

## Suplementación con *Lactobacillus rhamnosus* GG en la disminución de los efectos adversos durante la terapia erradicadora del *Helicobacter pylori*

*Lactobacillus rhamnosus* GG supplementation to reduce side-effects of anti-*Helicobacter pylori* treatment

Maykel Padilla Ruiz <sup>1</sup>, María Emilia Fernández Aguiar <sup>2</sup>, Merlyn Arce Nuñez <sup>1</sup>, Roberto Polo Amorín <sup>1</sup>

<sup>1</sup> Hospital Universitario Arnaldo Milián Castro, Santa Clara, Villa Clara, Cuba.

<sup>2</sup> Hospital Universitario Celestino Hernández, Santa Clara, Villa Clara, Cuba.

Recibido: 02/10/2012; Aprobado: 23/4/2013

### RESUMEN

**Antecedentes:** La tasa de fallos en el tratamiento erradicador del *Helicobacter pylori* (HP) es de más del 10%, debido fundamentalmente a la resistencia antibiótica y los efectos adversos de la terapia que disminuyen su cumplimiento. Los probióticos han sido utilizados para reducir estos efectos y aumentar el cumplimiento. **Objetivos:** Determinar los efectos de la adición de *Lactobacillus rhamnosus* GG en la aparición de efectos adversos asociados a la terapia erradicadora del Hp. **Material y métodos:** De los 66 pacientes que resultaron positivos para infección por Hp (hombres/mujeres: 45/21), edad media 56,7 ± 16,7 años), 59 recibieron tratamiento con Omeprazol 20 mg, Claritromicina 500 mg y Amoxicilina 1 gr todo cada 12 horas durante 7 días. El grupo estudio (n = 29) recibió además *Lactobacillus rhamnosus* GG (6 x 10<sup>9</sup> ufc) dos veces al día y los otros pacientes (30) se les dio placebo. Los efectos adversos fueron recogidos a través de un cuestionario. **Resultados:** El meteorismo, la diarrea, los trastornos del gusto, las náuseas y el dolor epigástrico fueron los síntomas más referidos (10,3% vs. 16%, 13,8% vs. 20%, 13,7% vs. 20%, 17,2% vs. 16,6% y 13,7% vs. 20% respectivamente en los grupos con suplementación probiótica y sin la misma). **Conclusiones:** No se encontraron diferencias significativas de la sintomatología adversa referida, así como tampoco en la tolerabilidad al tratamiento entre el grupo al que se le adicionó *Lactobacillus rhamnosus* GG a la terapia estandar y al que no le fue adicionada. La suplementación probiótica incrementó significativamente el costo del tratamiento erradicador.

**Palabras clave:** Probióticos; *Lactobacillus rhamnosus*; *Helicobacter pylori*; Resistencia bacteriana a antibióticos; Efectos adversos (fuente: DeCS BIREME).

### ABSTRACT

**Background:** *Helicobacter pylori* (Hp) eradication fails in about 10% of patients because of the occurrence of resistance to antibiotics and side-effects. During anti-*H. pylori* therapy, probiotics have been used to reduce the incidence of side-effects. **Objectives:** To determine whether adding the probiotic *Lactobacillus rhamnosus* GG to an anti-*H. pylori* regimen could help to prevent or minimize the gastrointestinal side-effect burden. **Material and methods:** 66 subjects screening positive for *H. pylori* infection (male/female: 45/21, mean age 56,6 DS ± 16,7 year), 59 subjects receiving 7 days of Omeprazole 20 mg b.i.d, Amoxicillin 1000 mg b.i.d and Clarithromycin 500 mg b.i.d were randomly assigned to *Lactobacillus rhamnosus* GG (6 x 10<sup>9</sup> ufc b.i.d) (n = 29) or placebo (n = 30). Patients completed questionnaires after the treatment to determine the type and severity of side-effects. **Results:** Side effects occurred mainly during the eradication therapy; none of them caused therapy discontinuation. Bloating, diarrhea, taste disturbance and epigastric discomfort were the most frequent side effects: (10.3% versus 16%, 13.8% versus 20%, 13.7% versus 20% and 13.7% versus 20% respectively). No significant differences were found between the two groups for individual symptoms. **Conclusion:** In this study, probiotic supplementation did not diminish significantly the frequency of new or aggravated symptoms during *H. pylori* eradication.

**Key words:** Probiotics; *Lactobacillus rhamnosus*; *Helicobacter pylori*; Drug resistance, bacterial; Side effects (source: MeSH NLM).

### INTRODUCCIÓN

En el vasto campo de la Medicina Interna, la terapéutica sobre los procesos infecciosos es la que, probablemente, ha supuesto un mayor avance en la curación radical de las enfermedades. En pocos gérmenes se ha probado una cantidad tan ingente de pautas terapéuticas como en el *Helicobacter pylori* (Hp). La tasa de resistencia a los antibióticos ha aumentado en todas las regiones del

mundo y por ende, las tasas de erradicación del germen han caído a niveles inaceptables. Cada día se multiplican los posibles regímenes farmacológicos, se hacen combinaciones de medicamentos y dosis diferentes, así como se añaden otros productos, como es el caso de la inclusión de probióticos, no solo por su posible acción directa de los mismos sobre el Hp sino además por sus efectos en el aumento de la tolerabilidad a los regímenes erradicadores indicados.

Citar como: Padilla Ruiz M, Fernández Aguiar ME, Arce Nuñez M, Polo Amorín R. Suplementación con *Lactobacillus rhamnosus* GG en la disminución de los efectos adversos durante la terapia erradicadora del *Helicobacter pylori*. Rev Gastroenterol Peru. 2013;33(2):121-30.

Al revisar la bibliografía disponible, se constata la existencia de pocos estudios en Latinoamérica sobre el uso de probióticos en la terapia erradicadora del Hp, ninguno de ellos incluidos en los meta-análisis publicados hasta la fecha.

Las publicaciones acerca del tema en Venezuela, son nulas hasta el momento, solo se extrapolan resultados de investigaciones foráneas, por lo que actualmente se desconoce si el uso de probióticos es útil y factible en este país, lo que constituye la principal motivación y a la vez la novedad de esta investigación.

### Suplementación probiótica en el tratamiento de la infección por Hp

La resistencia a la claritromicina ha sido identificada como uno de los factores más importantes en la resistencia antibiótica del Hp. Es significativo que en cerca del 20% de los pacientes, se reporte un fallo en la efectividad del tratamiento, siendo más llamativo que estos reportes sean en áreas de elevada prevalencia de infección por Hp. Varios esquemas y opciones han sido estudiadas, como la adición de bismuto y el uso de esquemas a base de levofloxacina, el cual ofrece una opción atractiva como terapia de segunda línea, fundamentalmente en lo que a efectos indeseables respecta<sup>(1)</sup>.

