



**Biblioteca
Cochrane**

Base de Datos **Cochrane** de Revisiones Sistemáticas

Probióticos para la prevención de la diarrea asociada al *Clostridium difficile* en adultos y niños (Revisión)

Goldenberg JZ, Yap C, Lytvyn L, Lo CKF, Beardsley J, Mertz D, Johnston BC

Goldenberg JZ, Yap C, Lytvyn L, Lo CKF, Beardsley J, Mertz D, Johnston BC.
Probiotics for the prevention of *Clostridium difficile*-associated diarrhea in adults and children
(Probióticos para la prevención de la diarrea asociada al *Clostridium difficile* en adultos y niños).
Cochrane Database of Systematic Reviews 2017, Issue 12. Art. No.: CD006095.
DOI: [10.1002/14651858.CD006095.pub4](https://doi.org/10.1002/14651858.CD006095.pub4).

www.cochranelibrary.com/es

[Revisión de intervención]

Probióticos para la prevención de la diarrea asociada al *Clostridium difficile* en adultos y niños

Joshua Z Goldenberg^{1,2}, Christina Yap³, Lyubov Lytvyn⁴, Calvin Ka-Fung Lo⁵, Jennifer Beardsley⁶, Dominik Mertz⁷, Bradley C Johnston⁸

¹Bastyr University Research Institute, Kenmore, WA, USA. ²Australian Research Center in Complementary and Integrative Medicine, University of Technology Sydney, Ultimo, Australia. ³Bastyr University, San Diego, CA, USA. ⁴Department of Clinical Epidemiology and Biostatistics, McMaster University, Hamilton, Canada. ⁵Faculty of Medicine, The University of British Columbia, Vancouver, Canada. ⁶Bastyr University, Kenmore, WA, USA. ⁷Division of Infectious Diseases, Department of Medicine, McMaster University, Hamilton, Canada. ⁸Department of Community Health and Epidemiology, Dalhousie University, Halifax, Canada

Contacto: Bradley C Johnston, Department of Community Health and Epidemiology, Dalhousie University, 5790 University Avenue, Halifax, NS, B3H 1V7, Canada. bjohnston@dal.ca.

Grupo Editorial: Grupo Cochrane de EII.

Estado y fecha de publicación: Nueva búsqueda de estudios y actualización de contenidos (con cambios en las conclusiones), publicada en el número 12, 2017.

Referencia: Goldenberg JZ, Yap C, Lytvyn L, Lo CKF, Beardsley J, Mertz D, Johnston BC. Probiotics for the prevention of *Clostridium difficile*-associated diarrhea in adults and children (Probióticos para la prevención de la diarrea asociada al *Clostridium difficile* en adultos y niños). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, Issue 12. Art. No.: CD006095. DOI: [10.1002/14651858.CD006095.pub4](https://doi.org/10.1002/14651858.CD006095.pub4).

Copyright © 2017 The Cochrane Collaboration. Publicada por John Wiley & Sons, Ltd.

RESUMEN

Antecedentes

Los antibióticos pueden alterar la microbiota gastrointestinal y provocar una reducción en la resistencia a agentes patógenos como *Clostridium difficile* (*C. difficile*). Los probióticos son preparaciones con microbios vivos que, cuando se administran en cantidades adecuadas, pueden proporcionar un efecto beneficioso en la salud del huésped y son una posible estrategia de prevención para el *C. difficile*. Las guías de práctica clínica recientes no recomiendan la profilaxis con probióticos, incluso a pesar de que los probióticos tienen la evidencia de calidad más alta entre los tratamientos profilácticos citados.

Objetivos

Evaluar la eficacia y la seguridad de los probióticos para prevenir la diarrea asociada a *C. difficile* (DACD) en pacientes adultos y niños.

Métodos de búsqueda

Se realizaron búsquedas en PubMed, EMBASE, CENTRAL y en el registro especializado del Grupo Cochrane de Enfermedad Inflamatoria Intestinal y Trastornos Funcionales del Intestino (Cochrane Inflammatory Bowel Disease and Functional Bowel Disorders Group, IBD/FBD Group) desde su inicio hasta el 21 de marzo de 2017. Además, se realizó una extensa búsqueda de literatura gris.

Criterios de selección

Se consideró la inclusión de ensayos controlados aleatorios (placebo, profilaxis alternativa o control con ningún tratamiento) que investigaran los probióticos (cualquier cepa, cualquier dosis) para la prevención de la DACD, o la infección por *C. difficile*.

