

UNIVERSIDAD INTERNACIONAL PARA EL DESARROLLO SOSTENIBLE

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
ESCUELA DE MEDICINA.



**INFORME FINAL DE TESIS PARA OPTAR AL TITULO DE MEDICO Y
CIRUJANO**

“Efecto del uso prolongado de probióticos sobre la resistencia bacteriana: revisión
sistemática y metaanálisis”.

AUTORES:

Bachillera: Anette Karina Mayorga Ortega

Bachillera: Christian Vanessa Salazar Moreno

TUTOR:

Dr. Armando Ulloa González

MSc, Salud Comunitaria.

Managua, Nicaragua, Julio 2025

ÍNDICE

1.	AGRADECIMIENTO	i
2.	DEDICATORIA	ii
3.	RESUMEN	iii
4.	OPINIÓN DEL TUTOR	iv
5.	INTRODUCCION	1
6.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	4
6.1	Caracterización del problema	4
6.2	Delimitación del problema	5
6.3	Formulación del problema	6
7.	ANTECEDENTES	7
8.	JUSTIFICACIÓN	10
8.1	Conveniencia institucional	10
8.2	Relevancia social	10
8.3	Valor teórico	10
8.4	Relevancia metodológica	11
8.5	Importancia e implicancia económica, social y productiva:	11
9.	OBJETIVOS	12
10.	MARCO TEORICO	13
10.1	Generalidades de los probióticos y su uso en salud humana	13
10.2	Probióticos como reservorios de genes de resistencia	15
10.3	Resistencia antimicrobiana: un problema global	17
10.4	Estudios que evidencian el efecto de los probióticos en el resistoma intestinal en humanos y transferencia de resistencia a múltiples fármacos.	18
10.4.1	Impacto de los probióticos en la función farmacológica	18
10.5	Evidencia de la expansión del resistoma intestinal	19
10.6	Evidencia in vivo e in situ de la transmisión de ARG	20
10.7	Evidencia indirecta que infiere la transmisión de ARG	21
10.8	Evidencia in vitro de transferencia de ARG	21
11.	HIPOTESIS	22
12.	DISEÑO METODOLOGICO	23
13.	RESULTADOS	32
14.	ANALISIS Y DISCUSION DE LOS RESULTADOS	62
15.	CONCLUSIONES	67
16.	RECOMENDACIONES	69
17.	REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	70
18.	ANEXOS	76

1. AGRADECIMIENTO

Llegar hasta aquí ha sido un recorrido lleno de retos, aprendizaje, sacrificios y satisfacciones.

Este trabajo final representa más que el cierre de una etapa académica; es el reflejo del esfuerzo compartido con muchas personas que marcaron nuestra formación.

A Dios, por ser luz en cada amanecer incierto, por sostenernos cuando las fuerzas flaquearon y por mostrarnos que el conocimiento sin humildad carece de propósito.

Agradecemos profundamente al Dr. Armando Ulloa, por habernos acompañado con sabiduría, paciencia y respeto. Su guía fue clave para que esta tesis tomara forma y profundidad, y su confianza en nosotras nos impulsó a seguir adelante incluso en momentos de duda.

Gracias a nuestras familias, por ser el sostén que nunca flaqueó. Por su amor silencioso, por sus oraciones, por entender nuestras ausencias, y por recordarnos siempre quienes somos, aun cuando nos sentíamos perdidas entre guardias y libros.

Agradecemos también a quienes compartieron con nosotros este camino; compañeros de clases, amigos de batallas, de desvelos, de sonrisas entre pasillos. Ustedes hicieron que esta carrera fuera más llevadera y más humana.

A cada paciente que cruzó nuestro camino, gracias por enseñarnos lo esencial, que curar es un acto de entrega y escuchar, una forma de sanar.

Finalmente, agradecemos a la medicina, por habernos elegido tanto como nosotras la elegimos.

Por mostrarnos su crudeza y su belleza, y por darnos la oportunidad de servir a través del conocimiento y la compasión.

Con gratitud,

Anette Karina Mayorga Ortega

Christian Vanessa Salazar Moreno

2. DEDICATORIA

A Dios, fuente de sabiduría, fortaleza y guía en cada paso de este largo camino.

A nuestras familias, por ser nuestro mayor pilar, por su amor incondicional, sus sacrificios silenciosos y su apoyo constante, aun en los momentos más difíciles.

A nuestros pacientes, quienes, sin saberlo, nos enseñaron más de lo que cualquier libro podría.

Por permitirnos acompañar sus historias y convertirnos, con humildad, en parte de sus vidas.

Dedicamos este trabajo también a todos aquellos que nos inspiraron a no rendirnos, incluso cuando el camino se tornó cuesta arriba. Esta meta es tanto de ustedes como nuestra.

3. RESUMEN

Objetivo

Se efectuó un estudio de revisión sistemática y metaanálisis de ensayos clínicos controlados para evaluar la evidencia disponible sobre los efectos del uso prolongado de probióticos en la aparición, diseminación o modificación de la resistencia bacteriana en humanos.

Diseño Metodológico

Trece estudios ECA fueron incluidos, luego de revisar, filtrar y seleccionar 40 estudios obtenidos de la base de datos de PUBMED, de los cuales se seleccionaron 13 estudios, con una muestra total de 2348, que cumplieron los criterios de inclusión de este metaanálisis.

En la búsqueda de la información se siguieron las pautas PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses), y el análisis estadístico se llevó a cabo con el programa estadístico RevMan Analyses v5.0 para Windows (Colaboración Cochrane, Copenhague, Dinamarca). La presencia de heterogeneidad estadística entre ensayos se evaluó mediante las pruebas chi cuadrada(X^2) e Índice de heterogeneidad (I^2); un valor $p < 0,005$.

Resultados

El suplemento de probióticos en niños lactantes, se demostró que el probiótico en base a *Bifidobacterium longum* subsp. *infantis* (B. *infantis*) EVC001, y el suplemento de *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*, tuvieron una menor abundancia de genes de resistencia a los antibióticos (ARG) que los que recibieron placebo

En cambio, en la revisión sistemática y metaanálisis de 5 estudios cuyo énfasis es el uso de probióticos durante un tratamiento antibiótico previene la colonización del microbiota intestinal por bacterias resistentes a múltiples fármacos tras la erradicación del *Helicobacter Pylori*, infección de *Clostridium difficile*.”., sus resultados tuvieron una discrepancia entre ellos ya que se encontró que la diferencia media en el índice de diversidad de Shannon como efecto global entre los grupos de intervención y control fue de 0,24 [(-)0,09 – 0,56]. Esta diferencia no resultó estadísticamente significativa.

Conclusiones

En la mayoría de los resultados resumidos de los ensayos controlados aleatorizados en el presente estudio, no respaldan la suplementación con probióticos durante la terapia con antibióticos para prevenir la disbiosis, ni que sus efectos incidan en la modificación de la resistencia bacteriana.

4. OPINIÓN DEL TUTOR

El presente estudio de tesis sobre **“Efecto del uso prolongado de probióticos sobre la resistencia bacteriana: revisión sistemática y metaanálisis”**., realizada por la Bachillera Anette Karina Mayorga Ortega y Bachillera Christian Vanessa Salazar Moreno, es un tema que ha despertado mucho interés en la comunidad científica y en la atención en salud para determinar con mayor perseverancia las evidencias sobre sus beneficios y los riesgos agudos y a largo plazo

En particular la OMS, la EFSA ha expresado preocupación sobre el riesgo de transmisión de genes de resistencia a antibióticos entre probióticos y bacterias comensales o patógenas, lo que constituye una amenaza importante para la salud, por lo que este estudio a través de la aplicación de una metodología de una revisión sistemática y de la herramienta del metaanálisis, evalúa la evidencia disponible sobre los efectos del uso prolongado de probióticos en la aparición, diseminación o modificación de la resistencia bacteriana en humanos.

Los resultados del presente estudio no respaldan la suplementación con probióticos durante la terapia con antibióticos para prevenir la disbiosis de baja diversidad. Se obtuvo como resultado en este metaanálisis en los cinco estudios descritos que el índice de diversidad de Shannon fue de 0,24 [(-)0,09 – 0,56], no siendo un resultado estadísticamente significativo.

Sin embargo, dos estudios que analizaron el impacto de los probióticos en los recién nacidos observaron que los lactantes alimentados con B. infantis EVC001, tuvieron una menor abundancia de genes de resistencia a los antibióticos (ARG) que los que recibieron placebo.

Por los aportes brindados en los resultados del presente estudio e interés demostrado en esta temática, no me resta más que felicitar a las Bachilleras Mayorga Ortega y Bachillera Salazar Moreno por los alcances logrados y alentarlos a que continúen profundizando esta temática de investigación.

Dr. Armando Ulloa González

5. INTRODUCCION

La definición de probiótico la más ampliamente adoptada y aceptada a nivel mundial desde 2001, fue la formulada en la consulta de Expertos de científicos internacionales, en representación de la Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura (FAO) y la OMS, en la que la define como: «microorganismos vivos que, administrados en cantidades adecuadas, confieren un beneficio para la salud del huésped» (1).

Los probióticos se han venido utilizando como alimentos y suplementos nutricionales tanto en los consumidores generalmente sanos como en entornos clínicos, lo que ha tenido interés en organismos internacionales para determinar las evidencias sobre sus beneficios y los riesgos agudos y a largo plazo. En particular ha sido notorio que, en los últimos 20 años, el número y la calidad de los ensayos clínicos que evalúan los beneficios de los probióticos para la salud han aumentado considerablemente.

De hecho, tanto la Organización Mundial de la Salud (OMS) como la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA) reconocen los potenciales beneficios de los probióticos, pero también han expresado preocupaciones importantes, especialmente relacionadas con su seguridad, eficacia y regulación. La OMS, reconoce su uso potencial en la prevención y tratamiento de diversas condiciones gastrointestinales, inmunológicas y metabólicas. Asimismo, reconoce el riesgo de transmisión de genes de resistencia a antibióticos entre probióticos y bacterias comensales o patógenas. Al igual que la OMS, la EFSA ha expresado preocupación sobre cepas probióticas que portan genes de resistencia transferibles, especialmente si se usan a largo plazo.