### Probióticos y ecoflora intestinal

El término "probiótico" fue introducido por primera vez en 1965, por Lilly y Stillwell; a diferencia de los antibióticos, se definió al probiótico como aquel factor de origen microbiológico que estimulaba el crecimiento de otros organismos. En 1989, Roy Fuller enfatizó el requisito de viabilidad para los probióticos e introdujo la idea de que debían tener un efecto beneficioso para el huésped<sup>(2)</sup>.

Un microorganismo puede ser considerado para la aplicación clínica cuando siendo inocuo, vivo y metabólicamente activo, además de ser capaz de soportar las barreras naturales del huésped, ejerza una influencia positiva en el huésped mediante la alteración de su equilibrio microbiano. Con el aumento en el número de patógenos resistentes a múltiples fármacos y el reconocimiento del papel que juega la microbiota humana en la salud y la enfermedad, el interés en los probióticos se ha renovado.

Diferentes efectos biológicos se han descrito de los probióticos incluyendo: 1) la síntesis de sustancias antimicrobianas como ácidos grasos orgánicos, amoníaco, peróxido de hidrógeno y bacteriocinas, que además de alterar el pH creando un medio adverso para los patógenos, modifican también las toxinas patógenas 2) la interacción competitiva con patógenos por "espacio y el alimento", mediante el consumo de los nutrientes disponibles y 3) la ocupación de sitios de adherencia microbiana, la modificación de las toxinas

o los receptores de las toxinas, la digestión parcial del azúcar y, por último, la inmunomodulación<sup>(2)</sup>.

Los probióticos más utilizados en la práctica clínica, además de ser los mejor estudiados, son las bacterias productoras de ácido láctico como *Lactobacillus spp.*, *Bifidobacterium spp.*, *Bacillus sp.*, y otras especies como *Escherichia coli*, *Saccharomyces boulardii* y *Streptococcus thermophilus*<sup>(3)</sup>.

Se han realizado investigaciones que exploran los posibles efectos de los probióticos en pacientes con infección por Hp. En particular los probióticos ejercen su efecto de diferentes maneras: 1) por una competencia directa con el Hp o por la inhibición de la adhesión y la producción de metabolitos y moléculas antimicrobianas y 2) al mejorar el cumplimiento a través de la reducción del abandono de la terapéutica antibiótica, al disminuir los efectos secundarios de la misma. La ingesta exógena de bacterias productoras de ácido láctico, particularmente aquellas con propiedades probióticas, puede reforzar estas funciones de protección en el estómago, por el mantenimiento de la homeostasis microbiológica local, interfiriendo con el Hp y/o disminuyendo el proceso inflamatorio<sup>(4)</sup>.

### Probióticos y Hp, efectos directos

Existen dos tipos principales de sustancias que han sido implicadas en la inhibición del Hp por las bacterias acidolácticas: Los ácidos grasos de cadena corta (AGCC) y las bacteriocinas. Los AGCC como el ácido fórmico, acético, propiónico, butírico y láctico son producidos durante el metabolismo de los hidratos de carbono por los probióticos y tienen un papel importante en la disminución del pH<sup>(5-7)</sup>.

Las *bacteriocinas* son compuestos con actividad potencial anti-Hp, son estructuras peptídicas pequeñas, resistentes al calor y dializables con actividad antimicrobiana, que son sintetizadas por varias especies bacterianas, incluyendo bacterias productoras del ácido láctico; han sido descritas varias de ellas como la nisina A, pediocina PO<sub>2</sub>, K leucocin y varios tipos de lactinas.

Al conseguir mejorar la actividad antibacteriana y anti-inflamatoria del epitelio intestinal, los probióticos estimulan la síntesis y secreción de proteínas citoprotectoras, incluyendo la "proteína de choque al calor", las defensinas, angiogeninas y la mucina por las células epiteliales intestinales<sup>(8-10)</sup>. Estudios recientes proporcionan evidencia significativa de que los probióticos previenen la apoptosis epitelial inducida y la alteración de la función de barrera<sup>(11-13)</sup>.

### Probióticos y Hp, efectos indirectos

Es conocido que la ocurrencia de eventos adversos durante la terapia anti-Hp, la mayoría atribuidos al uso de antibióticos en dosis de moderadas a altas, pueden afectar el cumplimiento del mismo y reducir

el rendimiento adecuado de la terapia erradicadora. La ocurrencia de estos eventos puede inducir a los pacientes a suspender el tratamiento, lo que conduce al fracaso de erradicación y posiblemente aumenta el riesgo de la aparición de cepas resistentes a antibióticos. Como resultado, dentro de las nuevas estrategias que se han aplicado para aumentar la tolerancia de la terapia erradicadora se incluyen también el uso de probióticos. Curiosamente, la eficacia de los suplementos probióticos en eventos adversos durante regímenes anti-*Hp* parece ser independiente de las especies probióticas utilizadas.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se implementó un estudio transversal y prospectivo, de casos y controles, aleatorizado y simple ciego, determinando los efectos adversos y su severidad, ocurridos durante la terapia erradicadora estándar y la suplementada con *Lactobacillus rhamnosus* GG.

### Universo y muestra

El universo estuvo constituido por el total de pacientes mayores de 18 años remitidos al departamento de Gastroenterología del Centro de Salud Integral de Montalbán, municipio Libertador del Distrito Metropolitano de Caracas, en la República Bolivariana de Venezuela, durante el primer semestre del año 2010, por presentar datos clínicos o referir sintomatología sugestiva de enfermedad esófago-gastro-duodenal para la realización de endoscopia digestiva superior. La muestra estuvo constituida por los primeros 103 pacientes, a los que se les realizó determinación de la infección por *Hp* a través del test de ureasa.

Se practicó endoscopia digestiva alta con videoendoscopio flexible, de visión frontal, tomando una muestra del antro gástrico para realización de la prueba de la ureasa. Según la marca comercial utilizada en el presente estudio, la lectura de la prueba de la ureasa se realizó a los 30 minutos, a las 3 y 24 horas de introducir la muestra en la solución descrita, comprobándose si se había producido el viraje de color de amarillo al rosa/rojo. En este estudio se prefirió realizar la dilución del reactivo unos 60 minutos antes de que el paciente fuese sometido a la exploración, desechándose las soluciones sobrantes después de cada sesión de endoscopia.

De los 66 pacientes diagnosticados con infección por *Hp* fueron incluidos para tratamiento 59 pacientes, después de haber sido excluidos aquellos que refiriesen antecedentes de terapia de erradicación previa para *Hp*, diagnóstico o sospecha de malignidad o enfermedad grave o antecedentes referidos de intolerancia o reacción adversa a las penicilinas o macrólidos.

Los 59 pacientes fueron asignados aleatoriamente en dos grupos (grupo *Lactobacillus*, n=29) y grupo control, n=30). La terapia erradicadora se basó en la

terapia estándar OCA durante 7 días con omeprazol 20 mg, amoxicilina 1 gr y claritromicina 500 mg, todo administrado dos veces al día. El grupo *Lactobacillus rhamnosus* GG recibió además 1 vial conteniendo *Lactobacillus rhamnosus* GG  $6 \times 10^9$  ufc, dos veces al día durante 14 días. Las indicaciones acerca del tratamiento fueron entregadas por escrito a cada paciente.

