

TRABAJO DE FIN DE GRADO

GRADO EN ENFERMERÍA



**UNIVERSIDAD
DE ALMERÍA**

LOS PROBIÓTICOS COMO COADYUVANTES EN EL TRATAMIENTO ANTIMICROBIANO PARA LA ERRADICACIÓN DE HELICOBACTER PYLORI

PROBIOTICS AS ADJUVANTS IN ANTIMICROBIAL TREATMENTS FOR
HELICOBACTER PYLORI ERRADICATION

AUTORA

D.^a Beatriz Santiago Raya

DIRECTOR

Prof. Antonio Fernando Murillo Cancho



Facultad de
Ciencias de la Salud
Universidad de Almería

Curso Académico

2020/2021

Convocatoria

Mayo

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	1
2. OBJETIVO	2
3. METODOLOGÍA	2
4. RESULTADOS	3
4.1. Estudios incluidos	4
4.2. Tipos de terapias	8
4.3. Probióticos	8
4.4. Efectos secundarios	9
4.5. Tasas de erradicación	10
5. DISCUSIÓN	11
5.1. Diferencias en las tasas de erradicación	11
5.2. Incidencia de los efectos secundarios	12
5.3. Microbiota	13
5.4. Probióticos con mejores resultados	13
6. CONCLUSIONES	14
7. REFERENCIAS	16

Tabla 1. Resumen de los datos encontrados para la revisión.	5
--	----------

Ilustración 1. Flujograma del proceso de búsqueda bibliográfica y selección de artículos.	3
--	----------

Gráfico 1. Tasas de erradicación favorables de los probióticos y los géneros empleados.	9
--	----------

Gráfico 2. Diagrama de los porcentajes totales de erradicación de los grupos con terapia antibiótica con suplementación probiótica respecto al grupo con terapia antibiótica sin probióticos.	10
--	-----------

Gráfico 3. Tasas de erradicación de los metaanálisis: Shi et al., (2019), Lu et al., (2016), Lü et al., (2016), Zhang et al., (2015).	12
--	-----------

Resumen

La *Helicobacter pylori* es un patógeno gramnegativo que, una vez entra en contacto con el estómago, provoca una infección crónica que suele desembocar en trastornos y enfermedades del aparato digestivo. Se trata mediante terapias triples y cuádruples (con o sin bismuto) de agentes antimicrobianos e inhibidores de la bomba de protones, ambos de los cuales provocan un mayor desequilibrio en la microbiota intestinal. El objetivo de esta revisión sistemática es explorar en qué medida la suplementación de probióticos, como agentes coadyuvantes en el tratamiento antibiótico, determina la eficacia de la erradicación. Tras un proceso de búsqueda bibliográfica en las bases de datos Scopus y Pubmed, se realizó un análisis de 7 artículos cuidadosamente seleccionados: 5 ensayos controlados aleatorios (2 de estos doble-ciego controlados por placebo) y 2 ensayos clínicos. Se observó, en general, un alto porcentaje de éxito en la erradicación, tanto en las terapias sin probióticos como en las que incluían suplementación probiótica. En 4 de los estudios se registró una tasa de erradicación ligeramente mayor en los grupos con suplementación probiótica, y en los 3 restantes, a pesar de mostrar tasas superiores, la diferencia en la erradicación mediante los dos tipos de tratamiento tampoco fue particularmente significativa. Sin embargo, se registraron mejorías en algunos efectos secundarios y otros se vieron reducidos. Los probióticos disminuyen la gravedad de los efectos secundarios más comunes debido a que reducen las fluctuaciones en la microbiota intestinal, y sí contribuyen a una mayor tasa de erradicación de *H. pylori* según los datos analizados que ofrecieron los ensayos incluidos. No obstante, para poder ofrecer un resultado realmente concluyente se necesita una mayor muestra de población en los ensayos y más homogeneidad en los tratamientos y combinaciones probióticas.

Palabras clave: *helicobacter pylori*, *h.pylori*, probióticos, terapia antibiótica, erradicación, microbiota

Summary

Helicobacter pylori is a gram-negative pathogenic microorganism which, once it passes into the stomach, provokes a chronic infection that might causes illnesses and disorders in the intestinal tract. This infection is treated through standard triple and quadruple therapies (with and/or without bismuth), consisting of antimicrobial agents and proton pump inhibitors, both of which contribute to a higher instability of the intestinal microbiome. This review aims at exploring to what extent probiotic supplementation, as

an adjuvant of the antibiotic treatment, determines eradication efficacy. A bibliographic search on Scopus and Pubmed databases was conducted. Eventually, 7 articles were carefully selected: 5 randomized controlled trials (2 of which are double-blind placebo-controlled trials) and 2 clinical trials. In general, it was observed a high percentage of success in eradication in both probiotic and non-probiotic antibiotic therapies. In 4 of the studies, the eradication rates were slightly higher in the groups on probiotic supplementation, and in the other 3 trials, despite the higher rates identified, the difference found in both treatments was not particularly significant either. However, some of the most common adverse effects registered an improvement and others were reduced. Probiotics reduce the seriousness of the most common adverse effects as the fluctuations in the microbiota are decreased. Indeed, probiotics contribute to a higher rate of *H. pylori* eradication. Nevertheless, in order to provide a really conclusive result, it is needed a bigger population sample in the trials, and greater homogeneity and consistency of treatments and probiotic combinations.

Keywords: *Helicobacter pylori*, *h. pylori*, probiotics, antibiotic therapy, eradication, microbiota

1. INTRODUCCIÓN

“*Helicobacter pylori* (*H. pylori*) es un patógeno gramnegativo microaeróbico, helicoidal y flagelado” (Ji & Yang, 2020, p.1). Estos organismos son altamente patógenos una vez que colonizan el estómago, evolucionando hacia una infección crónica persistente. *H. pylori* reside en más de la mitad de la población mundial y, de hecho, su prevalencia alcanza alrededor de un 80% en algunas zonas de China, y algunos estados de América del Sur y Europa del Este (Qureshi et al., 2019). Aunque la mayoría de las personas infectadas son clínicamente asintomáticas, este huésped puede desarrollar úlceras gástricas y gastritis crónica, u otras enfermedades gastrointestinales como cáncer gástrico (Ji & Yang, 2020), úlcera péptica y linfoma de tejido linfoide asociado a mucosas (Lü et al., 2016) si no se recibe tratamiento.

