuar hasta cinco días más.	(11,14,16,18,20,21,22,23,24,25,26,27,28)
Infección por <i>Helicobacter pylori</i> (IHP)	- Género <i>Lactobacillus</i> - Especie: <i>S. boulardii</i>	Junto a terapia antibiótica. Se puede continuar hasta cuatro semanas o más.	(8,14,18,20,29,30,31,32,33,34,35,36,37,38,39,40,41,42)
Pouchitis	- Ninguno hasta la actualidad	---	(14,43,44,45,46,47,48,49,50)

Conclusiones

Ciertos probióticos presentan evidencia para ser recomendados en el caso de DAA, ICD y para erradicar *H. pylori*, pero no en la pouchitis. Siempre debe ser un profesional cualificado quién decida si suplementar con un probiótico o no. Se requiere mayor cantidad de estudios con correctos diseños metodológicos y en muestras mayores, que tengan en cuenta la edad, estado actual del paciente, dosis, duración y la formulación de terapias personalizadas, ya que cada individuo tiene una microbiota única, pudiendo ser el impacto de los antibióticos en su composición y estabilidad diferente.

Referencias bibliográficas

1. Salvo-Romero Eloísa, Alonso-Cotner Carmen, Pardo-Camacho Cristina, Casado-Bedmar Maite, Vicario María. The intestinal barrier function and its involvement in digestive disease. Rev. esp. enferm. dig. 2015;107(11):686-96. DOI: [10.17235/reed.2015.3846/2015](https://doi.org/10.17235/reed.2015.3846/2015)
2. Sanz Y, De Palma G. Gut microbiota and probiotics in modulation of epithelium and gut-associated lymphoid tissue function. Int Rev Immunol. 2009;28(6):397-413. DOI: [10.3109/08830180903215613](https://doi.org/10.3109/08830180903215613)
3. Castañeda Guillot C. Microbiota intestinal, probióticos y prebióticos. Enferm Inv. 2017;2(4):156-60. DOI: [10.29033/ei.v2n4.2017.07](https://doi.org/10.29033/ei.v2n4.2017.07)
4. Etxeberria U, Milagro FI, González-Navarro CJ, Martínez JA. Papel en la obesidad de la microbiota intestinal. Anales de la Real Academia Nacional de Farmacia. 2016 [acceso 15/02/2020];82:234-59. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=6658290>
5. Halloran K, Underwood MA. Probiotic mechanisms of action. Early Hum Dev. 2019;135:58-65. DOI: [10.1016/j.earlhumdev.2019.05.010](https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2019.05.010)
6. Ferrer M, Méndez-García C, Rojo D, Barbas C, Moya A. Antibiotic use and microbiome function. Biochem Pharmacol. 2017;134:114-26. DOI: [10.1016/j.bcp.2016.09.007](https://doi.org/10.1016/j.bcp.2016.09.007)
7. Álvarez Calatayud G, Marcos A, Margolles A. Probióticos, prebióticos y salud: Evidencia Científica. Ergon; 2016 [acceso 20/03/2020]. Disponible en: https://ergon.es/wp-content/uploads/2016/07/ergon_primeras_Manual_SEPyP.pdf

8. Hungin APS, Mitchell CR, Whorwell P, Mulligan C, Cole O, Agréus L, *et al.* Systematic review: probiotics in the management of lower gastrointestinal symptoms - an updated evidence-based international consensus. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018;47(8):1054-70. DOI: [10.1111/apt.14539](https://doi.org/10.1111/apt.14539)
9. Jafarnejad S, Shab-Bidar S, Speakman JR, Parastui K, Daneshi-Maskooni M, Djafarian K. Probiotics Reduce the Risk of Antibiotic-Associated Diarrhea in Adults (18-64 Years) but Not the Elderly (> 65 Years): A Meta-Analysis. *Nutr Clin Pract.* 2016;31(4):502-13. DOI: [10.1177/0884533616639399](https://doi.org/10.1177/0884533616639399)
10. García Trallero O, Herrera Serrano L, Bibián Inglés M, Roche Vallés D, Rodríguez AM. Effect of the administration of a probiotic with a combination of *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* strains on antibiotic-associated diarrhea. *Rev Esp Quimioter.* 2019 [acceso 17/02/2020];32(3):268-72. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6609938/>
11. Pattani R, Palda VA, Hwang SW, Shah PS. Probiotics for the prevention of antibiotic-associated diarrhea and *Clostridium difficile* infection among hospitalized patients: systematic review and meta-analysis. *Open Med.* 2013 [acceso 20/03/2020];7(2):e56-67. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3863752/>
12. Szajewska H, Kołodziej M. Systematic review with meta-analysis: *Lactobacillus rhamnosus GG* in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea in children and adults. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015;42(10):1149-57. DOI: [10.1111/apt.13404](https://doi.org/10.1111/apt.13404)
13. Szajewska H, Kołodziej M. Systematic review with meta-analysis: *Saccharomyces boulardii* in the prevention of antibiotic-associated diarrhea. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015;42(7):793-801. DOI: [10.1111/apt.13344](https://doi.org/10.1111/apt.13344)
14. Koretz RL. Probiotics in Gastroenterology: How Pro Is the Evidence in Adults?. *Am J Gastroenterol.* 2018;113(8):1125-36. DOI: [10.1038/s41395-018-0138-0](https://doi.org/10.1038/s41395-018-0138-0)
15. Mantegazza C, Molinari P, D'Auria E, Sonnino M, Morelli L, Zuccotti GV. Probiotics and antibiotic-associated diarrhea in children: A review and new evidence on *Lactobacillus rhamnosus GG* during and after antibiotic treatment. *Pharmacol Res.* 2018;128:63-72. DOI: [10.1016/j.phrs.2017.08.001](https://doi.org/10.1016/j.phrs.2017.08.001)