### Recolección de la información

Al concluir el tratamiento indicado se aplicó un cuestionario, propuesto y validado por De Boer et al, con el objetivo de determinar la tolerabilidad, el cumplimiento y los efectos adversos referidos durante la terapéutica erradicadora<sup>(14)</sup>. Los efectos adversos referidos en los dos grupos fueron comparados. El cumplimiento del tratamiento en el grupo *Lactobacillus* fue considerado cuando el mismo fue ingerido durante al menos el 85% de las veces.

La escala de intensidad para cada síntoma referido fue la siguiente: 1) no referido; 2) síntomas leves, que no interferían con las actividades diarias; 3) síntomas moderados que interferían con las actividades diarias varias veces a la semana; 4) síntomas intensos que interferían con las actividades diariamente o la intensidad de la sintomatología por lo que obligó a suspender el tratamiento.

Esta escala fue registrada para cada síntoma siguiente: diarrea, náuseas, trastornos del sabor, dolor epigástrico y meteorismo, (fueron los síntomas adversos referidos en la presente serie). El cuestionario fue aplicado por otro médico que desconocía el tratamiento indicado a cada paciente y que fue instruido en no preguntar sobre el mismo, solo acerca del cumplimiento y los efectos adversos referidos.

### Análisis estadístico

Los resultados recogidos se introdujeron en una base de datos creada en el programa Epidat 3.1. El estudio estadístico fue realizado por medio del mismo programa. La aparición de efectos adversos fue determinada en ambos grupos en bases por intención de tratar (ITT). La aparición de efectos adversos en ambos grupos fue comparada usando el test de  $X^2$ .

La comparación de los resultados de la presente investigación se realizó con estudios que evaluaban la utilización de Lactobacilos, los criterios de selección de los mismos fueron los siguientes:

1. Los estudios tenían que ser aleatorios y controlados.
2. Debían incluir al menos dos grupos de tratamiento: (a) triple terapia (IBP y dos antibióticos con o sin placebo) y (b) lactobacilo y similar triple terapia.
3. Los pacientes no debían haber recibido terapia anti-*Hp* previa.
4. Los resultados acerca de los efectos adversos tenían que estar disponibles.

Se realizó una búsqueda a través del Registro Cochrane (hasta 2010), PubMed (desde 1966 hasta 2010) y el *Science Citation Index* (1945 hasta 2010). La búsqueda se realizó por los siguientes descriptores combinados: (*Helicobacter pylori* OR H. Pylori AND *Lactobacillus*). Se incluyeron los estudios publicados en cualquier idioma. Los efectos adversos presentados fueron estudiados mediante el método de Mantel-Haenszel con efectos aleatorios en los pacientes con intención de tratar (ITT). La heterogeneidad entre los estudios se obtuvo a través de la prueba de Chi cuadrado. La significancia estadística de la heterogeneidad se consideró de 0.10.

## RESULTADOS

Se estudiaron 103 pacientes, 70 varones y 33 mujeres. De los pacientes estudiados 66 (64%) fueron positivos para la prueba de la ureasa. Los pacientes Hp+ presentaron una edad media de 56.6 (DS  $\pm$ 16,7) a su vez, la edad media de los pacientes Hp- fue de 53,1 (DS  $\pm$ 18,3).

El porcentaje global de positividad para el Hp en el presente estudio fue del 64%. La prevalencia de la infección según la procedencia residencial /no residencial fue del 64% vs. 64,3%.

El cumplimiento del tratamiento fue óptimo en ambos grupos y los síntomas presentados no condujeron en ninguno de los casos a abandono del tratamiento.

Los efectos adversos fueron referidos en el 34,4 % vs. 33,3% en los grupos con suplementación probiótica y sin esta respectivamente), mientras que la mayoría de los referidos fueron leves en ambos grupos.

De los síntomas adversos referidos en ambos grupos, la diarrea fue el más frecuente encontrándose en el 13,8% de los pacientes del grupo *Lactobacillus* y en el 20% de los del grupo control. Los restantes síntomas encontrados fueron el meteorismo, los trastornos del gusto, las náuseas y el dolor epigástrico (10,3% vs. 16%, 13,7% vs. 20%, 17,2% vs. 16,6% y 13,7 vs. 20% respectivamente en los grupos con suplementación probiótica y sin la misma).

## DISCUSIÓN

No se encontraron diferencias significativas de prevalencia de infección por Hp entre los diferentes grupos de edades. Una posible explicación, es que al corresponderse esta población con el tipo de transmisión de países en desarrollo, la infección por Hp haya ocurrido en la mayoría de los casos en la infancia.

El estudio refleja el patrón de infección para países en vías de desarrollo, en estos el Hp es positivo en el

20% de sujetos por debajo de los 40 años y asciende progresivamente hasta hacerse positivo en el 80 % de las personas por encima de los 60 <sup>(15,16)</sup>.

No se encontraron diferencias significativas en la infección por Hp según el sexo de los pacientes (varones/mujeres: 64,3% / 63,6%).

No fueron encontradas en el estudio diferencias significativas en la infección por Hp de los pacientes según la procedencia residencial o no del municipio (64% vs. 64,3%). La infección por Hp se encuentra unida a las condiciones higiénicas y socioeconómicas de la población, por los datos obtenidos parece que estas son similares en ambos grupos <sup>(17)</sup>.

La relación de la infección por Hp y los diferentes diagnósticos endoscópicos se muestra en la Tabla 1.

**Tabla 1.** Relación de la infección por Hp y los diferentes diagnósticos endoscópicos.

Diagnóstico	<i>Helicobacter pylori</i> positivos	Total de pacientes	<i>Helicobacter pylori</i> positivos %	OR (IC 95%)
Úlcera bulbar	13	14	92,8	1,55 (1,24 - 1,95)
Gastritis antral	18	20	90	1,55 (1,23 - 1,96)
Pangastritis	14	16	87,5	1,46 (1,13 - 1,88)
Gastritis del cuerpo	2	4	50	0,77 (0,28 - 2,08)
Úlcera gástrica	5	7	71,4	1,12 (0,68 - 1,83)
Cáncer gástrico	2	3	66,6	0,51 (0,10 - 2,55)
Duodenitis	10	15	66,6	1,04 (0,70 - 1,54)
Esofagitis	8	12	66,6	1,04 (0,68 - 1,60)
Hernia hiatal	9	13	69,2	1,09 (0,73 - 1,62)
Várices esofágicas	1	4	25	0,38 (0,06 - 2,09)
Normal	13	20	65	1,01 (0,71 - 1,45)
Úlcera pilórica	1	2	50	0,77 (0,19 - 3,03)
Pólipo gástrico	1	3	33,3	0,51 (0,10 - 2,55)
Otros diagnósticos	2	4	50	0,77 (0,28 - 2,88)
2 Esofagitis candidiásicas				
1 Divertículo esofágico				
1 Gastrectomía Billroth II				

### Efectos adversos referidos durante el tratamiento erradicador

Acerca de los efectos de la suplementación con *Lactobacillus GG* sobre los efectos adversos durante la terapia erradicadora del Hp, la revisión bibliográfica

realizada sobre el tema mostró un total de 30 estudios relevantes potenciales para comparar el presente trabajo, de ellos se excluyeron 21 artículos por no utilizar la triple terapia combinada en el régimen erradicador, el uso de combinaciones con otros probióticos, uso de terapia secuenciales y terapias de segunda línea. Otros tres estudios fueron excluidos en el análisis conjunto realizado debido a la no descripción en los mismos de los efectos adversos acontecidos. Finalmente se comparó la presente investigación con seis estudios, las principales características de los mismos se muestran en la Tabla 2.