Las guías clínicas recomiendan la terapia antibiótica como una buena opción para la erradicación de *H. pylori* (Ji & Yang, 2020). Actualmente, los medicamentos antimicrobianos para tratar la infección por *H. pylori* son la amoxicilina, tetraciclina, claritromicina, metronidazol, levofloxacina, tinidazol, furazolidona, azitromicina y rifabutina. Los inhibidores de la bomba de protones (IBP) y los compuestos con bismuto son fármacos coadyuvantes que incrementan su actividad antimicrobiana (Dasteh Goli & Moniri, 2016). Un tratamiento ideal debería generar unos costes reducidos, producir efectos secundarios mínimos, alcanzar altas tasas de erradicación y también ser fácil de cumplimentar (Dasteh Goli & Moniri, 2016). Los tratamientos recomendados incluyen terapia triple, que consiste en dos variedades de antibióticos y un IBP, y terapia cuádruple, consistente en tres antibióticos y un IBP. A ambas de estas terapias se les puede o no añadir bismuto.

Sin embargo, los efectos secundarios durante el tratamiento, como diarrea, náuseas o vómitos asociados con los antibióticos, pueden influir en la cumplimentación (Shi et al., 2019). Esto, unido a la resistencia a los antibióticos causada por su uso excesivo o indebido, obstaculiza la eficacia de las terapias estándar alcanzando actualmente un 20% de fracaso en algunos países (Lü et al., 2016). Como coadyuvante del tratamiento de erradicación, los probióticos se han recomendado en algunas guías actuales (Shi et al., 2019). Estos son unos microorganismos vivos que pueden inducir mecanismos antiinflamatorios y antioxidantes que pueden mejorar la microbiota intestinal, contribuyendo al beneficio de la salud. Los probióticos que más se emplean actualmente pertenecen a los géneros *Lactobacillus*, *Saccharomyces*, *Bifidobacterium* y otras bacterias

y levaduras (Lu et al., 2016). Estas bacterias Gram positivas son productoras de ácido láctico y constituyen una parte importante de la microbiota intestinal normal en animales y seres humanos (Dasteh Goli & Moniri, 2016). Protegen la capa mucosa mediante la secreción de inmunoglobulina A (Dasteh Goli & Moniri, 2016) y estabilizan la microbiota intestinal al inhibir los patógenos (Qureshi et al., 2019).

2. OBJETIVO

El objetivo de este trabajo es investigar los efectos de los probióticos como coadyuvantes en el tratamiento antimicrobiano para la erradicación de *H. pylori*.

3. METODOLOGÍA

La búsqueda de los estudios se realizó durante el mes de marzo de 2021 en las bases de datos Scopus y en Pubmed utilizando los siguientes términos: probiotic*[Title/Abstract] OR "probiotics"[MeSH Terms] AND "helicobacter pylori"[Title/Abstract] OR "h. pylori"[Title/Abstract] OR "helicobacter pylori"[MeSH Terms] AND "eradication"[Title/Abstract].

Se aplicaron los criterios de selección *Clinical Study*, *Clinical Trial*, *Comparative Study*, *Controlled Clinical Trial*, *Meta-analysis*, *Multicenter Study*, *Observational Study* y *Randomized Controlled Trial*, así como el filtro *Humans* y la limitación de la búsqueda desde 2015 hasta el presente. Finalmente, tras el proceso de búsqueda se obtuvo un total inicial de 95 resultados.

La selección de los artículos definitivos se realizó en varias fases:

- Durante la primera fase, se identificaron un total de 7 resultados duplicados en ambas bases de datos. Durante el proceso de cribado quedaron excluidos tras la lectura del título y resumen 39 artículos, pues la temática se desviaba del objetivo de esta revisión.
- De los 49 artículos restantes, 42 fueron excluidos. Para ello se descartaron los artículos en los que la edad de los pacientes era inferior a los 18 años, así como los que contaban con sujetos no humanos.
- En cuanto al tipo de intervención, se excluyeron aquellos en los que los probióticos eran administrados como única terapia y no como coadyuvante del tratamiento antibiótico.

- Fueron descartados los artículos en los que la intervención se llevaba a cabo antes y/o después del tratamiento, y no durante el mismo.
- Por último, 4 metaanálisis no fueron seleccionados para su análisis en este estudio, aunque se tuvieron en cuenta para contrastar información en la discusión.

Fueron 7 los artículos válidos para la investigación tras evaluar la calidad de estos a través de las métricas CiteScore Percentile, que mide la relación de citas por artículo publicado, y CiteScore Quartiles, que evalúa la relevancia de una revista respecto a las de su misma temática. Se seleccionaron así los que mostraron un percentil de 70 a 100 con cuartil Q1, asegurando así la calidad de las publicaciones.

4. RESULTADOS

De un total de 95 artículos, 7 cumplieron los criterios de inclusión para esta revisión. Con el fin de explorar los cambios que producen la administración de probióticos durante el tratamiento antibiótico para la erradicación de H. pylori, se procedió al análisis de los artículos finalmente seleccionados. El proceso de búsqueda y selección de artículos se muestra a continuación en la Ilustración 1.