Los primeros probióticos se asociaron con usos tradicionales en productos alimenticios fermentados naturalmente y, por lo tanto, no se consideraban medicamentos, lo que quizás condujo a una menor atención en las investigaciones anteriores sobre probióticos al monitoreo y la notificación de eventos adversos.

Con base a la literatura disponible que incluye ensayos clínicos bien diseñados, revisiones sistemáticas y metaanálisis han demostrado beneficios de los probióticos cepas de diversas especies microbianas bien estudiadas, administradas en una dosis funcional para su uso como alimentos o suplementos en la población general, no a cepas utilizadas como medicamentos. (2).

Los probióticos han aumentado considerablemente su consumo al promocionarse a menudo por razones de salud, para la prevención y tratamiento de los trastornos gastro intestinales e inmunológicos. Sin embargo, algunos estudios sugieren que el uso prolongado podría estar relacionado con la transferencia horizontal de genes de resistencia antimicrobiana entre bacterias del microbioma intestinal, planteando un posible riesgo para la salud pública. A pesar de su uso generalizado, no existe un consenso claro sobre esta relación.

La resistencia a los antimicrobianos (RAM) constituye una amenaza importante para la salud, con una cifra anual de 700.000 muertes, que se prevé que aumente hasta 10 millones en todo el mundo para 2050. El microbioma intestinal actúa como reservorio de genes de resistencia a los antibióticos (ARG) que podrían transferirse horizontalmente a patógenos y contribuir a la aparición de bacterias resistentes a los fármacos. (3).

De ahí que el uso de antibióticos es un factor importante que contribuye a la expansión del resistoma y que los probióticos han sido aclamados como medios para restablecer el equilibrio del microbioma tras la perturbación causada por antibióticos y, en consecuencia, prevenir la expansión del resistoma. No obstante, se han identificado ARG en productos probióticos comerciales y en genomas de especies comunes de suplementos probiótico, lo que genera preocupación de que al menos algunos de estos ARG puedan transferirse a comensales y patógenos. (3).

No obstante, es conocido por diversos estudios que el tratamiento con antibióticos afecta el microbiota bacteriano intestinal cuantitativa y cualitativamente, provocando una disminución o incluso la extinción de ciertas especies, lo que da lugar a un microbioma de baja diversidad y permitiendo que algunas bacterias potencialmente dañinas se vuelvan dominantes, como

Clostridium perfringens, *Staphylococcus aureus* o *Clostridioides difficile*. Este desequilibrio microbiano se denomina disbiosis.

Los probióticos se promocionan a menudo por razones de salud y pueden ser una intervención económica y segura para reducir el uso y la resistencia a los antibióticos mediante la prevención de infecciones, ya que se asocian con un menor riesgo de prescripción de antibióticos en relación con el placebo y a una reducción de la duración de la enfermedad (4).

6. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

6.1 Caracterización del problema

Se ha documentado que el consumo de probióticos ofrece diversos beneficios para la salud, su mayor entrada al organismo a través de la dieta o productos farmacéuticos ha suscitado preocupación mundial debido a sus efectos secundarios. Los probióticos presentes en suplementos dietéticos comerciales suelen estar compuestos por millones o miles de millones de bacterias de poblaciones heterogéneas fabricadas comercialmente.

El consumo de probiótico ha sido ampliamente respaldado por la comunidad médica, con numerosos estudios que sugieren que diversas enfermedades podrían tratarse o prevenirse mediante la regeneración del equilibrio del microbiota intestinal inducida por probióticos, aunque la eficacia de los probióticos como medidas profilácticas y terapéuticas sigue siendo controvertida y debatida. Sin embargo, se ha documentado que son beneficiosos para reducir la disbiosis inducida por antibióticos y la expansión del resistoma intestinal, los probióticos se han consumido con mayor frecuencia junto con antibióticos, aunque las complejidades y el alcance de su efecto modulador sobre el microbioma y el resistoma intestinal no se han dilucidado por completo.

Debido al creciente impacto global de la resistencia a los antibióticos, esta gran población de bacterias probióticas en suplementos dietéticos presenta una alta probabilidad de propagación de determinantes resistentes, especialmente al compartir residencia con la microflora intestinal y patógenos oportunistas en el intestino del huésped. Las bacterias probióticas, según la presencia o ausencia de genes de resistencia en su genoma o genes de resistencia a antibióticos basados en plásmidos, pueden ser resistentes o sensibles a los antibióticos. Por lo tanto, existe el riesgo de que los genes de resistencia sean transferibles.

En los últimos años ha habido mucho interés en la comunidad científica sobre los efectos secundarios del consumo cada vez más creciente de probióticos que contienen bacterias, levaduras o una mezcla de ellas, que conllevan riesgos de la propagación de genes resistentes a la salud humana generando a la vez una creciente preocupación sobre la resistencia a los antibióticos.

Esta gran población de bacterias probióticas en suplementos dietéticos presenta una alta probabilidad de propagación de determinantes resistentes, especialmente al compartir residencia con la microflora intestinal y patógenos oportunistas en el intestino del huésped. Las bacterias probióticas, según la presencia o ausencia de genes de resistencia en su genoma o genes de resistencia a antibióticos basados en plásmidos, pueden ser resistentes o sensibles a los antibióticos. Por lo tanto, existe el riesgo de que los genes de resistencia sean transferibles.

6.2 Delimitación del problema

Existe una creciente popularidad de los suplementos probióticos en todo el mundo, lo cual representa un grave problema sobre los riesgos que conllevan el consumo prolongado de probióticos cada vez con mayor frecuencia debido a sus propiedades saludables en la salud intestinal y repuesta inmunitaria. No obstante, la investigación sobre estos efectos secundarios es insuficiente, algunos estudios sugieren que el uso prolongado podría estar relacionado con la transferencia horizontal de genes de resistencia antimicrobiana entre bacterias del microbioma intestinal, planteando un posible riesgo para la salud pública. A pesar de su uso generalizado, no existe un consenso claro sobre esta relación.

Un factor importante que contribuye a la expansión del resistoma es el uso de antibióticos. Además, se ha demostrado experimentalmente la transferencia de ARG de patógenos a comensales, en pacientes y a través de la cadena alimentaria. En este contexto, los probióticos han sido aclamados como medios para restablecer el equilibrio del microbioma tras la perturbación causada por antibióticos y, en consecuencia, prevenir la expansión del resistoma. No obstante, se han identificado ARG en productos probióticos comerciales y en genomas de especies comunes de suplementos probióticos, lo que genera preocupación de que al menos algunos de estos ARG puedan transferirse a comensales y patógenos.

La creciente preocupación y los riesgos que implica la propagación de genes resistentes a la salud humana y en consecuencia el impacto de la resistencia a los antibióticos, se hace necesario realizar una revisión exhaustiva y sistemática de los estudios disponibles para sintetizar la evidencia

existente sobre las características de la resistencia a los antibióticos de las diversas cepas presentes en los probióticos y los riesgos de la propagación de genes resistentes a la salud humana.

Actualmente, no conoce hasta qué punto los probióticos modulan el microbioma y su efecto sobre el resistoma. Estudios efectuados en adultos y lactantes tratados con antibióticos, los probióticos no han demostrado una mitigación superior del resistoma en comparación con placebo o sin probióticos.

6.3 Formulación del problema

Nos interesa responder a la siguiente pregunta de investigación a través de la revisión sistemática: ¿El uso prolongado de probióticos, en comparación con no usarlos o usarlos por períodos breves, se asocia con un aumento en la resistencia bacteriana en humanos?

Asimismo, responder a la siguiente pregunta aplicando la estrategia de un metaanálisis.

¿Cuáles son los efectos de la suplementación con prebióticos sobre la composición del microbioma intestinal, la diversidad del microbiota fecal, e identificar las características de la resistencia a los antibióticos de bacterias probióticas aisladas de suplementos dietéticos?

7. ANTECEDENTES

Estudio una revisión sistemática y metaanálisis de ensayos controlados aleatorizados, efectuado por Éliás, A.J., Barna, V., Patoni, C., et al. (2023), titulado Probiotic supplementation during antibiotic treatment is unjustified in maintaining the gut microbiome, con el objetivo de investigar los efectos de la suplementación con probióticos concurrente en la composición del microbioma intestinal durante la terapia con antibióticos. Entre los principales resultados fueron: los índices de diversidad de Shannon (MD = 0,23, IC del 95 %: [(-)0,06–0,51]), Chao1 (MD = 11,59 [(-)18,42–41,60]) y de las UTO observadas (UDO) (MD = 17,15 [(-)9,43–43,73]) no reveló diferencias significativas entre los grupos suplementados con probióticos y los de control. El estudio concluye que la suplementación con probióticos durante la terapia antibiótica no influyó en los índices de diversidad del microbioma intestinal. (5).

El estudio efectuado por Shahali, A. et all., Probiótico *Lactobacillus* y el riesgo potencial de propagación de la resistencia a los antibióticos: una revisión sistemática, con el propósito de resumir y analizar las características fenotípicas y genotípicas de la resistencia a los antibióticos. Los hallazgos más relevantes fueron: La caracterización fenotípica y genotípica de los probióticos *de Lactobacillus* mostró que la mayor resistencia a los antibióticos se observó contra los inhibidores de la síntesis de proteínas (catorce estudios, 87,5%) y los inhibidores de la síntesis de la pared celular (diez estudios, 62,5%). Nueve de estos estudios informaron la transferencia de resistencia a los antibióticos del probiótico *de Lactobacillus* como especie donante a bacterias patógenas y utilizaron principalmente métodos *in vitro* para la transferencia de genes de resistencia. El estudio concluye que la transferibilidad de genes de resistencia como *tet* y *erm* en *Lactobacillus* aumenta el riesgo de propagación de la resistencia a los antibióticos. (6).

El siguiente estudio efectuado por McFarland titulado Probióticos para la prevención primaria y secundaria de infecciones por *C. difficile*: un metaanálisis y una revisión sistemática, examinó la eficacia de los probióticos en la prevención de infecciones por *C. difficile*. Los resultados mostraron que cuatro cepas probióticas pueden ser efectivas en la prevención de estas infecciones, entre ellas: (*Saccharomyces boulardii*, *Lactobacillus casei* DN114001, una mezcla de *L. acidophilus* y *Bifidobacterium bifidum*, y una mezcla de *L. acidophilus*, *L. casei* y *L. rhamnosus*). No se enfocó directamente en la resistencia bacteriana. (7).