**Tabla 2.** Revisión de la literatura de trabajos similares.

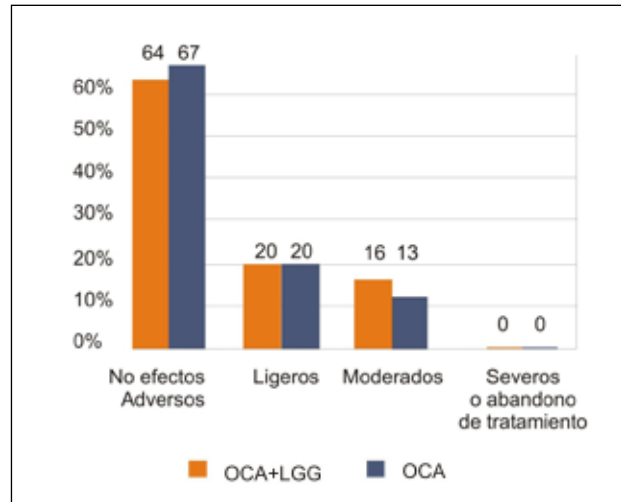
Autor (referencia)	Cantidad de casos	Régimen Lactobacillus (Terapia anti-HP)	% pacientes con efectos adversos de casos Lactobacillus / control
Arnuzzi 2001 (100)	60 (30/30)	Lactobacillus GG 6 x 10 <sup>9</sup> dos veces/día por 14 días (RCT) ± placebo	40/66,7
Arnuzzi 2001 (101)	120 (60/60)	Lactobacillus GG 6 x 10 <sup>9</sup> dos veces/día por 14 días (PCT)	43,3/61,7
Canducci 2000 (102)	120 (60/60)	Lactobacillus GG 5 x 10 <sup>9</sup> dos veces/día por 10 días (RCA x 7 días)	35/27
Cremonini 2002 (103)	42 (21/21)	Lactobacillus GG 6 x 10 <sup>9</sup> dos veces/día por 14 días (RCT x 7 días) ± placebo	14/60
Scaccianocce 2008 (104)	33 (17/16)	Lactobacillus ATCC 55730 6 x 10 <sup>9</sup> dos veces/día por 14 días (LCA x 7 días)	5,9/26,7
Sykora 2005 (105)	86 (39/47)	Lactobacillus GG DN114 6 x 10 <sup>9</sup> dos veces/día por 14 días (OCA x 7 días) ± placebo	17,9/19,1
Padilla 2005	59 (29/30)	Lactobacillus GG 6 x 10 <sup>9</sup> dos veces/día por 7 días (OCA x 7 días)	34,4/33,3

C, claritromicina; A, amoxicilina; R, rabeprazol; P, pantoprazol; O, omeprazol; L, lansoprazol

**Severidad de la sintomatología referida**

Al analizar la severidad de los síntomas adversos referidos, la mayoría de los pacientes en ambos grupos no los refirieron (63,6% vs. 66,6% en los grupos con suplementación probiótica y sin esta respectivamente), mientras que la mayoría de los referidos fueron leves en ambos grupos (Figura 1).

Cremonini y cols., en su estudio encontraron que la mayoría de los efectos secundarios referidos fueron leves. Aunque en los restantes estudios analizados no se refiere la intensidad de la sintomatología, Arnuzzi plantea en sus dos investigaciones la aparición de síntomas en el 40% vs. 66,7% y 43,3% vs. 61,7% de los pacientes de los grupos con Lactobacillus y sin este. Canducci y Cremonini, 35% vs. 27% y 14 vs. 60% respectivamente, mientras Scaccianocce, 5,9%



**Figura 1.** Efecto de la adición de *Lactobacillus* GG en la severidad de los síntomas adversos referidos y el cumplimiento del tratamiento.

vs. 26,7% y Sykora 17,9% vs. 19,1% para los grupos que recibieron suplementación probiótica y sin ella respectivamente. En su estudio Canducci no refiere abandono del tratamiento, por lo que es de suponer que la intensidad de los síntomas presentados no llegó a causar suspensión del mismo. Igual resultado refiere Cremonini, aunque la sintomatología fue menor en los pacientes que recibieron probióticos, el cumplimiento del mismo fue total tanto con suplementación probiótica o no (Tabla 3) <sup>(18-23)</sup>.

**Análisis individual de los efectos adversos referidos**

Los síntomas individuales ocurridos durante la terapia de erradicación fueron analizados individualmente tal como se muestra en la Figura 2. La incidencia de diarrea fue reportada en el 13,8% de los pacientes del grupo con Lactobacillus, mientras el mismo efecto adverso se reportó en el 20% de los pacientes del grupo control, siendo el síntoma más frecuente.

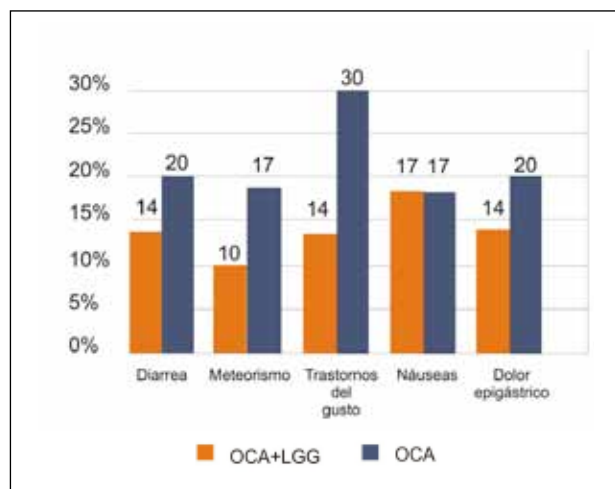
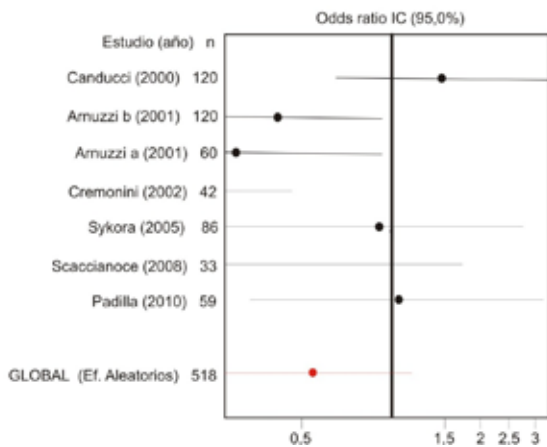
La incidencia de diarrea durante el tratamiento en los diferentes estudios comparados se muestra en la Tabla 4. Arnuzzi refiere en sus dos estudios la aparición de diarrea en el 6,6% vs. 23,3% y 3,3% vs. 26,6% de los pacientes de los grupos con Lactobacillus y sin este. Scaccianocce 0% vs. 12,5%, mientras Canducci y Cremonini, 5,0 % vs. 8,3% y 4,7% vs. 28,5% respectivamente, para los grupos que recibieron suplementación probiótica y sin ella respectivamente <sup>(18-21)</sup>.