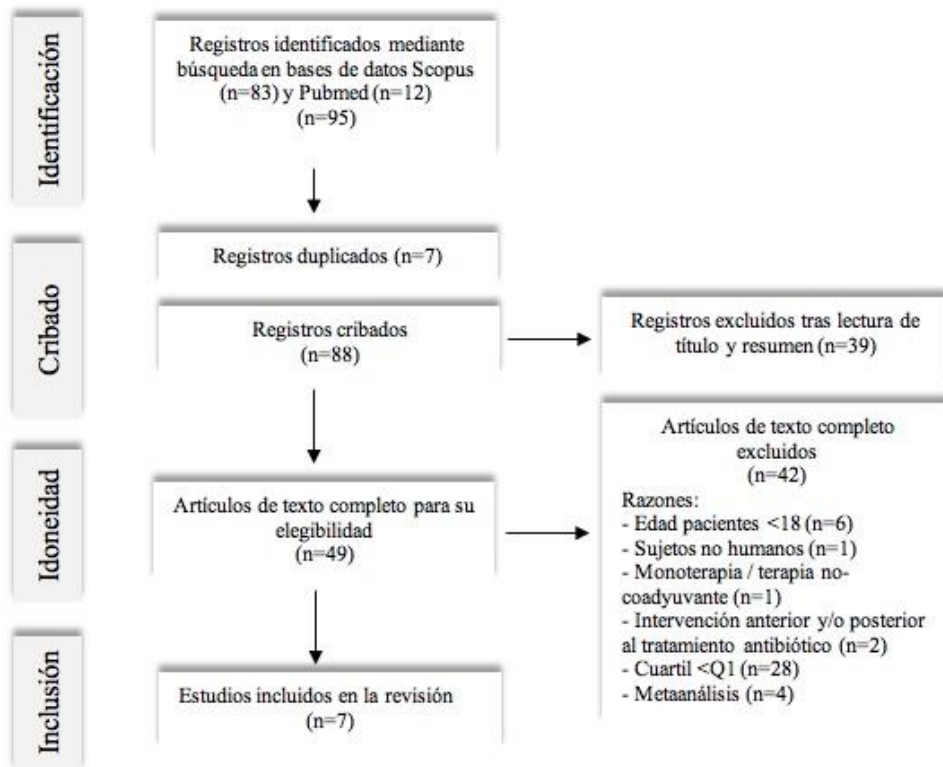


Ilustración 1. Flujograma del proceso de búsqueda bibliográfica y selección de artículos.

4.1. Estudios incluidos

Se incluyeron en esta revisión sistemática un total de 7 ensayos que proporcionaron la información necesaria, tal y como muestra la Tabla 1. Todos ellos se elaboraron en los últimos 5 años y ofrecieron resultados concluyentes con respecto a este tipo de terapia probiótica coadyuvante. El análisis tuvo lugar principalmente sobre los 7 artículos finalmente seleccionados, sin embargo, en el proceso de selección de artículos se encontraron 4 metaanálisis que sirvieron para corroborar las conclusiones obtenidas tras la evaluación de los resultados.

El periodo del protocolo varía desde los 7 a los 14 días, evaluando así la tasa de erradicación de *H. Pylori* tras la terapia antibiótica con y sin probióticos, tanto con tratamientos iniciales como con tratamientos de segunda y tercera línea. La población tratada y evaluada en los ensayos oscila entre los 20 y 650 pacientes adultos mayores de 18 años. Todos los estudios analizados evalúan por separado la intervención con terapia antibiótica de esta misma combinada con probióticos, lo cual facilitó comparar las distintas tasas de erradicación según el tipo de tratamiento.

Tabla 1. Resumen de los datos encontrados para la revisión.

Estudio	Pacientes	Edad	Grupos	Tipo terapia	Días tto.	Probiótico	Efectos secundarios	Resultados (% de erradicación)
(Kakiuchi et al., 2020)	n°: 150 n: 66	≥18	PB – n: 31 Terapia triple PB + n: 35 Terapia triple + probiótico	TRIPLE SIN BISMUTO • Vonoprazan 20 mg • Amoxicilina 750 mg • Claritromicina 400 mg (todos dos veces al día)	7 días	• Biofermin® <i>Enterococcus faecium</i> 129 BIO 3B-R (3 comprimidos / día)	PB – • diarrea (73,1%) • náuseas y dolor abdominal (6,5%) • vómitos (3,2%) • estomatitis (3,2%) PB + • diarrea (56,5%) • náuseas y dolor abdominal (6,5%)	PB – 83,9% PB + 94,1% * Microbiota: mayor riqueza de especies en PB+
(McNicholl et al., 2018)	n°: 234 n: 209	18≤70	PB – n: 106 Terapia cuádruple sin bismuto + placebo PB + n: 103 Terapia cuádruple sin bismuto + probiótico	CUÁDRUPLE SIN BISMUTO IBP en dosis estándar • Claritromicina 500 mg • Metronidazol 500 mg • Amoxicilina 1 g (todos dos veces al día)	10 días	• <i>Lactobacillus plantarum</i> y <i>Pediococcus acidilactici</i> (1 cápsula al día)	(PB – / PB +) dolor cabeza (36,5% / 29,2%) mareos (17,3% / 4,9%) sequedad de boca (3,9% / 4,9%) dispepsia (3,8% / 5,8%) distensión abdominal (3,8% / 1,0%) estomatitis aftosa (3,9% / 0,0%) astenia (6,7% / 2,9%)	PB – 94,3% PB + 94,1%
(Chen et al., 2018)	n°: 118 n: 63	18≤70	PB – n: 32 Terapia cuádruple con bismuto PB + n: 31 Terapia cuádruple con bismuto + probiótico	TRIPLE CON BISMUTO • Pantoprazol 40 mg • Amoxicilina 1000 mg • Furazolidona 100 mg • Bismuto coloidal pectina 0,4 g (todos dos veces al día)	14 días	• <i>Clostridium. butyricum</i> 40 mg (3 veces al día)	PB – y PB + • distensión abdominal • sensación de evacuación incompleta • eructos • reflujo gastroesofágico • acidez estomacal	PB – 88,6% PB + 85,7% PB + mejora efectos secundarios (sobre todo heces)