16. Xu H-B, Jiang R-H, Sheng H-B. Meta-analysis of the effects of *Bifidobacterium* preparations for the prevention and treatment of pediatric antibiotic-associated diarrhea in China. *Complement Ther Med*. 2017;33:105-13. DOI: [10.1016/j.ctim.2017.07.001](https://doi.org/10.1016/j.ctim.2017.07.001)
17. Agamennone V, Krul CAM, Rijkers G, Kort R. A practical guide for probiotics applied to the case of antibiotic-associated diarrhea in The Netherlands. *BMC Gastroenterol*. 2018;18(1):103. DOI: [10.1186/s12876-018-0831-x](https://doi.org/10.1186/s12876-018-0831-x)
18. Sniffen JC, McFarland LV, Evans CT, Goldstein EJC. Choosing an appropriate probiotic product for your patient: An evidence-based practical guide. *PLoS One*. 2018;13(12):e0209205. DOI: [10.1371/journal.pone.0209205](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0209205)
19. Guarino A, Ashkenazi S, Gendrel D, Lo Vecchio A, Shamir R, Szajewska H. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/European Society for Pediatric Infectious Diseases evidence-based guidelines for the management of acute gastroenteritis in children in Europe: update 2014. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014;59(1):132-52. DOI: [10.1097/MPG.0000000000000375](https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000000375)
20. Rodríguez-Varón A, Muñoz OM, Pulido-Arenas J, Amado SB, Tobón-Trujillo M. Diarrea asociada a antibióticos: características clínicas y presencia de *Clostridium difficile*. *Rev Gastroenterol Mex*. 2017;82(2):129-33. DOI: [10.1016/j.rgmex.2016.10.003](https://doi.org/10.1016/j.rgmex.2016.10.003)
21. Goldenberg JZ, Ma SS, Saxton JD, Martzen MR, Vandvik PO, Thorlund K, *et al*. Probiotics for the prevention of *Clostridium difficile*-associated diarrhea in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(5):CD006095. DOI: [10.1002/14651858.CD006095.pub3](https://doi.org/10.1002/14651858.CD006095.pub3)
22. Goldenberg JZ, Yap C, Lytvyn L, Lo CK-F, Beardsley J, Mertz D, *et al*. Probiotics for the prevention of *Clostridium difficile*-associated diarrhea in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;12(12):CD006095. DOI: [10.1002/14651858.CD006095.pub4](https://doi.org/10.1002/14651858.CD006095.pub4)
23. McFarland LV, Ozen M, Dinleyici EC, Goh S. Comparison of pediatric and adult antibiotic-associated diarrhea and *Clostridium difficile* infections. *World J Gastroenterol*. 2016; 22(11):3078-104. DOI: [10.3748/wjg.v22.i11.3078](https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i11.3078)
24. Wilkins T, Sequoia J. Probiotics for Gastrointestinal Conditions: A Summary of the Evidence. *Am Fam Physician*. 2017 [acceso 08/02/2020];96(3):170-8. Disponible en: <https://www.aafp.org/afp/2017/0801/p170.html>