El uso de los probióticos en la diarrea asociada a antibióticos ha sido propuesto en base a su capacidad de restaurar la flora intestinal normal, aunque en el caso del *Lactobacillus* GG la capacidad de inhibir las propiedades procinéticas de los macrólidos ha sido implicada. Los resultados recientes muestran que los probióticos pueden ejercer efectos protectores para el desarrollo de la salud sistema intestinal, además el LGG disminuye

**Tabla 3.** Meta-análisis efecto de la terapia suplementada con *Lactobacillus* GG versus triple terapia estándar en la incidencia de la totalidad de efectos adversos.

Estudio (año)	Lactobacilo Eventos	Lactobacilo Total	Control Eventos	Control Total	Pesos %	OR (IC95,0%)
Canducci (2001)	21	60	16	60	18,9	1,48 (0,67-3,23)
Arnuzzi b (2001)	26	60	37	60	19,6	0,47 (0,22-0,98)
Arnuzzi a (2001)	12	30	20	30	15,2	0,33 (0,11-0,95)
Cremonini (2002)	3	21	12	21	10,5	0,11 (0,02-0,53)
Sykora (2005)	7	39	9	47	14,8	0,92 (0,30-2,75)
Scaccianoce (2008)	1	17	4	16	5,7	0,17 (0,01-1,75)
Padilla (2010)	10	29	10	30	14,9	1,05 (0,35-3,09)
Total (95% IC)	80	246	108	252	100,0	0,56 (0,29-1,05)

Heterogeneidad: Chi = 14,16 GI = 6 (p=0,02)

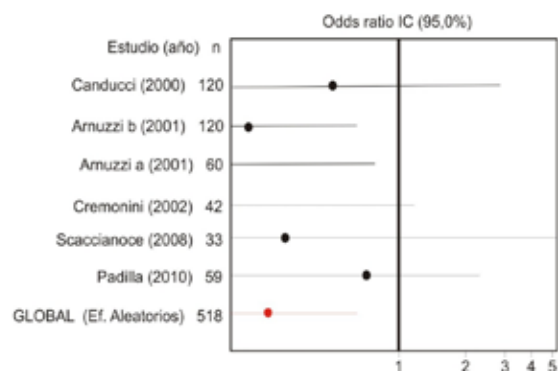


**Figura 2.** Efecto de la adición de *Lactobacillus* GG en la incidencia de efectos adversos referidos.

**Tabla 4.** Meta-análisis efecto de la terapia suplementada con *Lactobacillus* GG versus triple terapia estándar en la incidencia de diarrea.

Estudio (año)	Lactobacilo Eventos	Lactobacilo Total	Control Eventos	Control Total	Pesos %	OR (IC95,0%)
Canducci (2001)	3	60	5	60	20,0	0,57 (0,13-2,53)
Arnuzzi b (2001)	4	60	14	60	31,6	0,23 (0,07-0,76)
Arnuzzi a (2001)	1	30	8	30	9,5	0,10 (0,01-0,88)
Cremonini (2002)	1	21	6	21	8,8	0,12 (0,01-1,15)
Scaccianoce (2008)	0	17	2	16	7,8	0,41 (0,03-5,02)
Padilla (2010)	4	29	6	30	22,9	0,64 (0,16-2,55)
Total (95% IC)	13	117	41	217	100,0	0,32 (0,16-0,62)

Heterogeneidad: Chi = 3,63 GI = 5 (p=0,60)



químicamente la apoptosis inducida y aumenta la expresión de genes involucrados principalmente en respuestas citoprotectoras <sup>(24)</sup>.

A pesar de que existe importante evidencia de que algunos de estos síntomas tales como el meteorismo, la diarrea o el estreñimiento están directamente relacionados con una alteración cualitativa o cuantitativa de la microecología intestinal, poco se sabe sobre el balance microbiológico intestinal y otros eventos adversos comunes, tales como los trastornos del gusto. Parece ser que el desequilibrio del microambiente intestinal durante las terapias con antibióticos está relacionado con la permanencia de las drogas no absorbidas o secretadas en el contenido intestinal, causando una reducción de la flora saprofita normal y el crecimiento excesivo de cepas indígenas potencialmente patógenas resistentes a antibióticos <sup>(25,26)</sup>.

*Lactobacillus rhamnosus* es un componente principal de la población de lactobacilos que habita naturalmente en el tracto gastrointestinal de humanos y animales. Existen varias cepas de lactobacilos y bifidobacterias, así

como *Bacillus clausii*, que parecen reducir los efectos de la antibioticoterapia y mejoran la adherencia de los pacientes. Estas cepas demuestran eficacia en la disminución de los efectos colaterales, pero no alteran la tasa de erradicación. Un meta-análisis reciente de 14 ensayos aleatorizados sugiere que si se suplementan los regímenes antibióticos anti-Hp con ciertos probióticos sería también efectivo para aumentar las tasas de erradicación y puede considerarse útil para pacientes en los que falle la erradicación <sup>(27)</sup>.

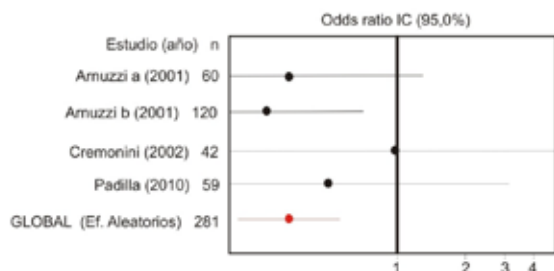
Actualmente no hay evidencia suficiente para avalar el concepto de que un probiótico solo, sin antibiótico concomitante, sería eficaz en la erradicación del Hp aunque existen referencias que sugieren que ciertos probióticos pueden ser útiles como terapia adyuvante con antibióticos en la erradicación de la infección por Hp <sup>(28,29)</sup>.

El meteorismo se presentó en el 10,3% de los pacientes con suplementación probiótica vs. 16,6% en los pacientes sin esta durante el tratamiento tal como se muestra en la Tabla 5. Arnuzzi lo comunica en el 36,6% vs. 56,6% y 16,6% vs. 40,0% de los pacientes de los grupos con *Lactobacillus* y sin este en cada estudio, mientras Cremonini comunica la referencia del síntoma en el 19,0% por igual en ambos grupos <sup>(18,19,21)</sup>.