(Zagari et al., 2018)	nº: 382 n: 376 n: 9 no completan tto.	≥18	PB – n:183 Terapia triple con bismuto PB + n:193 Terapia triple con bismuto + probiótico	TRIPLE CON BISMUTO IBP a la dosis estándar: • Omeprazol y Rabeprazol 20 mg • Lansoprazol 30 mg • Esomeprazol y Pantoprazol 40 mg (dos veces al día) Pylera ® • Subcitrate de bismuto potasio 140 mg (equivalente a 40 mg de óxido de bismuto) • Metronidazol 125 mg • Clorhidrato de tetraciclina 125 mg (3 cápsulas 4 veces al día)	10 días	• <i>Lactobacillus casei DG</i> • <i>Saccharomyces boulardii</i> • Combinación de: Lactoferrina, <i>Bifidobacterium infantis</i> , <i>Saccharomyces boulardii</i> , <i>Lactobacillus acidophilus and Lactobacillus Rhamnosus</i> (1 cápsula diaria de una de las 3 alternativas probióticas)	PB – Alteraciones gastrointestinales (26.2%) • náuseas • diarrea • dolor abdominal Trastornos SNC (7.6%) • dolor de cabeza • mareos • insomnio	PB + Alteraciones gastrointestinales (24.3%) • náuseas • diarrea • dolor abdominal • vómitos Trastornos SNC (11.9%) • dolor de cabeza • mareos • insomnio	PB – 94.1% PB + 95%
(Jung et al., 2018)	nº 361 n:342	≥18	PB – n: 70 Terapia cuádruple sin bismuto PB + (PB + I) n: 72 Terapia triple sin bismuto + probiótico I (PB + II) n: 200 Terapia triple sin bismuto + probiótico II	TERAPIA TRIPLE SIN BISMUTO • Rabeprazol, 20 mg • Claritromicina 500mg • Amoxicilina 1g TERAPIA CUÁDRUPLE SIN BISMUTO • Rabeprazol 20 mg • Claritromicina 500 mg • Amoxicilina 1g • Metronidazol 500 mg (todos dos veces al día)	7 días	PB + I • <i>Bacillus subtilis</i> combinado con <i>Streptococo faecium</i> o liofilizado PB – II • <i>Lactobacillus rhamnosus</i> (todos dos veces al día)	PB – (28.2%) Efectos adversos más comunes: • dispepsia • náuseas • vómitos • sequedad de boca	PB + I,II (12.8.%)	PB – 91,4% PB + I, II 87,1%

(Oh et al., 2016)	n°: 23 n: 20	≥18	PB – n: 10 Terapia triple sin bismuto PB + n: 10 Terapia triple sin bismuto + probiótico	TRIPLE SIN BISMUTO • Lansoprazol 30 mg • Claritromicina, 500 mg • Amoxicilina 1 g (todos dos veces al día)	14 días	• <i>Enterococcus faecium</i> y <i>Bacillus subtilis</i> (1 cápsula dos veces al día durante)	PB – • diarrea e inflamación abdominal (20%) • inflamación abdominal y erupción cutánea (10%) • mareos. (10%)	PB + • diarrea y erupción cutánea (10%) • diarrea y sabor amargo (10%) • malestar en la parte superior del abdomen (10%) • irritación esofágica (20%)	PB – 90% PB + 100%
(Hauser et al., 2015)	n°: 804 n: 650	≥ 18	PB – n: 317 Terapia triple + placebo PB+ n: 333 Terapia triple + probiótico	TRIPLE SIN BISMUTO • Omeprazol 20 mg o Pantoprazol 40 mg • Claritromicina 500 mg • Amoxicilina 1000 mg o Metronidazol 400 mg (todos dos veces al día)	14 días	• <i>Lactobacillus rhamnosus</i> y <i>Bifidobacterium</i> (2 cápsulas diarias)	PB – y PB + • dolor epigástrico • distensión abdominal • flatulencia • alteración del gusto • pérdida de apetito • náuseas • vómitos • pirosis • erupción cutánea • diarrea	PB – 72,55% PB + 87,38% * —	

n° = pacientes totales iniciales; n = pacientes que inician y terminan el protocolo; PB– = grupo antibióticos sin probióticos; PB + = Grupo antibióticos con probióticos

4.2. Tipos de terapias

Hasta ahora, los tipos de terapia más utilizados en la erradicación de *H. pylori* se han basado en dos combinaciones. Por un lado, encontramos las terapias triples, consistentes de dos antibióticos e inhibidores de la bomba de protones (IBP) y, por otro lado, las terapias cuádruples, que incluyen tres antibióticos e IBPs. Además, en muchas ocasiones se añade bismuto, un agente antidiarreico que, en combinación con estos agentes antibacterianos, evita el crecimiento y propagación de *H. pylori*.

Ninguna de las combinaciones de fármacos, así como la posología, se repiten en los ensayos incluidos. Sin embargo, sí se encuentran similitudes entre las terapias en cuanto a los agentes antibacterianos, siendo la amoxicilina la más utilizada y el omeprazol el IBP más común. La claritromicina se encuentra presente en todos los ensayos, tanto en terapias triples como cuádruples, a excepción de Chen et al., (2018) y Zagari et al., (2018), que añaden bismuto y cuyas combinaciones se alejan más de la tendencia predominante de las terapias utilizadas. El siguiente antibiótico más usado es el metronidazol, que se incluye tanto en las terapias triples, como cuádruples, con y sin bismuto (Tabla 1).

Estos fármacos no siempre son igual de efectivos; es por eso que Zagari et al., (2018) incluye grupos de control en tratamientos de segunda y tercera línea, lo que quiere decir que en esos pacientes previamente han fracasado una y/o dos terapias.

4.3. Probióticos

La suplementación de probióticos añadida a las terapias antibióticas está reflejada en todos los ensayos, y tal y como ocurre con las combinaciones farmacológicas, los géneros probióticos utilizados son distintos, pero sí se observa cierta tendencia hacia cuáles son los que más se emplean. Entre los datos recogidos se encontraron tres especies de probióticos predominantes: *Lactobacillus rahnmosus*, *Enterococcus faecium* y *Bacillus subtilis*. En casi todos los estudios se utilizan distintas combinaciones de dos o más géneros probióticos, excepto en Chen et al., (2018), Kakiuchi et al., (2020) y el grupo en terapia cuádruple de Jung et al., (2018), que emplean solamente una variedad de probiótico, siendo *Enterococcus faecium*, *Clostridium butyricum* y *Lactobacillus rahnmosus* respectivamente.

Se analizó cuáles fueron los géneros y especies de probióticos de entre los ensayos que tuvieron mejores resultados aislando los que mostraron una tasa de erradicación superior

a la terapia antibiótica (Gráfico 1), siendo *Enterococcus faecium* y *Lactobacillus Rhamnosus* los más comunes.