Obtención y análisis de los datos

Dos autores de la revisión (de forma independiente y por duplicado) extrajeron los datos y evaluaron el riesgo de sesgo. El resultado primario fue la incidencia de DACD. Los resultados secundarios fueron: la infección por *C. difficile* en materia fecal, los eventos adversos, la diarrea asociada a los antibióticos (DAA) y la duración de la estancia hospitalaria. Los resultados dicotómicos (p.ej., incidencia de DACD) se agruparon mediante el uso de un modelo de efectos aleatorios para calcular el cociente de riesgos (CR) y el intervalo de confianza del 95% (IC del 95%) correspondiente. Cuando fue apropiado se calculó el número necesario a tratar para un resultado beneficioso

adicional (NNTB). Los resultados continuos (p.ej., duración de la estancia hospitalaria) se agruparon mediante el uso de un modelo de efectos aleatorios para calcular la diferencia de medias y el IC del 95% correspondiente. Se realizaron análisis de sensibilidad para explorar el impacto de los datos faltantes sobre los resultados de eficacia y seguridad. Para los análisis de sensibilidad, se asumió que la tasa de eventos en los participantes del grupo control que presentaban datos faltantes era la misma que la tasa de eventos de los participantes del grupo control en los que el seguimiento se había realizado de forma exitosa. Para el grupo de probióticos, se calcularon los efectos mediante el uso de las siguientes razones hipotéticas de las tasas de eventos en los pacientes que presentaron datos faltantes en comparación con los pacientes en los que se realizó el seguimiento de forma exitosa: 1,5:1; 2:1; 3:1; y 5:1. Para estudiar las posibles explicaciones de la heterogeneidad, se realizaron a priori análisis de subgrupos de las especies de probióticos, las dosis, la población adulta versus pediátrica y el riesgo de sesgo, así como un análisis de subgrupos post hoc del riesgo inicial de DACD (bajo 0% al 2%; moderado 3% al 5%; alto > 5%). La calidad general de la evidencia que apoyaba cada resultado se evaluó de forma independiente mediante los criterios GRADE.

Resultados principales

Treinta y nueve estudios (9955 participantes) cumplieron los requisitos de elegibilidad para la revisión. En general, 27 estudios se consideraron con riesgo alto o incierto de sesgo. El análisis de los casos completos (es decir, los participantes que finalizaron el estudio) de los ensayos que investigaron la DACD (31 ensayos, 8672 participantes) indica que los probióticos reducen de forma significativa este riesgo en el 60%. La incidencia de DACD fue del 1,5% (70/4525) en el grupo de probióticos en comparación con el 4,0% (164/4147) en el grupo control placebo o ningún tratamiento (CR 0,40; IC del 95%: 0,30 a 0,52; GRADE = moderado). Veintidós de 31 ensayos tuvieron datos faltantes de la DACD que variaron del 2% al 45%. Los resultados de los casos completos de DACD resultaron consistentes para los análisis de sensibilidad de presuposiciones creíbles y menos creíbles con respecto a los datos faltantes de los resultados, y los resultados fueron similares cuando se consideraron los subgrupos de ensayos en pacientes adultos versus niños, pacientes hospitalizados versus pacientes ambulatorios, diferentes especies de probióticos, dosis mayores versus inferiores de probióticos, o estudios con alto versus bajo riesgo de sesgo. Sin embargo, en un análisis post hoc se observó un efecto de subgrupos con respecto al riesgo inicial de desarrollar DACD. Los ensayos con un riesgo inicial de DACD del 0% al 2% y del 3% al 5% no mostraron diferencias en el riesgo, pero los ensayos que reclutaron a participantes con un riesgo inicial > 5% de desarrollar DACD demostraron una reducción grande en el riesgo del 70% (interacción el valor de $p = 0,01$). Entre los estudios con un riesgo inicial > 5%, la incidencia de DACD en el grupo de probióticos fue del 3,1% (43/1370) en comparación con el 11,6% (126/1084) en el grupo control (13 ensayos, 2454 participantes; CR 0,30; IC del 95%: 0,21 a 0,42; GRADE = moderado). Con respecto a la detección de *C. difficile* en las heces, los resultados agrupados de los casos completos de 15 ensayos (1214 participantes) no mostraron una reducción en las tasas de infección. La infección por *C. difficile* fue del 15,5% (98/633) en el grupo de probióticos en comparación con el 17,0% (99/581) en el grupo control placebo o ningún tratamiento (CR 0,86; IC del 95%: 0,67 a 1,10; GRADE = moderado). Los eventos adversos se evaluaron en 32 estudios (8305 participantes) y los análisis agrupados de los casos completos indican que los probióticos reducen el riesgo de eventos adversos en el 17% (CR 0,83; IC del 95%: 0,71 a 0,97; GRADE = muy bajo). En los grupos de tratamiento y control los eventos adversos más frecuentes incluyeron dolor abdominal, náuseas, fiebre, heces blandas, flatulencias y trastorno del gusto.