**Tabla 5.** Meta-análisis efecto de la terapia suplementada con *Lactobacillus* GG versus triple terapia estándar en la incidencia de meteorismo.

Estudio (año)	Lactobacilo Eventos Total	Control Eventos Total	Pesos %	OR (IC95,0%)
Arnuzzi a (2001)	11 30	17 30	29,5	0,44 (0,15-1,24)
Arnuzzi b (2001)	10 60	24 60	43,5	0,30 (0,12-0,70)
Cremonini (2002)	4 21	4 21	13,3	1,00 (0,21-4,66)
Padilla (2010)	3 29	5 30	13,4	0,57 (0,12-2,67)
Total (95% IC)	28 140	50 141	100,0	0,43 (0,24-0,75)

Heterogeneidad: Chi = 1,98 GI = 3 (p=0,57)



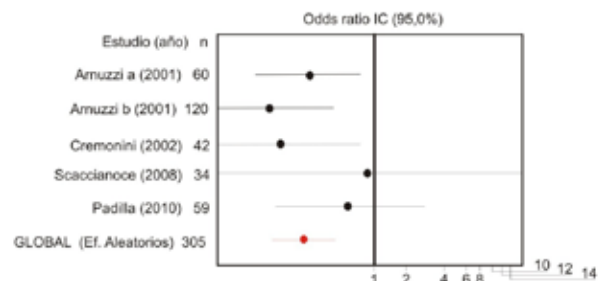
Los trastornos del gusto referidos se muestran en la Tabla 6. En la presente serie se registró el síntoma presente en el 13,7% vs. 20,0% del grupo probiótico y

control respectivamente. Arnuzzi refiere la incidencia del síntoma en el 6,6% vs. 26,6% en una de sus series y 23,3% vs. 50,0% en la otra. Por su parte Cremonini refiere la aparición del mismo 9,5% vs. 38,4%, mientras Scaccianoce refiere el síntoma en el 6,25% del grupo sin suplementación probiótica mientras que no registra el mismo en los que la recibieron <sup>(18,19,21,22)</sup>.

**Tabla 6.** Meta-análisis efecto de la terapia suplementada con *Lactobacillus* GG versus triple terapia estándar en la incidencia de trastornos del gusto.

Estudio (año)	Lactobacilo Eventos Total	Control Eventos Total	Pesos %	OR (IC95,0%)
Arnuzzi a (2001)	4 60	16 60	32,2	0,30 (0,10-0,92)
Arnuzzi b (2001)	7 30	15 30	28,6	0,15 (0,04-0,49)
Cremonini (2002)	2 21	8 21	13,6	0,17 (0,03-0,93)
Scaccianoce (2008)	0 17	1 16	4,8	0,88 (0,05-15,36)
Padilla (2010)	4 29	6 30	20,6	0,64 (0,16-2,55)
Total (95% IC)	17 157	46 157	100,0	0,28 (0,15-0,53)

Heterogeneidad: Chi = 3,37 GI = 4 (p=0,49)



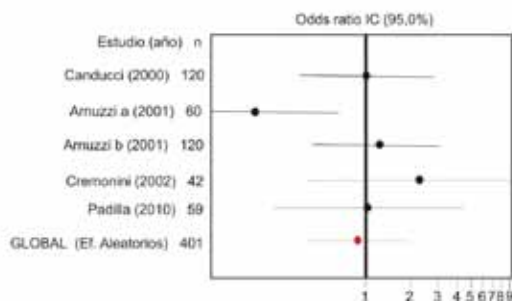
En la investigación realizada las náuseas fueron registradas en el 17,2% vs. 16,6% de los pacientes de ambos grupos, los resultados de la misma se muestran en la Tabla 7. Arnuzzi en sus estudios recoge el síntoma en el 26,6% vs. 23,3% y 10,0% vs. 36,6% de ambas series, mientras Cremonini las refiere en los grupos con tratamiento con *Lactobacillus* y sin este, en el 23,8% vs. 14,2% respectivamente <sup>(18,19,21)</sup>.

El dolor epigástrico como síntoma fue referido en esta investigación en el 13,7% vs. 20,0% de los pacientes del grupo que recibió *Lactobacillus* y el que no lo recibió respectivamente, Canducci lo registra en el 6,6% y 3,3% de ambos grupos, mientras Cremonini lo refiere en el 33,3% vs. 14,2% de los casos de ambos grupos. Por su parte Arnuzzi en sus dos investigaciones sobre el tema los registra en el 6,6% vs. 10,0% y en el 33,3% vs. 30,0% respectivamente. Los datos se registran en la Tabla 8. <sup>(18-21)</sup>

**Tabla 7.** Meta-análisis efecto de la terapia suplementada con *Lactobacillus* GG versus triple terapia estándar en la incidencia de náuseas.

Estudio (año)	Lactobacilo Eventos	Total	Control Eventos	Total	Pesos %	OR (IC95,0%)
Canducci (2001)	9	60	9	60	15,6	1,00 (0,36-2,72)
Amuzzi a (2001)	16	60	14	60	30,3	1,19 (0,36-2,72)
Amuzzi b (2001)	3	30	11	30	15,6	0,19 (0,04-0,78)
Cremonini (2002)	5	21	3	21	13,0	1,87 (0,38-9,12)
Padilla (2010)	5	29	5	30	16,3	1,04 (0,26-4,05)
Total (95% IC)	38	200	42	201	100,0	0,89 (0,46-1,69)

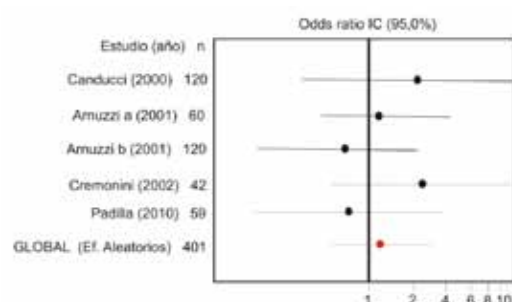
Heterogeneidad: Chi = 5,99 I<sup>2</sup> = 4 (p=0,19)



**Tabla 8.** Meta-análisis efecto de la terapia suplementada con *Lactobacillus* GG versus triple terapia estándar en la incidencia de dolor epigástrico.

Estudio (año)	Lactobacilo Eventos	Total	Control Eventos	Total	Pesos %	OR (IC95,0%)
Canducci (2001)	4	60	2	60	12,2	2,00 (0,36-11,76)
Amuzzi a (2001)	4	60	6	60	31,0	1,16 (0,39-3,46)
Amuzzi b (2001)	10	30	9	30	21,1	0,64 (0,17-2,40)
Cremonini (2002)	7	21	3	21	16,2	2,47 (0,54-11,14)
Padilla (2010)	4	29	6	30	19,2	0,64 (0,16-2,55)
Total (95% IC)	29	200	26	201	100,0	1,11 (0,60-2,03)

Heterogeneidad: Chi = 2,85 I<sup>2</sup> = 4 (p=0,58)



Otros efectos adversos, como los trastornos del gusto no han sido satisfactoriamente explicados en base a la disrupción de la microflora del tracto intestinal. Sin embargo, las preparaciones probióticas contienen normalmente vitaminas que pudiesen proteger contra el desarrollo de glositis, siendo la aparición de los trastornos del sabor menores en pacientes con suplementación probiótica durante el tratamiento (21).