El estudio efectuado por Clare Goodman, titulado Probióticos para la prevención de la diarrea asociada a antibióticos: una revisión sistemática y un metaanálisis, con el objetivo de evaluar la evidencia existente sobre el uso de probióticos en la prevención de la diarrea asociada a antibióticos (DAA) en adultos. Entre los principales resultados: El análisis agrupado sugiere que la coadministración de probióticos con antibióticos reduce el riesgo de DAA en adultos en un 37 % (riesgo relativo [RR] = 0,63 [IC del 95 %: 0,54 a 0,73], $p < 0,00001$). La calidad general de la evidencia, según los criterios GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations), fue moderada. En los análisis de subgrupos, la dosis alta del mismo probiótico, en comparación con la dosis baja, demostró un efecto protector positivo (RR 0,54 [IC del 95 %: 0,38 a 0,76], $p < 0,01$), y solo ciertas especies, principalmente de los géneros *Lactobacillus* y *Bifidobacteria*, resultaron eficaces. El estudio concluye que los probióticos son eficaces para prevenir la DAA. (8).

El estudio realizado por Sara Blaabjerg, titulado “Probióticos para la prevención de la diarrea asociada a antibióticos en pacientes ambulatorios: una revisión sistemática y un metaanálisis”, el objetivo fue evaluar los beneficios y los daños de los probióticos utilizados para la prevención de la DAA en un entorno ambulatorio. Entre los resultados agrupados revelaron que la DAA estaba presente en el 8,0 % del grupo probiótico, en comparación con el 17,7 % del grupo control (RR: 0,49; IC del 95 %: 0,36 a 0,66; $I^2 = 58$ %), y los resultados específicos de cada especie fueron similares en lo que respecta a las cepas probióticas *L. rhamnosus* GG y *S. boulardii*. En relación a los eventos adversos no mostró diferencias estadísticamente significativas en la incidencia de eventos adversos entre el grupo de intervención y el grupo control (DR 0,00; IC del 95 %: -0,02 a 0,02; 2363 participantes). Los resultados sugieren que el uso de probióticos podría ser beneficioso para la prevención de la DAA en pacientes ambulatorios. (9).

Estudio efectuado por Lau, C. S titulado Los probióticos son eficaces para prevenir la diarrea asociada a *Clostridium difficile*: una revisión sistemática y un metaanálisis con el propósito de examinar el impacto de los probióticos en la incidencia de diarrea asociada a *Clostridium difficile* (DACD) en niños y adultos, tanto en entornos hospitalarios como ambulatorios. Entre los hallazgos más relevantes mencionan que el uso de probióticos redujo significativamente el riesgo de

desarrollar DACD en un 60,5 % (riesgo relativo [RR] = 0,395; intervalo de confianza [IC] del 95 %: 0,294-0,531; $p < 0,001$). Los probióticos demostraron ser beneficiosos tanto en adultos como en niños (reducción del 59,5 % y 65,9 %), especialmente en pacientes hospitalizados. *Lactobacillus*, *Saccharomyces* y una mezcla de probióticos resultaron beneficiosos para reducir el riesgo de desarrollar DACD (reducción del 63,7 %, 58,5 % y 58,2 %). El estudio concluye que la suplementación con probióticos se asocia con una reducción significativa del riesgo de desarrollar DACD en pacientes que reciben antibióticos. (10).

Estudio efectuado por Jon Widding Fjalstad, titulado “Antibiotic Therapy in Neonates and Impact on Gut Microbiota and Antibiotic Resistance Development”: “A Systematic Review”, cuyo objetivo principal fue revisar sistemáticamente los posibles efectos secundarios de la terapia con antibióticos en neonatos y estudiar la composición del microbiota intestinal de prematuros que reciben profilaxis con probióticos. Los resultados muestran que la exposición a antibióticos parece inducir alteraciones en el microbiota intestinal que promueven la enfermedad, y que la administración prolongada de antibióticos a bebés con cultivos negativos se asocia con un mayor riesgo de enterocolitis necrotizante (ECN) o muerte en prematuros. Se encontró una alta abundancia de *Bifidobacterium* en lactantes suplementados con probióticos a la semana de edad, lo que sugiere que un aumento más gradual de la suplementación con probióticos podría replicar el desarrollo fisiológico del microbiota intestinal del lactante prematuro. En los lactantes suplementados con probióticos, no encontraron diferencias en la abundancia de genes de resistencia a los antibióticos en comparación con otros lactantes, a pesar de la exposición masiva a antibióticos en el grupo probiótico en comparación con los otros lactantes no suplementados. Los hallazgos respaldan el potencial de los probióticos para proporcionar resistencia a la colonización y reducir la propagación de la resistencia a los antibacterianos y, por consiguiente, las infecciones causadas por patógenos resistentes a los antibióticos. *Bifidobacterium* tiene un potencial invasivo en el huésped inmunodeprimido y puede causar un cuadro similar a la sepsis, pero no se pudo identificar rasgos patogénicos específicos que caractericen a los aislados invasivos. (11).

8. JUSTIFICACIÓN

8.1 Conveniencia institucional

Existe una creciente preocupación sobre el consumo de probióticos a nivel de la población general. En particular ciertos probióticos (especialmente lactobacilos y bifidobacterias) pueden portar genes de resistencia en plásmidos, por lo que ha despertado mucho interés en explorar los riesgos y efectos del uso prolongado que tiene sobre todo transferencia de genes de resistencia a bacterias comensales o patógenas los que se ha demostrado en estudios in vitro y en animales.

Considerando que la evidencia en humanos es escasa y dispersa, y se desconoce el impacto a largo plazo. Este estudio de revisión sistemática y metaanálisis permitirá sintetizar la evidencia sobre la relación entre el uso prolongado de probióticos y la resistencia antimicrobiana, que permita identificar los riesgos de seguridad en salud pública y al uso racional de productos probióticos.

8.2 Relevancia social

En nuestro país se tiene información sobre el creciente consumo de los probióticos tanto en la población general y en personas que sufren de ciertas enfermedades crónicas, las cuales pueden interactuar negativamente sobre todo en pacientes que se les administra terapia antimicrobiana lo que les conlleva a tener mayores condiciones de morbilidad y mortalidad y a provocar una mayor carga social y económica.

Los resultados del estudio permitirán obtener una visión integral sobre la magnitud concreta del consumo de probióticos, sus beneficios y riesgos determinados por estudios clínicos de una evidencia relevante, lo cual dispondrá de información prominente para la práctica clínica, ayudando a optimizar el consumo y contribuir a la lucha contra la resistencia antimicrobiana.

8.3 Valor teórico

El conocimiento teórico que aportara este estudio, basado en la primera evidencia científica como son la revisión sistemática de los estudios de ensayos clínicos controlados, así también se obtendrán resultados globales del meta análisis que permitirá la obtención de nuevos conocimientos teóricos, actualizados y validado en evidencias científicas.

8.4 Relevancia metodológica

El diseño seleccionado para este estudio de revisión sistemática y meta análisis de estudios de ensayos clínicos controlados contribuirá con el mejoramiento metodológico y el desarrollo de la investigación en nuestro país, con el fin de asegurar que sus resultados sean más confiables y válidos, por lo que su contribución va en la línea de mejora la calidad y precisión del estudio.

8.5 Importancia e implicancia económica, social y productiva:

La importancia del estudio está dado por la relevancia que tiene ante el amplio uso y extensivo que tiene los probióticos en la población general desconociendo a la vez de sus efectos nocivos inadvertidos para la salud, como lo ha señalado la OMS, sobre los riesgos que implica en poblaciones vulnerables el consumo de probióticos , como los casos documentados de infecciones oportunistas por bacterias o fungemias y los riesgos de transmisión de genes resistentes a antibióticos entre los probióticos y bacterias comensales o patógenas.

Sobre todo, la principal amenaza sanitaria más grave a nivel global, tal como lo ha destacado la OMS, es la resistencia a los antimicrobianos (RAM). Se estima que, para el año 2050, la RAM podría causar hasta 10 millones de muertes anuales si no se adoptan medidas efectivas. De ahí la importancia que tiene la RAM que se ha convertido en una amenaza sustancial y grave para la salud mundial, provocando un aumento de la mortalidad en todo el mundo, a niveles sociales y sanitarios, sobre implicancia en la aparición y diseminación de genes de resistencia en bacterias comensales y patógenos y contribuir a la aparición de bacterias resistentes a los fármacos, por lo tanto, representa un desafío tanto para la medicina humana como veterinaria. Asimismo, en la medida que su consumo se extienda a la población económicamente activa, tendrá un efecto directo en los costos económicos y ausentismo laboral.

9. OBJETIVOS

9.1 Objetivo General

- 9.1.1 Evaluar mediante una revisión sistemática y metaanálisis, la evidencia disponible sobre los efectos de la suplementación con probióticos en los cambios en el resistoma antimicrobiano y en el microbioma intestinal en humanos relativo a la transmisión de genes de resistencia antimicrobiana.

9.2 Objetivos Específicos

- 9.2.1 Identificar el impacto de la suplementación con probióticos en los cambios inducidos en el microbioma intestinal y en la restauración del microbioma.
- 9.2.2 Identificar y sintetizar los estudios clínicos y preclínicos que han evaluado la relación entre el uso prolongado de probióticos en la aparición, diseminación o modificación de genes de resistencia antimicrobiana o bacterias resistentes.
- 9.2.3 Determinar si la suplementación con probiótico podría reducir las infecciones por patógenos resistentes, cuando se utiliza en combinación con antibióticos.

10. MARCO TEORICO

10.1 Generalidades de los probióticos y su uso en salud humana

Los probióticos son microorganismos vivos que, cuando se administran en cantidades adecuadas, confieren un beneficio a la salud del huésped, según la definición de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la FAO. Estos organismos, comúnmente pertenecientes a géneros como *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Saccharomyces* y *Enterococcus*, han sido utilizados ampliamente para promover el equilibrio del microbiota intestinal.