25. Barker AK, Duster M, Valentine S, Hess T, Archbald-Pannone L, Guerrant R, et al. A randomized controlled trial of probiotics for *Clostridium difficile* infection in adults (PICO). J Antimicrob Chemother. 2017;72(11):3177-80. DOI: [10.1093/jac/dkx254](https://doi.org/10.1093/jac/dkx254)
26. Shen NT, Maw A, Tmanova LL, Pino A, Ancy K, Crawford CV, et al. Timely Use of Probiotics in Hospitalized Adults Prevents *Clostridium difficile* Infection: A Systematic Review With Meta-Regression Analysis. Gastroenterology. 2017;152(8):1889-1900.e9. DOI: [10.1053/j.gastro.2017.02.003](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.02.003)
27. McFarland LV, Ship N, Auclair J, Millette M. Primary prevention of *Clostridium difficile* infections with a specific probiotic combining *Lactobacillus acidophilus*, *L. casei*, and *L. rhamnosus* strains: assessing the evidence. J Hosp Infect. 2018;99(4):443-52. DOI: [10.1016/j.jhin.2018.04.017](https://doi.org/10.1016/j.jhin.2018.04.017)
28. Carstensen JW, Chehri M, Schønning K, Rasmussen SC, Anhøj J, Godtfredsen NS, et al. Use of prophylactic *Saccharomyces boulardii* to prevent *Clostridium difficile* infection in hospitalized patients: a controlled prospective intervention study. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2018;37(8):1431-9. DOI: [10.1007/s10096-018-3267-x](https://doi.org/10.1007/s10096-018-3267-x)
29. Shi X, Zhang J, Mo L, Shi J, Qin M, Huang X. Efficacy and safety of probiotics in eradicating *Helicobacter pylori*: A network meta-analysis. Medicine (Baltimore). 2019;98(15):e15180. DOI: [10.1097/MD.00000000000015180](https://doi.org/10.1097/MD.00000000000015180)
30. Chen L, Xu W, Lee A, He J, Huang B, Zheng W, et al. The impact of *Helicobacter pylori* infection, eradication therapy and probiotic supplementation on gut microenvironment homeostasis: An open-label, randomized clinical trial. EBioMedicine. 2018; 35:87-96. DOI: [10.1016/j.ebiom.2018.08.028](https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2018.08.028)
31. Pourmasoumi M, Najafgholizadeh A, Hadi A, Mansour-Ghanaei F, Joukar F. The effect of synbiotic in improving *Helicobacter pylori* eradication: A systematic review and meta-analysis. Complement. Ther. Med. 2019;43:36-43. DOI: [10.1016/j.ctim.2019.01.005](https://doi.org/10.1016/j.ctim.2019.01.005)
32. Wang F, Feng J, Chen P, Liu X, Ma M, Zhou R, et al. Probiotics in *Helicobacter pylori* eradication therapy: Systematic review and network meta-analysis. Clin Res Hepatol Gastroenterol. 2017 Sep;41(4):466-475. DOI: [10.1016/j.clinre.2017.04.004](https://doi.org/10.1016/j.clinre.2017.04.004)
33. Li BZ, Threapleton DE, Wang JY, Xu JM, Yuan JQ, Zhang Chao, et al. Comparative effectiveness and tolerance of treatments for *Helicobacter pylori*: systematic review and network meta-analysis. BMJ 2015; 351:h4052. DOI: [10.1136/bmj.h4052](https://doi.org/10.1136/bmj.h4052)