Conclusiones de los autores

Según esta revisión sistemática y metanálisis de 31 ensayos controlados aleatorios con 8672 pacientes, evidencia de confiabilidad moderada indica que los probióticos son efectivos para prevenir la DACD (NNTB = 42 pacientes; IC del 95%: 32 a 58). Los análisis de subgrupos post hoc para explorar la heterogeneidad indicaron que los probióticos son efectivos en los ensayos con un riesgo inicial de DACD > 5% (NNTB = 12; evidencia de confiabilidad moderada), pero no en los ensayos con un riesgo inicial \leq 5% (evidencia de confiabilidad baja a moderada). Aunque se informaron efectos adversos en 32 ensayos incluidos, hubo más eventos adversos entre los pacientes de los grupos control. El uso a corto plazo de probióticos parece ser seguro y efectivo cuando se administran junto con antibióticos en pacientes que no están gravemente debilitados ni inmunocomprometidos. A pesar de la necesidad de estudios de investigación adicionales, a los pacientes hospitalizados, en particular los que presentan alto riesgo de DACD, se les deben informar acerca de los posibles efectos beneficiosos y perjudiciales de los probióticos.

RESUMEN EN TÉRMINOS SENCILLOS

Administración de probióticos para la prevención de la diarrea por *Clostridium difficile* asociada con el uso de antibióticos

¿Qué es la diarrea asociada al *Clostridium difficile*?

Los antibióticos se encuentran entre los fármacos más prescritos en todo el mundo. El tratamiento con antibióticos puede alterar el equilibrio de los microorganismos que habitan normalmente en los intestinos. Lo anterior puede provocar una diversidad de síntomas, en particular, diarrea. El *Clostridium difficile* (*C. difficile*) es un microorganismo particularmente peligroso que puede colonizar los intestinos cuando se ha alterado el equilibrio normal. Las enfermedades relacionadas con el *Clostridium difficile* varían desde la infección asintomática, la diarrea, la colitis y la colitis pseudomembranosa hasta el megacolon tóxico y la muerte. El coste del tratamiento es elevado y la carga económica en el sistema médico es considerable.

¿Qué son los probióticos?

Los probióticos son microorganismos vivos (bacterias o levaduras) que se considera que mejoran el equilibrio entre los microorganismos que se encuentran en los intestinos y contrarrestan los posibles trastornos en la estabilidad microbiana del intestino asociados con el uso de los antibióticos, a la vez que reducen el riesgo de colonización por bacterias patógenas. Los probióticos se pueden encontrar en suplementos alimentarios o yogures y cada vez están más disponibles como cápsulas que se venden en tiendas de alimentos saludables y supermercados. Al considerarlos "alimentos funcionales" o "bacterias buenas", se ha indicado que los probióticos son un medio de prevenir y tratar la diarrea asociada al *C. difficile* (DACD).

¿Qué examinaron los investigadores?

Los investigadores estudiaron si los probióticos previenen la DACD en pacientes adultos y niños que reciben antibioticoterapia y si los probióticos provocan efectos perjudiciales (efectos secundarios). Los investigadores buscaron extensamente en la literatura médica hasta el 21 de marzo 2017.

¿Qué encontraron los investigadores?

Esta revisión incluye 39 ensayos aleatorios con un total de 9955 participantes. Treinta y un estudios (8672 participantes) evaluaron la efectividad de los probióticos para prevenir la DACD entre pacientes que tomaban antibióticos. Los resultados indican que cuando los probióticos se administran con antibióticos el riesgo de desarrollar DACD se reduce en el 60% como promedio. Entre los ensayos que reclutaron participantes con alto riesgo de desarrollar DACD (> 5%), la posibilidad de un efecto beneficioso de los probióticos es más pronunciada, con una reducción del riesgo del 70% como promedio. Los efectos secundarios se evaluaron en 32 estudios (8305 participantes) y los resultados indican que la administración de probióticos no aumenta el riesgo de desarrollar efectos secundarios. Los efectos secundarios más frecuentes informados en estos estudios incluyen dolor abdominal, náuseas, fiebre, heces blandas, flatulencias y trastorno del gusto. El uso a corto plazo de probióticos parece ser seguro y efectivo cuando se administran junto con antibióticos en pacientes que no están gravemente debilitados ni inmunocomprometidos. A pesar de la necesidad de estudios de investigación adicionales, a los pacientes hospitalizados, en particular los que presentan alto riesgo de DACD, se les deben informar acerca de los posibles efectos beneficiosos y perjudiciales de los probióticos.