Actualmente, los probióticos son uno de los suplementos alimenticios más consumidos en todo el mundo, constituyendo un mercado en constante crecimiento, que se espera alcance los 91 mil millones de dólares en 2026. Durante las últimas dos décadas, el consumo de probióticos se ha incrementado notablemente tanto en la población general como en contextos clínicos, y se han comercializado y consumido en múltiples formas: en suplementos alimenticios, bebidas y alimentos fermentados o enriquecidos, incluyendo yogures, quesos, barritas nutricionales, cereales e incluso fórmulas infantiles, así como pastillas liofilizadas y aplicaciones terapéuticas en patologías como síndrome de intestino irritable, enfermedad inflamatoria intestinal y alergias. (12).

Al tratarse de productos vivos, existen riesgos teóricos de impacto a largo plazo en el microbiota, la inmunidad, los parámetros cardio metabólicos y otros parámetros fisiológicos, los cuales el tema de la seguridad de los probióticos ha sido abordado por una iniciativa fundacional de la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria estableció el enfoque de Presunción Cualificada de Seguridad para los microorganismos vivos utilizados en alimentos. (1).

Según el artículo de revisión del autor Liu X (13) “*Considerando el riesgo para la salud de los probióticos*”, los beneficios de los probióticos abarcan desde la prevención de enfermedades cardiovasculares y diabetes mediante la reducción del colesterol y la influencia en los niveles de glucosa y lípidos en sangre, hasta la prevención de infecciones en el tracto gastrointestinal y la cavidad oral y la diarrea causada por antibióticos. Los probióticos también pueden mejorar el

sistema inmunitario y la función cognitiva. Los probióticos ejercen estos efectos sobre la salud facilitando la absorción de nutrientes y alterando la población bacteriana y la dinámica intestinal.

Evidencias recientes han demostrado los riesgos para la salud de los probióticos, pero la literatura actual, dominada por artículos sobre sus beneficios para la salud, podría enmascarar la importancia de sus efectos adversos. Diversos estudios clínicos o muestras humanas, in vivo o modelos animales, in situ, in vitro, describen cómo los probióticos pueden causar infecciones sistémicas y locales oportunistas, especialmente en personas con afecciones preexistentes, efectos inmunológicos perjudiciales, alteraciones metabólicas, reacciones alérgicas y facilitar la propagación de la resistencia a los antimicrobianos. Estudios previos han demostrado que los probióticos pueden prevenir infecciones en los sistemas respiratorio y genitourinario. Sin embargo, los probióticos por sí mismos también pueden ser causa de infecciones, ya que evidencias recientes han vinculado cepas probióticas específicas con sepsis, bacteriemia, fungemia, endocarditis, así como otras infecciones localizadas y oportunistas, como se grafica en la Fig. 1. (13).

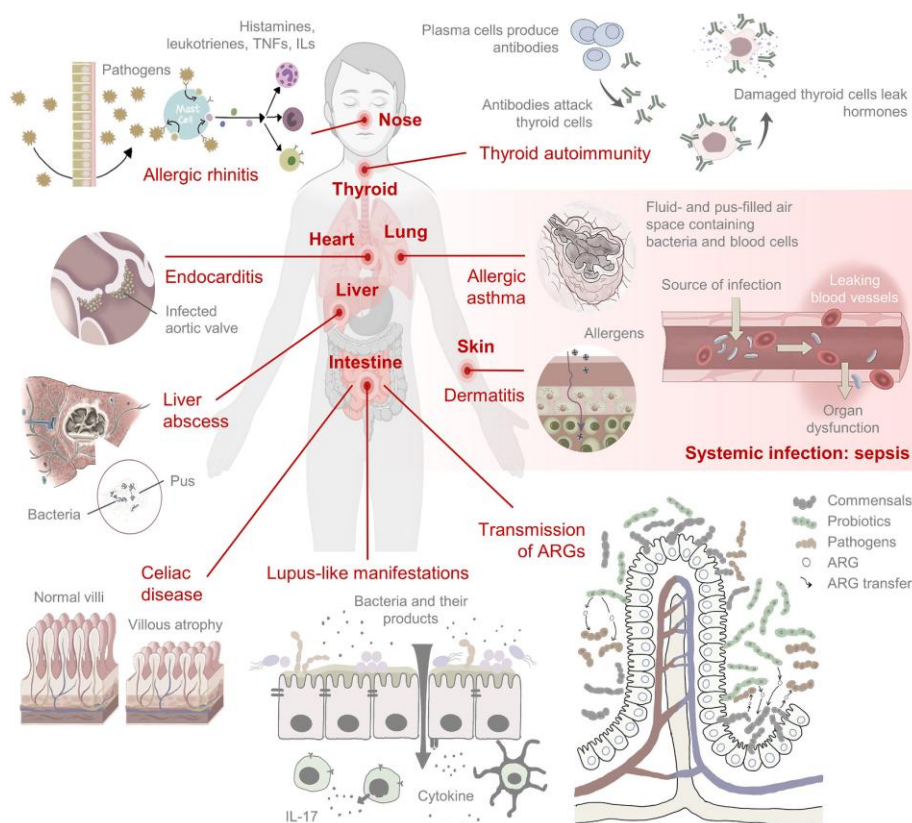


Fig. 1. Ilustración que resume los efectos adversos de los probióticos. Esta figura se creó con BioRender

10.2 Probióticos como reservorios de genes de resistencia

La influencia de las bacterias probióticas en los microbiomas y resistoma del huésped, especialmente el del tracto gastrointestinal, puede extenderse más allá de la posible transferencia directa de genes de resistencia a los antimicrobianos (ARG) a comensales y patógenos. Además, recientemente se ha sugerido que depende del contexto en el que se ejerce, como las características específicas del microbioma intestinal de cada persona y la presencia de otros agentes, incluidos los antibióticos. Anteriormente, se demostró que el uso de antibióticos contribuye a la expansión del resistoma intestinal. Como se mencionó anteriormente, la transferencia de ARG entre patógenos y comensales, y viceversa, también se ha demostrado experimentalmente en pacientes y a través de la cadena alimentaria.

En la revisión sistemática de Radovanovic M., en su artículo *“Influencia potencial del contenido de genes de resistencia a los antimicrobianos en bacterias probióticas sobre los ecosistemas del resistoma intestinal”* sugiere que el consumo generalizado y no regulado de suplementos probióticos y alimentos y bebidas fermentadas podría, con el tiempo, contribuir a la aparición global de la resistencia antimicrobiana (RAM) y la expansión del resistoma gastrointestinal. Adicionalmente sugieren que el desarrollo dinámico de los procesos de fermentación puede aumentar el contenido y la variedad de genes de resistencia a los antimicrobianos (ARG) en productos fermentados tanto artesanales como comerciales, a pesar del estricto monitoreo del uso de antibióticos durante la cría de animales y del contenido de ARG en cultivos iniciadores estandarizados. (12).

A pesar de sus beneficios potenciales, diversos estudios han advertido que ciertas cepas probióticas pueden portar genes de resistencia antimicrobiana (ARG), ya sea como mecanismo natural de supervivencia o debido a contaminación durante la producción industrial. Algunos productos comerciales han demostrado contener cepas con resistencia a antibióticos como tetraciclinas, macrólidos o vancomicina.

Además, se ha documentado que cepas probióticas pueden transferir genes de resistencia a bacterias comensales y potencialmente a patógenos, tanto en entornos in vitro como en modelos animales in vivo. Esta preocupación ha sido señalada por organismos internacionales como la EFSA (Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria) y la OMS, quienes recomiendan una evaluación rigurosa de la seguridad genética de las cepas utilizadas en probióticos.

Se sabe que los probióticos albergan genes de resistencia en forma de elementos genéticos móviles, como plásmidos y transposones, y el riesgo de transferir genes de resistencia a los antimicrobianos (ARG) a la microbiota del huésped, lo que conlleva el establecimiento de reservorios de ARG en entornos naturales, pone en peligro la salud humana, especialmente cuando los ARG son adquiridos por patógenos, lo que limitaría las opciones de antibióticos eficaces para el tratamiento, como se muestra en la Fig. 2, un modelo que ilustra la posible transferencia de genes de resistencia a los antimicrobianos (ARG) (círculos rojos) desde probióticos a comensales y/o patógenos en el intestino humano. Esta es, sin duda, la principal preocupación en relación con los probióticos, ya que la literatura está repleta de numerosos informes y revisiones sobre este tema. Si bien existe una amplia evidencia que reporta probióticos resistentes a múltiples fármacos y la presencia de ARG en probióticos provenientes de muestras humanas, animales, alimentos y suplementos para la salud, la evidencia directa que demuestra la transferencia de ARG de probióticos a patógenos en muestras humanas o estudios clínicos, y en modelos animales, es escasa, a pesar de que dicha evidencia se ha reportado desde 2007. (14).

