

PROBIÓTICOS PARA LA PREVENCIÓN DE LA DIARREA ASOCIADA AL *Clostridium difficile* EN ADULTOS Y NIÑOS

JOHN WILEY & SONS.

Cómo citar la revisión: Probióticos para la prevención de la diarrea asociada al *Clostridium difficile* en adultos y niños (Revision Cochrane traducida). Cochrane Database of Systematic Reviews 2013 Issue 5. Art. No.: CD006095. DOI: 10.1002/14651858.CD006095
Usado con permiso de John Wiley & Sons, Ltd. © John Wiley & Sons, Ltd.

RESUMEN

Antecedentes

Los antibióticos son ampliamente prescritos; sin embargo pueden causar trastornos en la flora gastrointestinal que pueden dar lugar a una reducción en la resistencia a los agentes patógenos como el *Clostridium difficile* (*C. difficile*). Los probióticos son microorganismos vivos y se cree que equilibran la flora gastrointestinal.

Objetivos

Los objetivos primarios fueron evaluar la eficacia y la seguridad de los probióticos en cuanto a la prevención de la diarrea asociada al *Clostridium difficile* (DACP) o la infección por *C. difficile* en adultos y niños.

Métodos de búsqueda

El 21 febrero 2013, se hicieron búsquedas en PubMed (1966-2013), EMBASE (1966-2013), Registro Cochrane Central de Ensayos Controlados (Cochrane Central Register of Controlled Trials) (*The Cochrane Library* 2013, número 1), CINAHL (1982-2013), AMED (1985-2013) y en ISI Web of Science. Además, se realizó una búsqueda extensiva de la literatura gris, incluido el contacto con representantes de las industrias.

Criterios de selección

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

Obtención y análisis de los datos

Dos autores de forma independiente y por duplicado extrajeron los datos y evaluaron el riesgo de sesgo mediante el uso de formularios de extracción de datos elaborados previamente y puestos a prueba. Cualquier desacuerdo se resolvió mediante un tercer árbitro. Se solicitó más información de los artículos publicados sólo en forma de resumen mediante contacto con los autores principales. El resultado primario fue la incidencia de DACD. Los resultados secundarios incluyeron la incidencia de infección por *C. difficile*, 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 riesgo relativo y el intervalo de confianza del 95% correspondiente (IC del 95%). 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.

Los análisis de sensibilidad se realizaron para explorar el impacto de los datos faltantes sobre los resultados de la eficacia y la seguridad. Para los análisis de sensibilidad, se asumió que la tasa de eventos para los participantes del grupo de control que presentaban datos faltantes era la misma que la tasa de eventos para los participantes del grupo de 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 explorar las explicaciones posibles en cuanto a la heterogeneidad, se realizaron análisis de subgrupos a priori sobre la especie de probióticos, la dosis, la población de adultos versus pediátrica y el riesgo de sesgo.

La calidad general de las pruebas que apoyaban cada resultado se evaluó mediante los criterios GRADE.

Resultados principales

Se identificó un total de 1871 estudios y 31 (4492 participantes) cumplieron los requisitos de elegibilidad de la revisión. En total, 11 estudios se consideraron en alto riesgo de sesgo, principalmente debido a los datos de resultado faltantes. Un análisis completo de casos (es decir, participantes que finalizaron el estudio) de los ensayos que investigaron la DACD (23 ensayos, 4213 participantes) indica que los probióticos reducen significativamente este riesgo en un 64%. La incidencia de DACD fue de un 2,0% en el grupo de probióticos en comparación con un 5,5% en el grupo de control con placebo o ningún tratamiento (CR 0,36; IC del 95%: 0,26 a 0,51). Diecisésis de 23 ensayos tuvieron datos faltantes de la DACD que variaron de un 5% a un 45%. Se demostró que estos resultados son consistentes a los análisis de sensibilidad de las presuposiciones posibles y las peores presuposiciones posibles con respecto a los datos de resultado faltantes y fueron similares al considerar los ensayos en adultos versus niños, las dosis más bajas versus más altas, las diferentes especies de probióticos, o un riesgo de sesgo mayor versus menor. Se considera que las pruebas en general merecen una confianza moderada en esta reducción amplia del riesgo relativo. Se disminuyó la calidad general de las pruebas sobre la DACD a "moderada" debido a la imprecisión.

Hubo pocos eventos (154) y el tamaño de información óptima calculado ($n= 8218$) fue mayor que el tamaño de la muestra total. En lo que se refiere a la incidencia de infección por *C. difficile*, un resultado secundario, los resultados de casos completos agrupados de 13 ensayos (961 participantes) no mostraron una reducción estadísticamente significativa.

La incidencia de infección por *C. difficile* fue de un 12,6% en el grupo de probióticos comparado con un 12,7% en el grupo de control con placebo o ningún tratamiento (CR 0,89; IC del 95%: 0,64 a 1,24). Los eventos adversos se evaluaron en 26 estudios (3964 participantes) y los análisis agrupados de casos completos indican que los probióticos reducen el riesgo de eventos adversos en un 20% (CR 0,80; IC del 95%: 0,68 a 0,95). Tanto en los grupos de tratamiento como en los de control, los eventos adversos más frecuentes incluyeron dolor abdominal, náuseas, fiebre, heces blandas, flatulencias y trastorno del gusto. En cuanto al uso a corto plazo de probióticos en pacientes que no están gravemente debilitados ni inmunocomprometidos, se considera que la solidez de estas pruebas es moderada.

Resultados principales

Sobre la base de esta revisión sistemática y del metanálisis de 23 ensayos controlados aleatorios con 4213 pacientes, las pruebas de calidad moderada indican que los probióticos son tanto seguros como efectivos para prevenir la diarrea asociada al *Clostridium difficile*.

RESUMEN EN TÉRMINOS SENCILLOS

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

Los antibióticos se encuentran entre los medicamentos más prescritos en todo el mundo. El tratamiento con antibióticos puede alterar el equilibrio de los microorganismos que habitan normalmente en los intestinos, lo cual puede resultar en una diversidad de síntomas, en particular, diarrea. El *Clostridium difficile* es un organismo particularmente peligroso que puede colonizar los intestinos cuando el equilibrio saludable normal ha sido alterado. Las enfermedades relacionadas con el *Clostridium difficile* varían desde la infección asintomática, la diarrea, la colitis y la colitis pseudomembranosa hasta la muerte.

El costo del tratamiento es elevado y la carga económica en el sistema médico es considerable.

Se cree que los probióticos son microorganismos que mejoran el equilibrio de los microorganismos que habitan en los intestinos, contrarrestan las alteraciones a este equilibrio y reducen el riesgo de colonización por bacterias patógenas. Cada vez están más disponibles como cápsulas y suplementos alimentarios que se venden en tiendas de alimentos naturales y supermercados. Al considerarlos como "alimentos funcionales" o "buenas bacterias", se ha sugerido que los probióticos son un medio tanto para prevenir como para tratar la diarrea asociada al *C. difficile* (Dacd).

Esta revisión incluye 31 ensayos aleatorios con un total de 4492 participantes. Veintitrés estudios (4213 participantes) evaluaron la efectividad de los probióticos para la prevención de la DACD en participantes que reciben antibióticos.

Los resultados indican que al administrar probióticos con antibióticos, los mismos reducen el riesgo de desarrollar DACD en un 64%. Los efectos secundarios se evaluaron en 26 estudios (3964 participantes) y los resultados sugieren que los probióticos disminuyen 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.