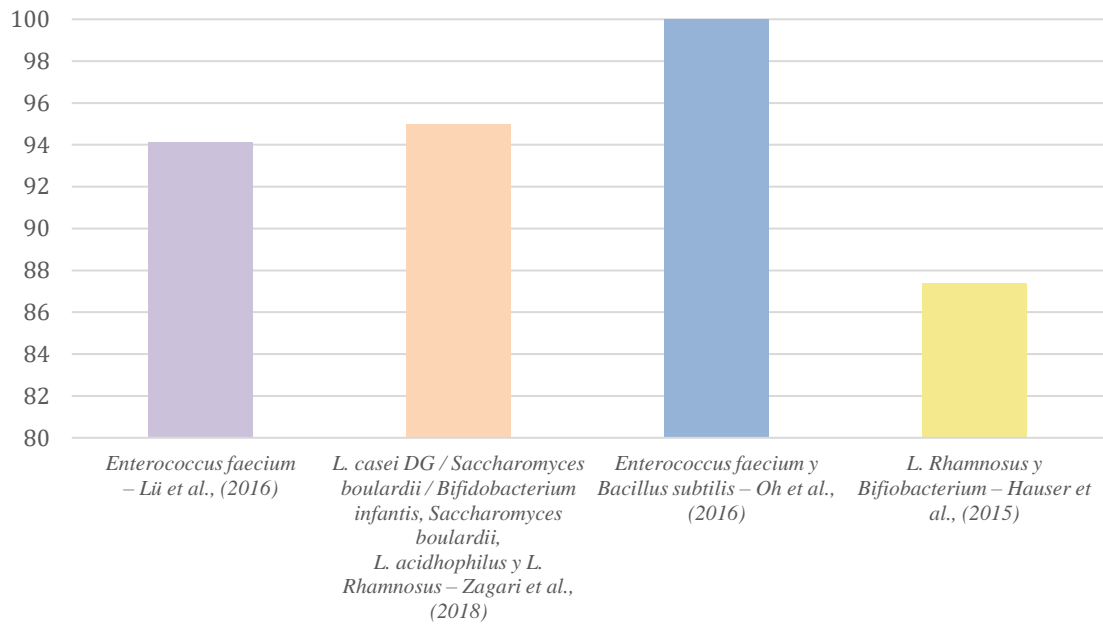


Gráfico 1. Tasas de erradicación favorables de los probióticos y los géneros y especies empleados.

4.4. Efectos secundarios

Dada la intensidad del tratamiento antibiótico, se observó una gran incidencia de efectos secundarios en los distintos ensayos. Un alto porcentaje de los pacientes sufrieron alteraciones gastrointestinales debido al desequilibrio de la microbiota causados por la combinación de dos o más antibióticos, y a la disminución de la secreción de ácido gástrico que producen los IBPs 2. Las alteraciones más comunes identificadas fueron diarrea, vómitos, y distensión e inflamación abdominal, aunque hay una gran variedad de efectos secundarios. Estos mismos síntomas, en los grupos con suplementación probiótica, o bien no se presentaron, o se presentaron disminuidos. Por ejemplo, en McNicholl et al., (2018) se observó que los mareos disminuyeron en el grupo de probióticos de un 17,3% a un 4,9% de los pacientes, así como la estomatitis aftosa, que se redujo en su totalidad de un 3,9% a un 0,0%. También hubo una reducción significativa de la diarrea en Kakiuchi et al., (2020), la cual se aminoró de 73,1% a 56,5%. Sin embargo, aunque con menor frecuencia, puede ocurrir que el grupo con probióticos aumente alguno de los efectos secundarios, como puede ser la dispepsia en McNicholl et al., (2018), que aumentó de un 3,8% a un 5,8%. En general, la tendencia de los efectos adversos mejoró en el grupo con suplementación probiótica.

4.5. Tasas de erradicación

Las tasas de erradicación fueron muy altas en los dos grupos de control de todos los estudios analizados, oscilando entre el 72% y el 100% de pacientes curados. De los 7 estudios, McNicholl et al., (2018), Chen et al., (2018) y Jung et al., (2018) mostraron una tasa de erradicación mayor con la terapia antibiótica sin probióticos respecto a la combinación con probióticos, siendo 94,4%–94,1%; 88,6%–85,7% y 91,4%–87,1% respectivamente. En Hauser et al., (2015), no obstante, se observó una erradicación de la terapia antibiótica sin probióticos particularmente baja, un 72,5%, en comparación con las demás, que varían de un 83,9% a un 94,1%. Por otro lado, como se observa en el Gráfico 2, los 4 estudios restantes reflejaron un aumento en la tasa de erradicación con la terapia con probióticos, siendo los resultados más significativos los de Kakiuchi et al., (2020) y Hauser et al., (2015), con un aumento respectivo de un 10,2 % y un 11,8% superior al de los grupos sin probióticos.