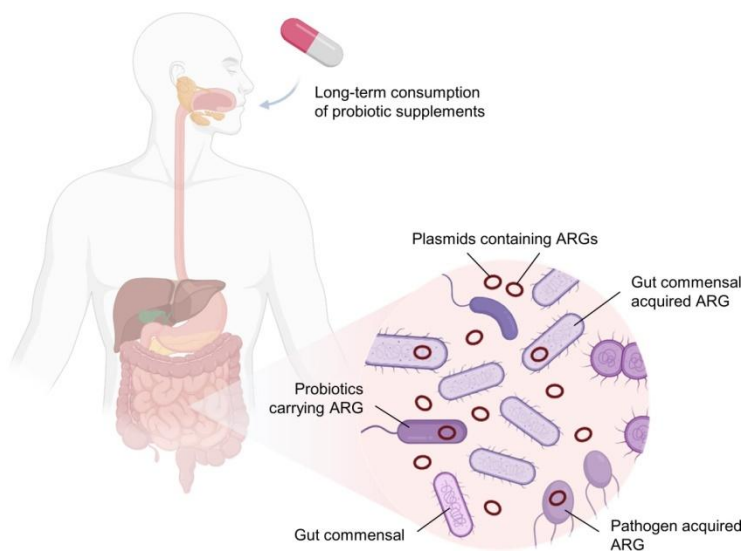


Fig. 2. Un modelo que ilustra la posible transferencia de genes de resistencia a los antimicrobianos (ARG) (círculos rojos) desde probióticos de suplementos dietéticos a comensales y/o patógenos en el intestino humano. Creado con BioRender.com

La resistencia bacteriana a los antimicrobianos (RAM) se ha vinculado a aproximadamente 5 millones de muertes en 2019. La Organización Mundial de la Salud ha clasificado sistemáticamente la RAM como una de las 10 principales amenazas para la salud pública mundial. Si bien los probióticos se incorporan cada vez más a diversos alimentos y métodos terapéuticos, estudios recientes han señalado varios efectos perjudiciales para la salud asociados con ellos, incluyendo su identificación como posibles donantes de genes de resistencia a los antimicrobianos. El consumo a largo plazo de probióticos, especialmente en dosis altas, en forma de suplementos dietéticos o de salud podría elevar la tasa de transmisión de ARG de los probióticos a las bacterias comensales, estableciendo concomitantemente un reservorio de ARG en el intestino y planteando un riesgo clínico cuando los ARG son adquiridos por patógenos oportunistas. (14).

10.3 Resistencia antimicrobiana: un problema global

La resistencia a los antimicrobianos (RAM) es una de las amenazas sanitarias más graves a nivel global, tal como lo ha destacado la OMS. Se estima que, para el año 2050, la RAM podría causar hasta 10 millones de muertes anuales si no se adoptan medidas efectivas. La aparición y diseminación de genes de resistencia en bacterias comensales y patógenas representa un desafío tanto para la medicina humana como veterinaria. Adicionalmente genera también una preocupación en la que los genes AR transmitidos por probióticos podrían transferirse a patógenos potenciales residentes, otros microbios albergados por el huésped o microbios ambientales, aumentando así el acervo ecológico de genes de resistencia a los antimicrobianos

Entre los factores que contribuyen a esta diseminación se encuentran el uso inadecuado de antibióticos, la transmisión nosocomial, y —de forma creciente— la participación de elementos genéticos móviles como plásmidos, transposones e integrones que facilitan la transferencia horizontal de genes (THG) entre bacterias.

La resistencia a los antimicrobianos (RAM) se ha convertido en una amenaza sustancial y grave para la salud mundial, provocando un aumento de la mortalidad en todo el mundo, lo que ha conllevado un interés en la investigación sobre la RAM, introduciendo el concepto de resistoma. Este término se refiere al conjunto de determinantes de resistencia en diversos contextos (un genoma, una comunidad o población, un ecosistema, etc., hasta la biosfera en su conjunto), dentro

de los cuales los determinantes de la RAM pueden evolucionar, antes de potencialmente cruzar a patógenos humanos y contribuir a la aparición de bacterias resistentes a los fármacos.

Uno de estos reservorios de todos los genes de resistencia a los antibióticos (ARG) circulantes y sus abundancias combinadas está presente en el microbioma intestinal humano y se denomina resistoma intestinal. Los ARG bacterianos generalmente están ligados a diversos elementos genéticos móviles (EGM) y, por lo tanto, pueden utilizar la transferencia horizontal de genes (TGG) para cruzarse con diversas especies relacionadas, incluidas las patógenas

Al adquirir ARG y adquirir la capacidad de metabolizar los antimicrobianos y modificar los niveles de su entrada, salida y acceso a los sitios diana, los comensales, simbioses y microbios oportunistas del intestino humano disminuyen el acceso de los antimicrobianos a sus funciones celulares esenciales y pueden aumentar la aptitud y la supervivencia en comparación con otras bacterias en presencia de numerosos xenobióticos o antibióticos en el ecosistema intestinal, incluyendo β -lactámicos, aminoglucósidos, macrólidos, tetraciclinas, vancomicina, fluoroquinolonas y otros antibióticos

Además, los MGE, con los que a menudo se vinculan los rasgos de resistencia, codifican diferentes funciones de movilidad y ADN recombinasas para la integración eficiente del ADN cromosómico de las bacterias receptoras, lo que en última instancia puede proporcionar la replicación pasiva de los rasgos y su transferencia vertical a la progenie. Por lo tanto, los antibióticos contribuyen significativamente a la expansión y evolución del resistoma intestinal. Resultados recientes reflejan la posibilidad de transferencia de ARG desde comensales intestinales a patógenos, así como la transferencia de ARG desde patógenos a comensales en pacientes, así como a través de la cadena alimentaria. (12).

10.4 Estudios que evidencian el efecto de los probióticos en el resistoma intestinal en humanos y transferencia de resistencia a múltiples fármacos.

10.4.1 Impacto de los probióticos en la función farmacológica

La capacidad de los probióticos para influir en la función farmacológica puede tener consecuencias para la seguridad. La toximicrobiomática o farmacomicrobiomática, es una disciplina

relativamente nueva, estudia las interacciones entre el microbiota y los compuestos xenobióticos. El objetivo final sería identificar probióticos que codifican enzimas de interés para poder asesorar sobre la incompatibilidad entre probióticos y fármacos.

El microbiota intestinal puede tener efectos tanto directos como indirectos en el metabolismo de los fármacos, con consecuencias tanto para la eficacia como para la toxicidad. La activación del fármaco puede estar mediada por el microbiota. Se han descrito otros metabolismos farmacológicos importantes impulsados por el microbiota, como la descarboxilación (L-dopa), la sulfatación (paracetamol), la deshidroxilación (ácido cafeico y L-dopa), la desmetilación (metanfetamina), la deshalogenación y la acetilación/diacilación (ácido salicílico para formar aspirina. (1)

10.5 Evidencia de la expansión del resistoma intestinal

De acuerdo con el artículo de revisión de Liu X, (13) hasta la fecha, solo un estudio publicado recientemente en 2021 ha examinado el efecto de los probióticos en el reservorio de ARG en humanos. Los análisis metagenómicos revelaron que, si bien la suplementación con probióticos disponibles comercialmente resultó en una reducción de ARG en el intestino de individuos sanos sin tratamiento previo con antibióticos y con tolerancia a la colonización, al administrarse junto con antibióticos, los probióticos provocaron una expansión del resistoma en el tracto gastrointestinal inferior en humanos y ratones.

Curiosamente, la expansión del resistoma asociada a los probióticos en la mucosa del tracto gastrointestinal se logró mediante el aumento de bacterias portadoras de genes de resistencia a la vancomicina, y no de los genes de resistencia de los probióticos. En otro estudio examinó los efectos de más de 1000 fármacos no antibióticos en el microbiota intestinal humana y descubrió que aquellos con actividad anti comensal también presentan efectos secundarios similares a los de los antibióticos. Cabe destacar que estos fármacos podrían generar los mismos mecanismos de resistencia que los inducidos por los antibióticos, ya que existe una correlación entre los perfiles de susceptibilidad de las especies bacterianas a los antibióticos y a los fármacos no antibióticos, lo

que resalta el riesgo de utilizar agentes antimicrobianos alternativos, incluidos los probióticos, como bioterapéuticos. (13)

10.6 Evidencia in vivo e in situ de la transmisión de ARG

Estudios in vivo e in situ realizado en cerdos de mostraron transferencia intergénica de plásmidos que albergan genes de resistencia a la vancomicina (*vanA*) y al cloranfenicol entre enterococos probióticos

Otro estudio realizado en ratas también reportó transferencia conyugal de genes de resistencia a la eritromicina y la tetraciclina, *erm*(B), y *tet*(M), *tet*(L) y *tet*(W), de *L. salivarius* o *L. reuteri* a *E. faecalis* JH2-2

Cabe destacar que, al examinar in situ durante la fermentación de salchichas de pollo, leche fermentada o rebozado para idli, se encontró que los patógenos *Listeria monocytogenes* y *Yersinia enterocolitica*, introducidos deliberadamente como contaminantes, eran resistentes a la eritromicina y la tetraciclina.

Un estudio que compara los perfiles de resistencia de las bacterias ácido láctico de pollos de corral convencional y pollos orgánicos mostró que había entre 5 y 7 órdenes de magnitud más bacterias resistentes a la eritromicina, la tetraciclina y la vancomicina en los pollos de corral convencionales. Experimentos conjugativos adicionales, realizados in vitro y en ratas, mostraron que *E. faecium* M3G y *L. plantarum* S11T podían transferir sus genes de resistencia a la eritromicina y la tetraciclina a *E. faecalis* JH2-2.

Un estudio más reciente, que examinó bacterias ácido lácticas en cultivos iniciadores y protectores, mostró resistencia fenotípica a la tetraciclina, la kanamicina y el cloranfenicol, siendo *aph* (3')-IIIa y *cat* los genes de resistencia identificados con mayor prevalencia [174]. Es importante destacar que tanto el apareamiento por filtro in vitro como los experimentos conyugales realizados in situ en la matriz alimentaria mostraron que los genes resistentes a la tetraciclina *tet*(K) y *tet*(M)

de *Lactococcus lactis*, *Pediococcus pentosaceus* y *Lactobacillus plantarum* podían transferirse a *E. faecalis* JH2-2 [174]. (13)

10.7 Evidencia indirecta que infiere la transmisión de ARG

Adicionalmente en estudios preclínicos se ha puesto evidencia indirecta derivada de estudios realizados en comensales portadores de plásmidos resistentes a múltiples fármacos demostró la viabilidad de la transferencia de plásmidos a bacterias intestinales tras la colonización del intestino murino en ratones.

Un estudio demostró, utilizando el mismo modelo de *E. coli* comensal MG1655, que el plásmido p5876, procedente de pollos de engorde y portador de genes responsables de la resistencia a cefotaxima, tetraciclina y sulfametoxazol, puede transferirse a coliformes autóctonos en el lumen y la mucosa.

Mediante la adaptación evolutiva a la exposición a antibióticos, *Escherichia coli* K-12 MG1655, portadora del plásmido RP4 que alberga los genes blaTEM, tet(A) y aphA, responsables de la resistencia a la ampicilina, la kanamicina y la tetraciclina, mostró fenotipos de resistencia a múltiples fármacos, entre otros cambios, como un mejor crecimiento y la formación de 6.4.