**Meta-análisis**

La prueba de Der Simonian y Laird no reveló, con un nivel de confianza del 95%, evidencia estadística de heterogeneidad para el estadístico Q, en todos los análisis fue mayor de 0,10 lo que permite aceptar la homogeneidad de los estudios incluidos. En el meta-análisis realizado por Tong y cols., en el año 2007, el autor concluyó que la suplementación con probióticos puede ser efectiva en el incremento de la tasa de erradicación en la terapia anti-Hp. Sin embargo, en este análisis se utilizaron múltiples cepas probióticas y aunque en el mismo se muestra al *Lactobacillus* GG como dominante, los efectos de los restantes probióticos fueron limitados, resultados semejantes refiere Zou en su estudio, donde además plantea que el uso de probióticos mejoraba las tasas de erradicación, mayormente al utilizar *L. casei* y menos con el uso de *L. acidophilus* y *L. Reuteri* (28,30).

En el presente estudio no se consideró la efectividad de la erradicación del Hp, y no es que no se hubiese considerado la importancia de la variable, si no que en el marco donde se llevó a cabo el mismo no se contaba con la posibilidad de medios diagnósticos para verificar la curación de la infección (prueba de aliento o antígenos fecales), sin embargo, no deja de constituir una recomendación para próximos estudios sobre el tema.

Los datos para el análisis conjunto de los efectos indeseables totales fueron extraídos de siete estudios, incluido el presente. De ellos tres estudios mostraron una disminución significativa en la aparición de efectos adversos gastrointestinales, mientras que en dos los efectos adversos fueron mayormente registrados de forma significativa en el grupo donde se utilizó el probiótico. La aparición de efectos adversos de forma global no mostró diferencias significativas entre el grupo Lactobacilo y el grupo control: 33,2% y 43,1% respectivamente, al realizar el meta-análisis de estos datos el OR fue de 0,5615 (95% IC=0,2986-1,0560) tal como se muestra en el gráfico incluido en la Tabla 3.

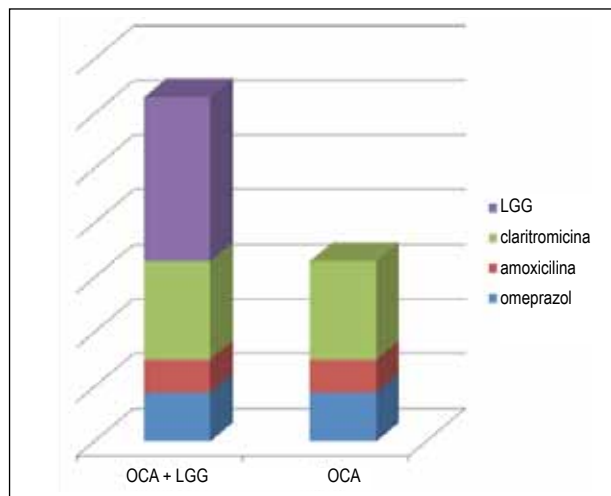
El análisis conjunto de los síntomas individuales durante la terapia erradicadora como diarrea, meteorismo, dolor epigástrico, náuseas y trastornos del sabor también fue realizado. La incidencia de diarrea (5,9% vs.18,9%), meteorismo (20,0% vs. 35,4%) y trastornos del gusto (10% vs. 29,2%) fueron significativamente menores en el grupo suplementado con *Lactobacillus*: OR= 0,3221 (95% IC=0,1661-0,6245), OR=0,4318 (95%



IC=0,2459-0,7584), OR= 0,2830 (95% IC=0,1509-0,5309) respectivamente. La incidencia de náuseas, aunque fue menor en el grupo suplementado con *Lactobacillus* no mostró significancia estadística (19,0% vs. 20,8%) OR=0,8911 (95% IC=0,4677-1,6977). Solo el dolor epigástrico, al analizar en conjunto los estudios fue más referido, aunque de forma no significativa, en el grupo *Lactobacillus* (14,5% vs. 12,9%) OR= 1,11 (95% IC=0,6048-2,0371).

### Costos del tratamiento

En cuanto al costo del tratamiento por paciente para una semana, el añadir *Lactobacillus* al régimen estándar lo incrementa significativamente (BsF. 114 vs. BsF. 64) siendo casi el doble que sin este, tal como se muestra en la Figura 3. Es de señalar que los costos de los medicamentos utilizados en el estudio fueron los del año 2009. En su estudio Cremonini determinó que el costo final al adicionar *Lactobacillus* es de 11,8 euros adicionados al costo de la terapia estándar<sup>(21)</sup>. Existen limitaciones a la hora de generalizar las conclusiones aún en el contexto del meta-análisis utilizado para su comparación, ya que los mismos no incluyen pacientes de África, Asia o Norte América. Los estudios comparados fueron realizados en Italia, República Checa y Venezuela.



**Figura 3.** Efecto de la adición de *Lactobacillus* GG en el costo total del tratamiento.

### Conclusiones

Aunque los efectos adversos referidos fueron menores en el grupo al que se adicionó *Lactobacillus* a la terapia estándar no se encontraron diferencias significativas entre ambos, así como tampoco en la tolerabilidad al tratamiento incrementando significativamente el costo del tratamiento al adicionar *Lactobacillus* GG al mismo. Tomando en consideración los resultados del presente estudio y del meta-análisis realizado, no se recomienda añadir *Lactobacillus* GG a la terapia erradicadora de primera línea del Hp.