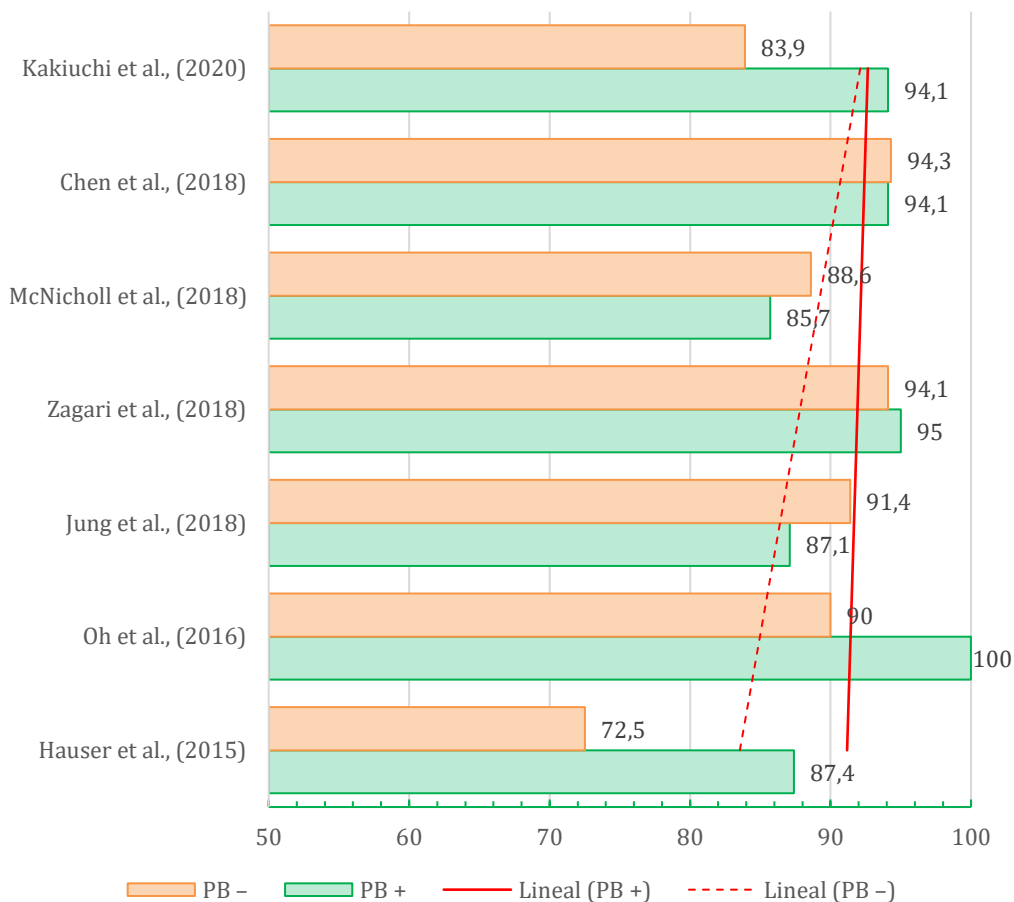


Gráfico 2. Diagrama de los porcentajes totales de erradicación de los grupos con terapia antibiótica con suplementación probiótica respecto al grupo con terapia antibiótica sin probióticos.

5. DISCUSIÓN

Durante el proceso de investigación para el desarrollo de esta revisión sistemática, que explora los efectos de los probióticos como coadyuvantes en el tratamiento antibiótico para la erradicación de *H. pylori*, se seleccionaron 5 ensayos controlados aleatorios (2 de estos doble-ciego controlados por placebo) y 2 ensayos clínicos. A raíz de toda la literatura revisada surgieron diversos aspectos a considerar en torno a la línea presente de investigación, tales como la tendencia de las tasas de erradicación, la disminución de los efectos secundarios, los cambios observados en la microbiota y qué géneros de probióticos pudieran ser más favorables.

5.1. Diferencias en las tasas de erradicación

En cuanto al objetivo del estudio, que consiste en explorar las tasas de erradicación, se observaron diferencias en los resultados de unos y otros artículos, sin embargo, la diferencia en la erradicación de la terapia antibiótica sin probióticos respecto a la que añade suplementación probiótica no es significativa en la mayoría de los estudios revisados.

En términos generales, la suplementación probiótica ofrece mejores porcentajes de erradicación. Por ejemplo, en Hauser et al., (2015) se observó una diferencia mayor en la curación al añadir probióticos respecto a la terapia sin estos, seguido de Kakiuchi et al., (2020), que también mostró un amplio margen en las tasas de erradicación. No obstante, en los demás artículos en los que la tasa de curación con probióticos fue mayor, la diferencia entre ambas terapias rondó en torno al 5 %, y además, hay estudios como Oh et al., (2016) en el que el tamaño de la muestra fue demasiado pequeño para concluir que los probióticos tienen un efecto positivo a pesar de mostrar un 100% de curación, y Zagari et al., (2018), en el que la diferencia de la erradicación fue solamente de un 0,9% favorable a los antibióticos, por lo que no se pudo determinar una tendencia clara predominante de la eficacia de una terapia u otra entre los estudios incluidos en la revisión.

Se revisaron 4 metaanálisis como parte de la bibliografía para esta investigación. Tras analizar los resultados de Lu et al., (2016) y Shi et al., (2019), se observó que el consumo de probióticos durante todo el tratamiento antibiótico mejoró la erradicación de *H. pylori*. Además, Oh et al., (2016) y Zhang et al., (2015), mostraron unas tasas de erradicación totales de la terapia con probióticos un 9,7% y un 11,5% superiores a las terapias estándar, respectivamente (Gráfico 3).

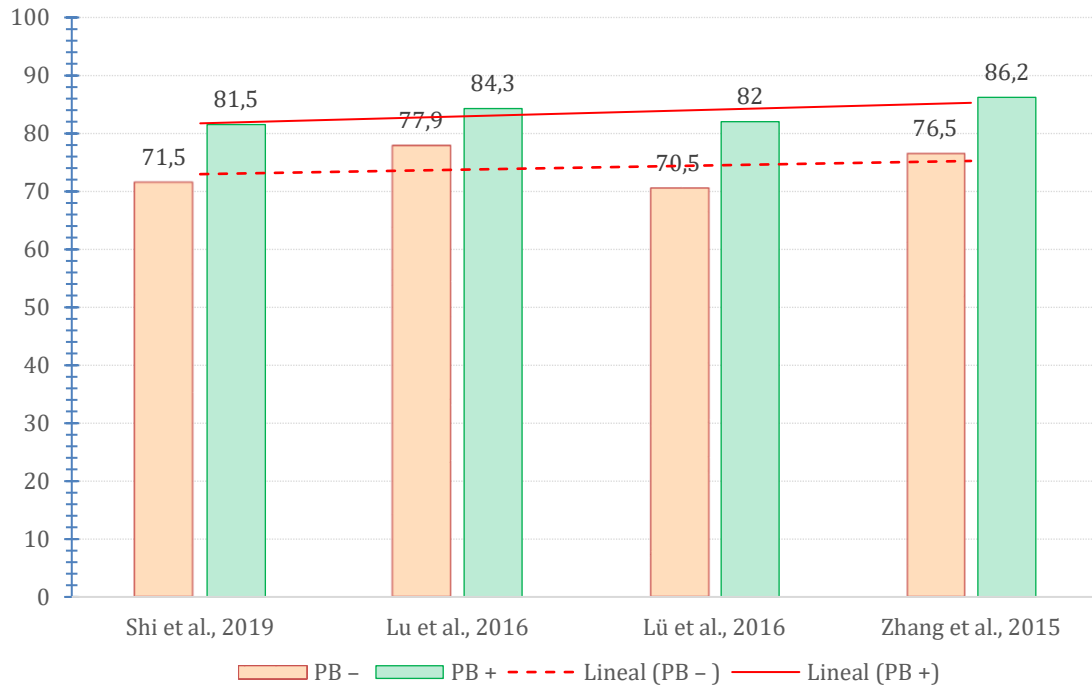


Gráfico 3. Tasas de erradicación de los metaanálisis: Shi et al., (2019), Lu et al., (2016), Lü et al., (2016), Zhang et al., (2015).