34. Zhang MM, Qian W, Qin YY, He J, Zhou YH. Probiotics in *Helicobacter pylori* eradication therapy: A systematic review and meta-analysis. World J Gastroenterol. 2015;21(14): 4345-57. DOI: [10.3748/wjg.v21.i14.4345](https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i14.4345)
35. Yu M, Zhang R, Ni P, Chen S, Duan G. Efficacy of *Lactobacillus*-supplemented triple therapy for *H. pylori* eradication: A meta-analysis of randomized controlled trials. PLoS One. 2019;14(10):e0223309. DOI: [10.1371/journal.pone.0223309](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0223309)
36. Fang H-R, Zhang G-Q, Cheng J-Y, Li Z-Y. Efficacy of *Lactobacillus*-supplemented triple therapy for *Helicobacter pylori* infection in children: a meta-analysis of randomized controlled trials. Eur J Pediatr. 2019;178(1):7-16. DOI: [10.1007/s00431-018-3282-z](https://doi.org/10.1007/s00431-018-3282-z)
37. Feng P, Ye Z, Kakade A, Virk AK, Li X, Liu P. A Review on Gut Remediation of Selected Environmental Contaminants: Possible Roles of Probiotics and Gut Microbiota. Nutrients. 2018;11(1):22. DOI: [10.3390/nu11010022](https://doi.org/10.3390/nu11010022)
38. Poonyam P, Chotivitayatarakorn P, Vilaichone R-K. High Effective of 14-Day High-Dose PPI- Bismuth-Containing Quadruple Therapy with Probiotics Supplement for *Helicobacter Pylori* Eradication: A Double Blinded-Randomized Placebo-Controlled Study. Asian Pac J Cancer Prev. 2019;20(9):2859-64. DOI: [10.31557/APJCP.2019.20.9.2859](https://doi.org/10.31557/APJCP.2019.20.9.2859)
39. McNicholl AG, Molina-Infante J, Lucendo AJ, Calleja JL, Pérez-Aisa Á, Modolell I, *et al.* Probiotic supplementation with *Lactobacillus plantarum* and *Pediococcus acidilactici* for *Helicobacter pylori* therapy: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Helicobacter. 2018;23(5):e12529. DOI: [10.1111/hel.12529](https://doi.org/10.1111/hel.12529)
40. Seddik H, Boutallaka H, Elkoti I, Nejari F, Berraida R, Berrag S, *et al.* *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 plus sequential therapy for *Helicobacter pylori* infections: a randomized, open-label trial. Eur J Clin Pharmacol. 2019;75(5):639-45. DOI: [10.1007/s00228-019-02625-0](https://doi.org/10.1007/s00228-019-02625-0)
41. Zhou B-G, Chen L-X, Li B, Wan L-Y, Ai Y-W. *Saccharomyces boulardii* as an adjuvant therapy for *Helicobacter pylori* eradication: A systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis. Helicobacter. 2019;24(5):e12651. DOI: [10.1111/hel.12651](https://doi.org/10.1111/hel.12651)
42. Szajewska H, Horvath A, Kołodziej M. Systematic review with meta-analysis: *Saccharomyces boulardii* supplementation and eradication of *Helicobacter pylori* infection. Aliment Pharmacol Ther. 2015;41(12):1237-45. DOI: [10.1111/apt.13214](https://doi.org/10.1111/apt.13214)

43. Nguyen N, Zhang B, Holubar SD, Pardi DS, Singh S. Treatment and prevention of pouchitis after ileal pouch-anal anastomosis for chronic ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;11(11):CD001176. DOI: [10.1002/14651858.CD001176.pub4](https://doi.org/10.1002/14651858.CD001176.pub4)
44. Singh S, Stroud AM, Holubar SD, Sandborn WJ, Pardi DS. Treatment and prevention of pouchitis after ileal pouch-anal anastomosis for chronic ulcerative colitis. 2015;(11):CD001176. DOI: [10.1002/14651858.CD001176.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD001176.pub2)
45. Assche G van, Dignass A, Bokemeyer B, Danese S, Gionchetti P, Moser G, *et al*. Segundo consenso europeo basado en evidencia sobre el diagnóstico y tratamiento de la colitis ulcerosa crónica idiopática. Parte 3: situaciones especiales (versión española). *Rev. Gastroenterol. Méx*. 2015;80(1):74-106. DOI: [10.1016/j.rgmx.2014.10.008](https://doi.org/10.1016/j.rgmx.2014.10.008)
46. Lamb CA, Kennedy NA, Raine T, Hendy PA, Smith PJ, Limdi JK, *et al*. British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut*; 2019; 68(Suppl 3):s1–106. DOI: [10.1136/gutjnl-2019-318484](https://doi.org/10.1136/gutjnl-2019-318484)
47. Bengtsson J, Adlerberth I, Östblom A, Saksena P, Öresland T, Börjesson L. Effect of probiotics (*Lactobacillus plantarum* 299 plus *Bifidobacterium* Cure21) in patients with poor ileal pouch function: a randomised controlled trial. *Scand J Gastroenterol*. 2016;51(9):1087–92. DOI: [10.3109/00365521.2016.1161067](https://doi.org/10.3109/00365521.2016.1161067)
48. Yasueda A, Mizushima T, Nezu R, Sumi R, Tanaka M, Nishimura J, *et al*. The effect of *Clostridium butyricum* MIYAIRI on the prevention of pouchitis and alteration of the microbiota profile in patients with ulcerative colitis. *Surg Today*. 2016;46(8):939-49. DOI: [10.1007/s00595-015-1261-9](https://doi.org/10.1007/s00595-015-1261-9)
49. Abraham B, Quigley EMM. Antibiotics and probiotics in inflammatory bowel disease: when to use them?. *Frontline Gastroenterol*. 2020;11(1):62-9. DOI: [10.1136/flgastro-2018-101057](https://doi.org/10.1136/flgastro-2018-101057)
50. Tomasz B, Zoran S, Jarosław W, Ryszard M, Marcin G, Robert B. Long-term use of probiotics *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* has a prophylactic effect on the occurrence and severity of pouchitis: a randomized prospective study. *Biomed Res Int*. 2014;2014:208064. DOI: [10.1155/2014/208064](https://doi.org/10.1155/2014/208064)

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.