### BIBLIOGRAFÍA

- Kang JM, Kim N, Lee DH, Park YS, Kim YR, Kim JS, et al. [Second-line treatment for Helicobacter pylori infection: 10-day moxifloxacin-based triple therapy versus 2-week quadruple therapy.](#) *Helicobacter.* 2007;12(6):623-8.
- Guarner F, Khan AG, Garisch J, Eliakim R, Gangl A, Thomson A, et al. [Probióticos y Prebióticos.](#) Guía Práctica. Milwaukee, WI: Organización Mundial de Gastroenterología; 2008.
- Yan F, Brent DB. [Probiotics: progress toward novel therapies for intestinal diseases.](#) *Curr Opin Gastroenterol.* 2010;26(2):95-101.
- Gotteland M, Brunser O, Cruchet S. [Systematic review: are probiotics useful in controlling gastric colonization by Helicobacter pylori?](#) *Aliment Pharmacol Ther.* 2006;23(8):1077-86.
- Mukai T, Asasaka T, Sato E, Mori K, Matsumoto M, Ohori H. [Inhibition of binding of Helicobacter pylori to the glycolipid receptors by probiotic Lactobacillus reuteri.](#) *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2002;32(2):105-10.
- Pinchuk IV, Bressollier P, Verneuil B, Fenet B, Sorokulova IB, Mégraud F, et al. [In vitro anti-Helicobacter pylori activity of the probiotic strain Bacillus subtilis 3 is due to secretion of antibiotics.](#) *Antimicrob Agents Chemother.* 2001;45(11):3156-61.
- Bhatia SJ, Kochar N, Abraham P, Nair NG, Mehta AP. [Lactobacillus acidophilus inhibits growth of Campylobacter Pylori in vitro.](#) *J Clin Microbiol.* 1989;27(10):2328-30.
- Vanderpool C, Yan F, Polk DB. [Mechanisms of probiotic action: implications for therapeutic applications in inflammatory bowel diseases.](#) *Inflamm Bowel Dis.* 2008;14(11):1585-96.
- Lin PW, Nasr TR, Berardinelli AJ, Kumar A, Neish AS. [The probiotic Lactobacillus GG may augment intestinal host defense by regulating apoptosis and promoting cytoprotective responses in the developing murine gut.](#) *Pediatr Res.* 2008;64(5):511-6.
- Hoermannsperger G, Clavel T, Hoffmann M, Reiff C, Kelly D, Loh G, et al. [Post-translational inhibition of IP-10 secretion in IEC by probiotic bacteria: impact on chronic inflammation.](#) *PLoS One.* 2009;4(2):e4365.
- Yan F, Cao H, Cover TL, Whitehead R, Washington MK, Polk DB. [Soluble proteins produced by probiotic bacteria regulate intestinal epithelial cell survival and growth.](#) *Gastroenterology.* 2007;132(2):562-75.
- Seth A, Yan F, Polk DB, Rao RK. [Probiotics ameliorate the hydrogen peroxide-induced epithelial barrier disruption by a PKC- and MAP kinase-dependent mechanism.](#) *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2008;294(4):G1060-9.
- Kamada N, Maeda K, Inoue N, Hisamatsu T, Okamoto S, Hong KS, et al. [Nonpathogenic Escherichia coli strain Nissle 1917 inhibits signal transduction in intestinal epithelial cells.](#) *Infect Immun.* 2008;76(1):214-20.
- de Boer WA, Thys JC, Borody TJ, Graham DY, O'Morain C, Tytgat GN. [Proposal for use of a standard side effect scoring system studies exploring Helicobacter pylori treatment regimens.](#) *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 1996;8(7):641-3.
- Zaterka S, Eisig JN, Chinzon D, Rothstein W. [Factors related to Helicobacter pylori prevalence in an adult population in Brazil.](#) *Helicobacter.* 2007;12(1):82-8.
- Das JC, Paul N. [Epidemiology and pathophysiology of Helicobacter pylori infection in children.](#) *Indian J Pediatr.* 2007;74(3):287-90.
- Malaty HM. [Epidemiology of Helicobacter pylori infection.](#) *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2007;21(2):205-14.
- Armuzzi A, Cremonini F, Bartolozzi F, Canducci F, Candelli M, Ojetti V, et al. [The effect of oral administration of Lactobacillus GG on antibiotic-associated gastrointestinal side-effects during Helicobacter pylori eradication therapy.](#) *Aliment Pharmacol Ther.* 2001;15(2):163-9.
- Armuzzi A, Cremonini F, Ojetti V, Bartolozzi F, Canducci F, Candelli M, et al. [Effect of Lactobacillus GG supplementation on antibiotic-associated gastrointestinal side effects during Helicobacter pylori eradication therapy: a pilot study.](#) *Digestion.* 2001;63(1):1-7.
- Canducci F, Armuzzi A, Cremonini F, Cammarota G, Bartolozzi F, Pola P, et al. [A lyophilized and inactivated culture of Lactobacillus acidophilus increases Helicobacter pylori eradication rates.](#) *Aliment Pharmacol Ther.* 2000;14(12):1625-9.

21. Cremonini F, Di Caro S, Covino M, Armuzzi A, Gabrielli M, Santarelli L, et al. [Effect of different probiotic preparations on anti- Helicobacter pylori therapy-related side effects: a parallel group, triple blind, placebo-controlled study.](#) Am J Gastroenterol. 2002;97(11):2744-9.
22. Scaccianoce G, Zullo A, Hassan C, Gentili F, Cristofari F, Cardinale V, et al. [Triple therapies plus different probiotics for Helicobacter pylori eradication.](#) Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2008;12(4):251-6.
23. Sýkora J, Valečková K, Amlerová J, Siala K, Dedek P, Watkins S, et al. [Effects of a specially designed fermented milk product containing probiotic Lactobacillus casei DN-114 001 and the eradication of H. Pylori in children: a prospective randomized double-blind study.](#) J Clin Gastroenterol. 2005;39(8):692-8.
24. de Moreno de LeBlanc A, Dogi CA, Galdeano CM, Carmuega E, Weill R, Perdígón G. [Effect of the administration of a fermented milk containing Lactobacillus casei DN-114001 on intestinal microbiota and gut associated immune cells of nursing mice and after weaning until immune maturity.](#) BMC Immunol. 2008;9:27.
25. Gasbarrini A, Ojetti V, Armuzzi A, Branca G, Canducci F, Torre ES, et al. [Efficacy of a multistep strategy for Helicobacter pylori eradication.](#) Aliment Pharmacol Ther. 2000;14(1):79-83.
26. Bühling A, Radun D, Müller WA, Malfertheiner P. [Influence of anti-Helicobacter pylori triple-therapy with metronidazole, omeprazole, clarithromycin on intestinal microflora.](#) Aliment Pharmacol Ther. 2001;15(9):1445-52.
27. Zou J, Dong J, Yu X. [Meta-analysis: Lactobacillus containing quadruple therapy versus standard triple first-line therapy for Helicobacter pylori eradication.](#) Helicobacter. 2009;14(5):97-107.
28. Tong JL, Ran ZH, Shen J, Zhang CX, Xiao SD. [Meta-analysis: the effect of supplementation with probiotics on eradication rates and adverse events during Helicobacter pylori eradication therapy.](#) Aliment Pharmacol Ther. 2007;25(2):155-68.
29. Sakamoto I, Igarashi M, Kimura K, Takagi A, Miwa T, Koga Y. [Suppressive effect of Lactobacillus gasseri OLL 2716 \(LG21\) on Helicobacter pylori infection in humans.](#) J Antimicrob Chemother. 2007;47(5):709-10.
30. Zou, J., Dong, J., Xiaofeng, Y. [Meta-analysis: Lactobacillus containing quadruple therapy versus standard triple first-line therapy for helicobacter pylori eradication.](#) Helicobacter 2009; 14: 449–459.

**Correspondencia:**

Padilla Ruiz Maykel  
Hospital Universitario Arnaldo Milián Castro  
Departamento de Gastroenterología. Santa Clara. Villa Clara 10500. Cuba  
E-mail: [ipm4712@capiro.vcl.sld.cu](mailto:ipm4712@capiro.vcl.sld.cu)  
[padillagastroenterologo@gmail.com](mailto:padillagastroenterologo@gmail.com)