El éxito de la terapia estándar sin probióticos también está presente en los resultados de los artículos incluidos en la revisión, pero se volvió a observar que la diferencia en la erradicación mediante una terapia y otra es mínima, pues en uno de ellos este porcentaje diferencial no superaba el 0,2% (McNicholl et al., 2018).

5.2. Incidencia de los efectos secundarios

Una vez analizado el objetivo real de esta revisión, se identificó que el uso de los probióticos como coadyuvantes aportó claros beneficios: la disminución o mejora de algunos efectos secundarios producidos por los fármacos y la restauración de la microbiota intestinal. Respecto a los efectos secundarios, se mejoraron los síntomas gastrointestinales como náuseas, vómitos y particularmente, mejoró la función defecatoria (Chen et al., 2018; McNicholl et al., 2018). Asimismo, en Hauser et al., (2015) se corroboró que agregar probióticos a la terapia estándar contribuye significativamente a la reducción de los efectos adversos del tratamiento y los síntomas de la enfermedad subyacente.

Estos resultados fueron reforzados por los cuatro metaanálisis; en concreto, los efectos adversos “se vieron reducidos en aproximadamente un 41% independientemente de la edad del paciente, el género o la dosis de probióticos, el tiempo de la terapia o evaluación estándar y el régimen de terapia” (Zhang et al., 2015). Si bien, Zagari et al., (2018) es el

único ensayo en el que, a diferencia de todos los demás, no se encontraron diferencias en la frecuencia de efectos secundarios entre los dos grupos de terapia.

5.3. Microbiota

La terapia con antibióticos que normalmente se utiliza para erradicar *H. pylori* provocan un desequilibrio porque además de afectar a este patógeno, alteran la microbiota intestinal. Esto puede desembocar en los efectos adversos nombrados anteriormente como son la diarrea, náuseas, vómitos e inflamación abdominal (Oh et al., 2016). A este respecto, Kakiuchi et al., (2020) resultó particularmente en la mejora de las heces durante la terapia combinada.

Según los resultados obtenidos en Oh et al., (2016), la administración de antibióticos causa un desequilibrio denominado disbiosis, y añadir probióticos contribuye al mantenimiento y enriquecimiento de la microbiota, reduciendo este estado de disbiosis. Además, estos reducen el crecimiento de las bacterias resistentes a los antibióticos, pues previenen la fluctuación de la microbiota.

El estómago contiene principalmente *Lactobacillus* en sus regiones no ácidas, y la infección por *H. pylori* está estrechamente relacionada con la reducción de la cantidad óptima de este género de bacterias. Lü et al., (2016) comprobó que la toma de probióticos durante el tratamiento puede ser eficaz para que esto no ocurra, y que la densidad de la flora en el tracto gastrointestinal no se vea tan afectada.

En todo lo referente a los cambios identificados en la microbiota, se observó que es el único punto en común de los ensayos y metaanálisis que analizan este tema, pues todos ellos coinciden en que la suplementación con probióticos reduce el desequilibrio que provocan los fármacos.

5.4. Probióticos con mejores resultados

Existe una gran variedad de cepas probióticas utilizadas en las terapias de todos los estudios incluidos tanto de forma independiente como combinada. No obstante, se demostró que algunos probióticos fueron más eficaces que otros, o tuvieron unos efectos más beneficiosos.

Entre los probióticos más comunes se encontraron *Lactobacillus rhamnosus*, *Bifidobacterium*, *Enterococcus faecium* y *Bacillus subtilis*. Jung et al., (2018) concluyó que *Lactobacillus* resultó ser más eficaz que con los que fue comparado: *Bacillus subtilis*

y *Enterococcus faecium*. Esto se vio reforzado por Shi et al., (2019), un metaanálisis que afirmó que *Lactobacillus*, en combinación con la terapia cuádruple antibiótica, fue la mejor opción. Además, Lü et al., (2016), comprobó que *Bifidobacterium*, al igual que *Lactobacillus*, también se encontraba entre las mejores alternativas probióticas.

A este respecto, se comprobó que el género *Lactobacillus* fue el más utilizado en las terapias de erradicación de *H. pylori* y cuyos efectos resultaron más beneficiosos tanto para los casos de erradicación, como para la mejora de los efectos secundarios por la restauración de la microbiota intestinal.

6. CONCLUSIONES

El presente estudio fue diseñado para explorar en qué medida los probióticos contribuían a la erradicación de la bacteria *H. Pylori*. Después de analizar los datos que ofreció toda la literatura revisada en torno a este interrogante, se concluyó que, efectivamente, los probióticos pueden favorecer una mayor y más eficaz tasa de erradicación. Todos los estudios analizados mostraron unos altos porcentajes de curación, tanto con la terapia antibiótica independiente como con la suplementación probiótica, siendo esta última alrededor de un 10% superior.

Sin embargo, nos hallamos ante un gran inconveniente en esta revisión en torno a esta afirmación, pues los resultados necesitan interpretarse con prudencia debido a que existe una gran heterogeneidad en los tratamientos. La gran variedad de combinaciones y cepas de probióticos dificulta la especificación y concreción de cepas, posología y periodos de tratamiento que ofrezcan un resultado más contundente. No solo eso, sino que es complicado determinar qué combinación antibiótica y probiótica produce un efecto más coordinado y eficaz respecto a otras.

Tras los resultados analizados, cabe destacar la presencia de *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* entre los probióticos que tuvieron unos mejores efectos. Aún así, el mecanismo de acción subyacente de este fenómeno no quedó claro. A este respecto, considerando lo anterior y la limitación relativa de las muestras de este estudio, una mayor cantidad de ensayos con muestras más grandes que analizaran las combinaciones o cepas de forma individual y específica, sin combinar con otras cepas y tratamientos antibióticos, dotaría a esta investigación de interesantes hallazgos y evaluaciones más exhaustivas.

Sin ir más lejos, el hallazgo más significativo que emerge de este estudio, es el impacto de los probióticos en la reducción de la gravedad de los efectos secundarios más comunes producidos por las terapias antibióticas, proceso inducido por la disminución de fluctuaciones en la microbiota intestinal. Por lo tanto, los probióticos contribuyen claramente a una mayor estabilidad y equilibrio bacteriano del tracto intestinal, aminorando el desequilibrio causado tanto por la proliferación de *H. pylori*, en primer lugar, como por la disminución de las cepas comensales a causa de los fármacos, seguidamente.