10.8 Evidencia in vitro de transferencia de ARG

En los últimos años, diversas evidencias in vitro han demostrado la viabilidad de la transferencia de ARG desde cepas probióticas a patógenos representativos. Un ejemplo de ello es la transferencia del gen de resistencia a la tetraciclina tet(K) mediante electroporación y transformación, de *Lactobacillus fermentum* a *Citrobacter freundii*, un comensal intestinal gramnegativo que, según se determinó, no presenta genes de resistencia a la tetraciclina ni es fenotípicamente resistente a la tetraciclina examinada (13).

Otro estudio demostró que la resistencia a la macrólida-lincosamida-estreptogramina (MLS) de *Lactobacillus fermentum*, *Enterococcus hairae* y *Enterococcus faecalis*, aislados de animales y alimentos como rebozado de idli, intestino de pollo y oveja, puede transferirse a *E. faecalis* JH2-

11. HIPOTESIS

El uso prolongado de probióticos se asocia con un aumento significativo en la presencia o abundancia de genes de resistencia bacteriana, o con una mayor probabilidad de aislamiento de bacterias resistentes en comparación con el no uso o el uso breve de probióticos.

12. DISEÑO METODOLOGICO

Tipo de estudio

El presente estudio, es observacional, retrospectivo, cuyo diseño seleccionado fue el de una revisión sistemática, aplicando la técnica estadística de un metaanálisis de ensayos clínicos aleatorizados y controlados. Se aplicó las pautas PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses).

Universo y Población de estudio:

La población de estudios lo conformaron los individuos de cualquier edad y sexo, sanos o con patologías, expuestos a probióticos orales durante periodos prolongados (definidos como ≥ 30 días, con o sin exposición concomitante a antibióticos).

Los criterios de selección para este estudio fueron Ensayos Controlados Aleatorizados (ECA) publicados en revistas científicas que evalúen el uso prolongado de consumo de probióticos en niños y adultos y su impacto en la resistencia antimicrobiana.

Criterios

Criterios de Inclusión

- Diseños de ensayos clínicos aleatorizados, sean de población ambulatoria, hospitalaria o comunitaria.
- Uso de probióticos documentados >4 semanas (cualquier cepa, sola o combinada).
- Evaluación de resistencia bacteriana (aislamiento de cepas, presencia de genes de resistencia, pruebas fenotípicas o genotípicas).
- Estudios que reporten datos cuantitativos sobre las variables de resultados
- Publicados desde el año 2014 en inglés o español
- Con grupo comparador de placebo o de no intervención

Criterios de Exclusión

- Estudios sin grupo de control o comparador o sin datos específicos sobre resistencia bacteriana.
- Estudios in vitro, en animales o revisiones narrativas
- Probióticos usados por menos de 4 semanas
- Estudios sin evaluación de resistencia microbiana

Variables del Estudio

Variable Dependiente

Resultados principales

1. Presencia o aumento de genes de resistencia antimicrobiana (ARGs), (fenotípica o genotípica) en bacterias aisladas después del uso de probióticos.
2. Aislamiento de bacterias resistentes, medida a través de cultivos microbiológico con antibiograma.
3. Cambio en el resistoma intestinal, comparando perfiles genéticos pre y post intervención.

Resultados secundarios

1. Transferencia horizontal de genes de resistencia (detección de plásmidos o elementos móviles).
2. Cambios en el microbiota intestinal medido por secuenciación 16S rRNA, diversidad alfa/beta
3. Eventos adversos relacionados con infecciones por bacterias resistentes, medidos por eventos reportados (ejm. Diarrea por *Difficile* resistente).

Variables Independientes

- Tipo de probiótico (cepa específica)
- Uso prolongado de probióticos
- Vía de administración (oral, cápsulas, alimentos fermentados)
- Edad y condición clínica del paciente
- Tipo de muestra (heces, mucosa, orina, etc.)
- Características de los participantes (edad)
- Tipo, dosis y duración del uso de probióticos
- Tipo de bacterias/resistencia evaluada
- Método de detección de resistencia (PCR, Cultivo genes o mecanismos identificados).

Método de recolección de los datos

Fuente de información y estrategias de búsqueda

Previo a la recolección de los datos, se realizó una búsqueda sistemática en bases de datos científicas como PubMed, y se incluyeron 13 ensayos clínicos cada uno para obtener un tamaño muestral robusto. Se realizó una revisión sistemática y un metaanálisis acumulativo de todos los ensayos controlados aleatorizados (ECA).

En la búsqueda de la información se siguió las pautas PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses), correspondiente a los ítems de información sobre las fuentes (bases de datos), la estrategia de búsqueda definiendo los términos, operadores booleanos y por último el proceso de selección de estudios, informando sobre el número de registros identificados, examinados y excluidos.

Los términos de búsqueda fueron los siguientes: Probiotics AND antimicrobial Resistance AND Long-Term Adverse Effects AND Randomized clinical trials AND humans». Un revisor realizara la búsqueda bibliográfica en las bases de dato científicas mencionadas

anteriormente, así mismo realizara la evaluación de los estudios potencialmente elegibles para su inclusión y la extracción de datos.

Cualquiera de los ensayos identificados se incluirá en este metaanálisis, entre ellos: diseño controlado aleatorizado; pacientes si compara el uso de probióticos, con el placebo. Se excluirán los resúmenes de congresos o estudios escritos en idiomas distintos del inglés y español.

La evaluación de la calidad metodológica de cada uno de los ECA incluidos en este meta-análisis no se realizará, por lo que se comprenderá que esta será una de las limitaciones del estudio, solventando en alguna manera de que los estudios a seleccionar serán ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego.

Método de extracción y análisis de los resultados

A partir de la elaboración de un formulario de extracción de datos, se utilizó para recopilar información relevante de los estudios seleccionados, las cuales incluye variables: Características de los estudios (autor, año y país), características de los participantes (edad) tipo, dosis y duración del uso de probiótico, tipo de bacterias/resistencia evaluada, método de detección de resistencia (PCR, Cultivo genes o mecanismos identificados).

Resultados principales: Cambios en la resistencia bacteriana (genes de RAM) inducida o modificada por probióticos. Resultados de resistencia (genotípicos y fenotípicos), aislamiento de cepas resistentes, frecuencia de cepas resistentes transferencia horizontal, microbioma resistente,). La presencia o abundancia de genes de resistencia antimicrobiana (ARGs), serán medidos mediante las técnicas de: Qpcr específica, secuenciación metagenómica (shotgun), Microarrays, WGS (Whole Genome Sequencing). Expresados en: Número de genes detectados, abundancia relativa de ARGs por microgramo de ADN, presencia o ausencia (variable dicotómica).

El aislamiento de bacterias resistentes en muestras fecales: Cultivo con antibiograma (CLSI, EUCAST); Reporte de resistencia fenotípica frente a antibióticos claves (betalactámicos, quinolonas, tetraciclinas).

Transferencia horizontal de genes de resistencia, detectadas en estudios in vivo mediante técnicas de conjugación, secuenciación de plásmidos portadores de genes de RAM y análisis de co – localización de genes (móvil/genómica)

Se adjunta a continuación la tabla de extracción de datos utilizada en el proceso de recolección de los datos y conceptos de estas variables.

Tabla de extracción de datos

							Comparador	Tipos de bacterias	Método de detección resistencia	Resultado principal	Resultado secundario
Autor / Año	País	Diseño del estudio	N total	Edad media (años)	Tipo de Probiótico	Duración probiótica	placebo		PCR, Cultivo genes o mecanismos identificados	Genes de RAM Cambios en la resistencia bacteriana.	Cambios en la composición o diversidad de microbioma

Variable	Descripción	Variable	Descripción
Autor	Primer autor del estudio	Comparador	Placebo, no uso de probiótico o uso a corto plazo.
Año	Año de publicación	Duración probiótica	Número de días de consumo

País	País donde se realizó el estudio	Resultado principal	Cambios en la resistencia bacteriana
Tipo de probióticos	Uso prolongado de probiótico, (cualquier cepa sola o combinada)	Resultado secundario	Frecuencia de cepas resistentes. transferencia horizontal, microbioma resistente
Diseño del estudio	ECA, doble ciego, abierto, etc.	Efectos adversos	Eventos adversos reportados
N total	Número total de participantes	RR/DM	Razón de riesgos o diferencia de medias
Edad media	Edad media de los participantes	Intervalo de confianza 95%	Intervalo de confianza del estimador
Antibiótico	Tipo específico de antibiótico	p-valor	Valor de significancia estadística
		Riesgo de sesgo	Bajo, moderado o alto (según evaluación con RoB 2)

Los datos extraídos de cada ECA se incluyeron el tipo de diseño del estudio, las características de la población incluida, los regímenes comparados, cualquier cepa de probióticos administrada, los resultados de resistencia bacteriana, transferencia horizontal, microbioma resistente, así como datos sobre eventos adversos.

El resultado principal de efectividad de este metaanálisis será el cambio en la resistencia bacteriana, definido como (genes de RAM, aislamiento de cepas resistentes, microbioma resistente) Los resultados secundarios se incluyeron los eventos adversos, observado hasta el final del período de seguimiento en cada ECA incluido.

El resultado secundario:

1. Cambios en la composición o diversidad de microbioma, medidos por los índices de diversidad α y β (Shannon, Simpson, Bray Curtis).
2. Efectos clínicos asociados: Incidencia de infecciones por bacterias multirresistente (MDR), Infecciones urinarias, respiratorias, Cambios en la necesidad de uso de antibióticos (frecuencia de prescripción durante o después del uso de probiótico)
3. Eventos adversos relacionados con el uso de probióticos: infecciones por la misma cepa probióticas, eventos gastrointestinales (diarrea, gases, dolor abdominal).

Los análisis estadísticos:

El análisis estadístico se realizó con el programa estadístico RevMan Analyses v5.0 para Windows (Colaboración Cochrane, Copenhague, Dinamarca). La presencia de heterogeneidad estadística entre ensayos se evaluó mediante las pruebas χ^2 e I^2 ; un valor $p < 0,05$ en la prueba χ^2 se considerará como heterogeneidad estadísticamente significativa entre ensayos.