En efecto, durante el proceso de revisión de datos, en relación con lo mencionado anteriormente, no se encontró suficiente evidencia sobre el impacto de las terapias antibióticas en la función de los probióticos. Cabe la posibilidad de que una parte de los probióticos mueran o queden inactivos por la acción antibiótica, obstaculizando de nuevo extraer conclusiones sobre el mecanismo de acción de la simultaneidad de los dos tipos de terapia. Esto nos hace reafirmar la necesidad de obtener más evidencia en cuanto al funcionamiento de estos microorganismos durante el tratamiento de la infección.

En conclusión, los probióticos contribuyen a una mayor tasa de erradicación de *H. pylori* y disminuyen la gravedad de los efectos secundarios más comunes, debido al enriquecimiento de la microbiota intestinal según los datos analizados que ofrecieron los ensayos incluidos, pero para poder ofrecer un resultado realmente concluyente se necesita una mayor muestra de población en los ensayos y más homogeneidad en los tratamientos y combinaciones probióticas.

La información recogida en este estudio puede contribuir a mejorar el enfoque de esta investigación y su proceso para futuras líneas que pretendan proveer a este campo de estudio de más especificidad y concreción sobre las cepas probióticas y las circunstancias concomitantes más favorables durante el tratamiento de la infección

7. REFERENCIAS

- Chen, L., Xu, W., Lee, A., He, J., Huang, B., Zheng, W., Su, T., Lai, S., Long, Y., Chu, H., Chen, Y., Wang, L., Wang, K., Si, J., & Chen, S. (2018). The impact of *Helicobacter pylori* infection, eradication therapy and probiotic supplementation on gut microenvironment homeostasis: An open-label, randomized clinical trial. *EBioMedicine*, *35*, 87–96. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2018.08.028>
- Dasteh Goli, Y., & Moniri, R. (2016). Efficacy of probiotics as an adjuvant agent in eradication of *Helicobacter pylori* infection and associated side effects. *Beneficial Microbes*, *7*(4), 519–527. <https://doi.org/10.3920/BM2015.0130>
- Hauser, G., Salkic, N., Vukelic, K., JajacKnez, A., & Stimac, D. (2015). Probiotics for standard triple helicobacter pylori eradication: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Medicine (United States)*, *94*(17), e685. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000000685>
- Ji, J., & Yang, H. (2020). Using probiotics as supplementation for helicobacter pylori antibiotic therapy. *International Journal of Molecular Sciences*, *21*(3). <https://doi.org/10.3390/ijms21031136>
- Jung, J. H., Cho, I. K., Lee, C. H., Song, G. G., & Lim, J. H. (2018). Clinical outcomes of standard triple therapy plus probiotics or concomitant therapy for *Helicobacter pylori* infection. *Gut and Liver*, *12*(2), 165–172. <https://doi.org/10.5009/gnl17177>
- Kakiuchi, T., Mizoe, A., Yamamoto, K., Imamura, I., Hashiguchi, K., Kawakubo, H., Yamaguchi, D., Fujioka, Y., Nakayama, A., Okuda, M., & Matsuo, M. (2020). Effect of probiotics during vonoprazan-containing triple therapy on gut microbiota in *Helicobacter pylori* infection: A randomized controlled trial. *Helicobacter*, *25*(3), 1–8. <https://doi.org/10.1111/hel.12690>
- Lu, C., Sang, J., He, H., Wan, X., Lin, Y., Li, L., Li, Y., & Yu, C. (2016). Probiotic supplementation does not improve eradication rate of *Helicobacter pylori* infection compared to placebo based on standard therapy: A meta-analysis. *Scientific Reports*, *6*(March), 1–10. <https://doi.org/10.1038/srep23522>
- Lü, M., Yu, S., Deng, J., Yan, Q., Yang, C., Xia, G., & Zhou, X. (2016). Efficacy of probiotic supplementation therapy for *Helicobacter pylori* eradication: A meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS ONE*, *11*(10), 1–26. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0163743>
- McNicholl, A. G., Molina-Infante, J., Lucendo, A. J., Calleja, J. L., Pérez-Aisa, Á., Modolell, I., Aldeguer, X., Calafat, M., Comino, L., Ramas, M., Callejo, Á., Badiola, C., Serra, J., & Gisbert, J. P. (2018). Probiotic supplementation with *Lactobacillus plantarum* and *Pediococcus acidilactici* for *Helicobacter pylori* therapy: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Helicobacter*, *23*(5), 1–9. <https://doi.org/10.1111/hel.12529>
- Oh, B., Kim, B. S., Kim, J. W., Kim, J. S., Koh, S. J., Kim, B. G., Lee, K. L., & Chun, J. (2016). The Effect of Probiotics on Gut Microbiota during the *Helicobacter pylori* Eradication: Randomized Controlled Trial. *Helicobacter*, *21*(3), 165–174. <https://doi.org/10.1111/hel.12270>

- Qureshi, N., Li, P., & Gu, Q. (2019). Probiotic therapy in *Helicobacter pylori* infection: a potential strategy against a serious pathogen? *Applied Microbiology and Biotechnology*, *103*(4), 1573–1588. <https://doi.org/10.1007/s00253-018-09580-3>
- Shi, X., Zhang, J., Mo, L., Shi, J., Qin, M., & Huang, X. (2019). Efficacy and safety of probiotics in eradicating *Helicobacter pylori*: A network meta-analysis. *Medicine*, *98*(15), e15180. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000015180>
- Zagari, R. M., Romiti, A., Ierardi, E., Gravina, A. G., Panarese, A., Grande, G., Savarino, E., Maconi, G., Stasi, E., Eusebi, L. H., Farinati, F., Conigliaro, R., Bazzoli, F., & Romano, M. (2018). The “three-in-one” formulation of bismuth quadruple therapy for *Helicobacter pylori* eradication with or without probiotics supplementation: Efficacy and safety in daily clinical practice. *Helicobacter*, *23*(4), 1–7. <https://doi.org/10.1111/hel.12502>
- Zhang, M. M., Qian, W., Qin, Y. Y., He, J., & Zhou, Y. H. (2015). Probiotics in *Helicobacter pylori* eradication therapy: A systematic review and meta-analysis. *World Journal of Gastroenterology*, *21*(14), 4345–4357. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i14.4345>