No se evaluó el sesgo de publicación. Los Riesgos Relativos (RR) agrupadas y los intervalos de confianza (IC) del 95% se calcularán mediante el modelo de efectos fijos de Mantel-Haenszel (FEM) o modelo aleatorio según el grado de heterogeneidad de los resultados.

Presentación de los resultados

En la redacción de los resultados se presentarán los siguientes elementos:

1. Descripción de los estudios incluidos: Se presentará el número total de estudios analizados, el tamaño total de la muestra y las características principales de los estudios, como el diseño, población de estudio y la duración del uso del uso de probiótico.
2. Los resultados del desenlace principal sobre el uso prolongado de probióticos se identificarán las asociaciones en la abundancia de genes resistente, sea con el tipo de antibióticos y la resistencia fenotípica en los cultivos fecales.

3. Los resultados de desenlace secundarios, se harán sobre la diversidad microbiana, transferencia de genes, eventos adversos.
4. Análisis de subgrupos: Se realizarán análisis por tipo de cepas, según el tipo que contendrán mayor probabilidad de portar genes de resistencia al tipo de antibióticos

Consideraciones éticas

Considerando que este metaanálisis se basó en estudios previamente publicados, por lo que no implicó intervención directa en pacientes. Las normas éticas en investigación se respetaron garantizando la transparencia en la selección y análisis de los estudios.

Limitaciones del estudio

Una de las limitaciones del estudio es que solo se aplicó el índice cuantitativo global el de diversidad de Shannon y de acuerdo con la evidencia actual, un solo índice es insuficiente para describir las comunidades bacterianas. No obstante, este resultado es coherente con el estudio de Anna J. (), quien además aplicó los índices de Chao1 y los índices de diversidad de OTU, lo cual concluyeron que no mostró un efecto significativo de los probióticos en el mantenimiento de la diversidad.

A pesar de que la mayoría de los estudios incluidos en nuestra revisión y ensayo clínico eran de un nivel alto de evidencia, de los 13 estudios solo uno era de estudio de cohorte y el resto de los ensayos clínicos aleatorizados. Adicionalmente, hubo varios artículos científicos con pequeño tamaño de las muestras que posibilitan disponer de errores muestrales y sesgos.

Únicamente, se pudo realizar una síntesis cuantitativa de seis artículos, debido a la información insuficiente y a la variabilidad de los índices estadísticos de medición y para medir la composición y diversidad microbiana.

13. RESULTADOS

De conformidad con los procesos de búsqueda y selección de los artículos científicos realizados en la base de datos de PubMed, utilizando la clave de búsqueda se identificaron un total de 40 artículos durante los últimos diez años, los cuales fueron sometidos a un proceso de filtrado o cribado hasta llegar a la selección de los artículos de interés para el estudio.

Del total de estudios fueron excluidos los estudios de revisión sistemáticas otros tipos de estudios cuyos diseños no correspondían al diseño de ensayos clínicos aleatorizados doble ciego, entre ellos estudios relacionados con otras patologías, obteniéndose al final 18 estudios potencialmente relevante. Finalmente se seleccionaron 13 estudios, con una muestra total de 2348, que cumplieron los criterios de inclusión de este metaanálisis y seis artículos fueron seleccionados para realizar la síntesis global cuantitativa para el análisis del índice de diversidad de Shannon (335 pacientes).

La mayoría de los estudios analizaron poblaciones adultas. Dos artículos investigaron neonatos [16, 17]; en 3 estudios la indicación de la terapia antibiótica fue la erradicación de *Helicobacter Pylori* [23,25, 27]; tres estudios se centraron en la infección por *Clostridios difficile* [19, 20, 26], dos estudios investigaron proceso infecciosos agudos (15, 18); dos estudios investigaron resistencia a fármacos [21,22]. y un estudio investigo población sana [24].

Se aplicaron pruebas API (bioMérieux) como métodos fenotípicos: API STREP para identificar bacterias *Streptococcus* y *Enterococcus*), API STAPH (para *Staphylococcus*), API 20E (para *Enterobacteriaceae*), API 20A (para bacterias anaerobias) y API 50CH (para *Lactobacillus*) [16,17].

Pruebas MALDI – TOF MS para cultivos (*Clostridioides difficile*, *Enterococcus* spp. resistentes a la vancomicina (ERV) y bacterias gramnegativas resistentes a los antibióticos. [19,21].

Pruebas de PCR para *C. difficile* [20].

Se identificaron siete artículos elegibles que informaban sobre los resultados del índice de diversidad de Shannon [15, 22-27], pero solo cinco proporcionaron los datos (en forma numérica o de diagrama de caja para el metaanálisis con 347 pacientes. [23-27].

El análisis de la composición microbiana, utilizaron la técnica de secuenciación del ARNr 16 S, [16,22, 23,25,26, 27, técnica estándar de cultivo microbiológico; estudio que combina el análisis del polimorfismo de longitud de fragmentos de restricción terminal (TRFLP) y técnicas basadas en la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), ([20,24],

Todos los artículos incluidos en el metaanálisis estaban disponibles en texto completo y se publicaron en revistas con revisión de pares que estaban disponible como informe

En la tabla 1. presentamos la información general de los estudios incluidos en el metaanálisis del impacto de los probióticos en la composición del microbioma intestinal y el contenido de genes de resistencia a los antimicrobianos (ARG). Se presentan el autor, título de estudios, revista y año de publicación, país, identificador y registro del estudio.

De los 13 estudios seleccionados 5 correspondían a ensayos clínicos aleatorizados, 4 estudios multicéntricos de ensayos clínicos aleatorizados doble ciego, 3 estudios de ensayos clínicos ciego y un estudio de cohorte, los cuales todos cumplieron con el grupo de intervención tratados con probióticos y un grupo placebo o que recibiera a la vez terapia de antibióticos

La procedencia de los estudios realizados era de nueve países, entre ellos: Reino Unido (3), Italia, Polonia, Estados Unidos (2), Bélgica, Dinamarca, Canadá, Japón y Corea del Sur. Los estudios seleccionados eran de reciente publicación con menos de 10 años.

Tabla No. 1 información general de los estudios incluidos en el metaanálisis.

No .	Identificador del estudio	Primer autor	Año publicación	Título del estudio	Revista	País	Registro de protocolo
1	doi:10.3389/fmibi.2024.1484878	John D,	2024	A double-blind, randomized, placebo-controlled study assessing the impact of probiotic supplementation on antibiotic induced changes in the gut microbiome	Front. Microbiomes	Liverpool, Reino Unido	open-access. distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (CC BY).

2	doi: 10.3389/fped.2021.618009	Nguyen M	2021	Impact of Probiotic <i>B. infantis</i> EVC001 Feeding in Premature Infants on the Gut Microbiome, Nosocomially Acquired Antibiotic Resistance, and Enteric Inflammation	<i>Front. Pediatr.</i>	Italy	open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (CC BY).
3	doi: 10.2147/IDR.S166348.	Strus M,	2018	Effects of oral probiotic supplementation on gut <i>Lactobacillus</i> and <i>Bifidobacterium</i> populations and the clinical status of low-birth-weight preterm neonates: a multicenter randomized, double-blind, placebo-controlled trial	Infect Drug Resist	Kraków, Poland	This work is published and licensed by Dove Medical Press Limited
4	doi:10.1001/jama.2020.8556	Butler CC	2020	Effect of Probiotic Use on Antibiotic Administration Among Care Home Residents A Randomized Clinical Trial	JAMA.	Oxford. Reino Unido	ISRCTN Identifier: 16392920
5	doi: 10.1017/ice.2021.94	Rauseo AM	2021	A randomized controlled trial of <i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG on antimicrobial-resistant organism colonization	Open Access Publication	St. Louis. USA	subvenciones de Pfizer y Synthetic Biologics. Open Access Publication by Digital Commons@Becker
6	doi: 10.1016/j.jhin.2020.01.018.	Rajkumar C	2020	¿Do probiotics prevent antibiotic-associated diarrhoea? Results of a multicentre randomized placebo-controlled trial	Elsevier Ltd on behalf of The Healthcare Infection Society.	Brighton, Reino Unido	Published by Elsevier Ltd on behalf of The Healthcare Infection Society. Aporte financiero por Danone, France
7	doi: 10.3389/fpubh.2020.578089	Wieërs G	2021	¿Do Probiotics During In-Hospital Antibiotic Treatment Prevent Colonization of Gut Microbiota With Multi-Drug-Resistant Bacteria?	Front Public Health.	Brussels, Belgium	open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (CC BY)
8	doi: 10.1128/spectrum.02348-21	Rubin IMC	2022	No Effect of <i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG on Eradication of Colonization by Vancomycin-Resistant <i>Enterococcus faecium</i> or Microbiome Diversity in Hospitalized Adult Patients	Microbiol Spectr	Copenhagen, Denmark	open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International license.
9	doi.org/10.1007/s40121-020-00372-9	Tang, B	2021	The Effect of Probiotics Supplementation on Gut Microbiota After <i>Helicobacter Pylori</i> Eradication: A Multicenter Randomized Controlled Trial.	Infect Dis Ther (2021) 10:317–333	China	Clinical Trial Registry (ChiCTR.org.cn, ChiCTR1900022116).
10	DOI:10.1038/s41598-018-29229-5	MacPherson	2018	Gut Bacterial Microbiota and its Resistome Rapidly Recover to Basal State Levels after Short term	<i>Sci Rep</i> 8, 11192 (2018)	Montreal. Canadá	Open Access This article is licensed under a Creative

				Amoxicillin-Clavulanic Acid Treatment in Healthy Adults			Commons Attribution 4.0 International License,
11	doi.org/10.1111/hel.12690	Kakiuchi T.	2020	Effect of probiotics during vonoprazan-containing triple therapy on gut microbiota in <i>Helicobacter pylori</i> infection: A randomized controlled trial	Helicobacter. 2020;25: e12690.	Japón	
12	doi.org/10.1371/journal.pone.0204253	De Wolfe TJ	2018	Oral probiotic combination of Lactobacillus and Bifidobacterium alters the gastrointestinal microbiota during antibiotic treatment for Clostridium difficile infection	PLoS ONE 13(9): e0204253	EEUU	(trial registered at clinicaltrials.gov, NCT01680874).
13	doi: 10.1111/hel.12270	Bumjo Oh,	2015	The Effect of Probiotics on Gut Microbiota during the <i>Helicobacter pylori</i> Eradication: Randomized Controlled Trial	Helicobacter 21: 165–174	Seul, Corea del Sur	Trial Registration: Chinese Clinical Trial Registry, ChiCTR1900022116.

En la tabla 2. presentamos las principales características de los diseños de estudios, sus indicaciones, tamaño de la muestra y tipos de intervención de los artículos de investigación incluidos en el metaanálisis del impacto de los probióticos en la composición del microbioma intestinal y el contenido de genes de resistencia a los antimicrobianos (ARG).

Tabla No. 1 Características de los tipos de intervención en el grupo probiótico y placebo de los artículos de investigación para el metaanálisis

Autor / Año	País	Diseño del estudio	N total	Antibiótico y Tratamiento adicional			Suplementación Probiótica		Método de análisis microbioma
				Indicación	Tipo y dosis	Duración (días)	Tipo y dosis	Duración	

1. John D,	Liverpool, Reino Unido	Estudio doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo	50	antibiótico oral para trastornos no gastrointestinales	amoxicilina, cephalosporins, azitromicina, claritromicina, clindamicina and espiramicina.	5 -10 días X: 5,92	Lactobacillus acidophilus Bifidobacterium, Bifidobacterium animalis subsp. lactis 25 000 millones de unidades formadoras de colonias (UFC) 10 000 millones de UFC de Saccharomyces boulardii. (Capsulas)	60 días X: 5.76	Técnica de recuento en placa de Miles Misra (1938). Sembrado en medio selectivo de rango kit QIAamp® Fast DNA Stool Mini (Qiagen, Alemania), Qubit® (Thermo Fischer Scientific)
2. Nguyen M	Italia	Estudio de cohorte	77	Placebo			probiótico B. infantis EVC001 (Bifidobacterium longum subsp. infantis (B. infantis) EVC001 activado a una dosis diaria de 8 × 10 ⁹ UFC		secuenciación metagenómica shotgun
3. Strus M,	Kraków, Poland	Estudio multicéntrico aleatorizado, ensayo doble ciego controlado con placebo	181	Placebo (Maltodextrina)			Lactobacillus rhamnosus KL53A y Bifidobacterium breve PB04 (polvo) 106 UFC, bid	6 semanas	La electroforesis se realizó en CHEF. Métodos fenotípicos: pruebas API (bioMérieux): API STREP (para Streptococcus y Enterococcus), API STAPH (para Staphylococcus), API 20E (para Enterobacteriaceae), API 20A (para bacterias anaerobias) y API 50CH (para Lactobacillus).
4. Butler CC	Oxford, Reino Unido	Ensayo clínico aleatorizado controlado con placebo	310	n: 155 Placebo	(maltodextrina, celulosa microcristalina, estearato de magnesio y dióxido de silicio)	1 año	n: 155 Lactobacillus rhamnosus GG y Bifidobacterium animalis subsp. lactis BB-12 1 cápsula diaria: 1,3 × 10 ¹² a 1,6 × 10 ¹²)	1 año	Bruker MALDI-TOF. Métodos fenotípicos y genotípicos (ROSCO)
5. Rao AM	St. Louis, USA	Ensayo doble ciego, aleatorizado y controlado	88	n:44 Pacientes con diarrea Clostridium	Placebo Antibióticos de amplio espectro	1 año	n:44 Antibióticos de amplio espectro	1 año	Cultivos para Clostridioides difficile, Enterococcus spp. resistentes a la vancomicina (ERV) y bacterias gramnegativas

				m difficile	Cefotaxi ma,		Lactobacillus rhamnosus GG. 1 cápsula bid: 1×10^{-1}		resistentes a los antibióticos MALDI – TOF MS
6.Raj kumar C	Brigh ton, Rein o Unid o	Ensayo multicé ntrico aleatori zado y controla do con placebo	11 27	n:577	Placebo acidifica do no fermenta do	14 días	n:549 Leche fermentada de Lactobacillus casei DN114001 (108 unidades formadoras de colonias (UFC)/ml), así como dos cultivos de yogur regular de L. delbrueckii subespecie bulgaricus y S. thermophilus (106 UFC/ml). Antibióticos	14 días	Cultivo de bacterias mediante métodos estándar (Agencia de Protección de la Salud, 2013). La norovirus se analizó mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR). La PCR para C. difficile se realizó mediante el método de Wroblewski et al.
7.Wie ers G	Bruss els, Belgi um	Ensayo aleatori zado controla do con placebo	12 0	Pacientes hospitaliz ados e infectado s	amoxicili na- clavuláni co	10 días	Saccharomyces boulardii, Lactobacillus acidophilus NCFM, Lactobacillus paracasei Lpc-37, Bifidobacterium lactis BI-04 y Bifidobacterium lactis Bi-07 (Bactiol duo®) amoxicilina- clavulánico	30 días	Espectrometría de masas de tiempo de vuelo con desorción-ionización láser asistida por matriz (MALDI-TOF MS; Bruker Biotyper, Bruker Daltonics, Alemania). Las pruebas de sensibilidad a los antimicrobianos se realizaron en la plataforma VITEK 2 para Enterobacteriaceae (tarjeta AST-N366) y Enterococcus spp. (tarjeta AST-P586) y en placas de agar Mueller- Hinton mediante difusión en disco para bacterias gramnegativas no fermentadoras.
8.Rub in IM	Cope nhag en, Den mark	Ensayo multicé ntrico, aleatori zado, doble ciego, controla do con placebo	48	Pacientes adultos portador gastrointe stinal de Enteroco ccus faecium resistente a la vancomici na (VREfm)	Placebo	30 días	Lactobacillus rhamnosus GG (LGG). 60 mil millones de UFC de LGG diariamente	30 días	Metagenómica shotgun
9.Tan g, B	Chin a	Ensayo controla	16 2	Pacientes entre 18 a	N: 79		N:83	14 días	El ADN total de las muestras fecales se aisló

		do aleatori zado multicé ntrico		65 años en tratamien to de erradicaci ón del Helicoba cter Pilory.	Placebo: BQT supple mented with (maltode xtrin) three times a day.	14 días	BQT (esomeprazol 20 mg, amoxicilina 1000 mg, furazolidona 100 mg, citrato de bismuto y potasio 220 mg, bid probióticos (Medilac-S; Enterococcus faecium 4,5 ± 108 y Bacillus subtilis 5,0 ± 107, Hanmi, Pekín, China) tid.	4 sema nas	utilizando el kit de ADN fecal TIANamp (TIANGEN BioNTech Co. Ltd., Pekín, China). Amplificación y secuenciación del gen ARNr 16S
10.M acPhe rson	Canadá	Ensayo controla do aleatori zado simple ciego	70	Pacientes adultos sanos	Una cápsula diaria del antimicro biano (875 mg de amoxicili na trihidrato y 125 mg de clavulana to de potasio) Placebo	7 días 4 seman as	Lactobacillus rhamnosus R0011 y Lactobacillus helveticus R0052). Mas una cápsula diaria del antimicrobiano (875 mg de amoxicilina trihidrato y 125 mg de clavulanato de potasio)	4 sema nas 7 días	hibridación de microarrays ABR, qPCR relativa, amplicón del gen 16S y secuenciación metagenómica shotgun
11.Ka kiuchi T.	Japón	Ensayo Control ado Aleatori zado	66	Erradicac ión del H. Pilory	VPZ (20 mg dos veces al día), amoxicili na (750 mg dos veces al día) y claritrom icina (400 mg dos veces al día)	7 días	BFR (3 comprimidos/día) VPZ (20 mg dos veces al día), amoxicilina (750 mg dos veces al día) y claritromicina (400 mg dos veces al día)	8 sema nsas 7 días	kit de ADN microbiano NucleoSpin (Macherey- Nagel), secuenciación de ADN ribosómico 16S (ADNr). kit Nextera XT Index (Illumina). Tras la purificación con microesferas AMPure XP, kit de reactivos MiSeq v3 y el kit de control Phix v3 (Illumina).
12. De Wolfe TJ	EEU U	Ensayo Control ado Aleatori zado	29	Tratamie nto de infección por Clostridiu m difficile en ambos grupos	placebo	4 seman as	una cápsula diaria multicepa (Lactobacillus acidophilus NCFM, ATCC 700396; Lactobacillus paracasei Lpc-37, ATCC SD5275; Bifidobacterium lactis Bi-07, ATCC SC5220; Bifidobacterium lactis B1-04, ATCC SD5219) con 1,7 x 10 UFC.	4 sema s	kit NucleoSpin Gel and PCR Clean-up (MACHEREY-NA GELGmbH & Co.KG, Düren, Alemania) PCR que flanquean la región V4 del gen ARNr 16S bacteriano

13	Core a del Sur	Ensayo Control ados Aleatori zado	20	Erradicac ión del H. Pilory	Terapia triple 500 mg de claritrom icina, 1 g de amoxicili na y 30 mg de lansopraz ol, un inhibidor de la bomba de protones (IBP), dos veces al día.	2 seman as	Terapia estándar y suplementación con probióticos. (Medilac-S; Streptococcus faecium 9,9,108 y Bacillus subtilis 1,9,108) dos veces al día.	2 sema nas	pirosecuenciación del gen ARNr 16S.
----	----------------------	---	----	-----------------------------------	---	------------------	---	------------------	--

En la tabla 3 presentamos los resultados básicos sobre las características demográficas y repuesta de la intervención efectuada en los estudios incluidos en el metaanálisis sobre el impacto de los probióticos en la composición del microbioma intestinal y el contenido de genes de resistencia a los antimicrobianos (ARG).

El primer estudio cuyo autor es John D, (15), titulado ***“Estudio doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo que evalúa el impacto de la suplementación con probióticos en los cambios inducidos por antibióticos en el microbioma intestinal”***, es un estudio doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo, cuyo objetivo fue investigar el impacto de un probiótico en la composición del microbioma intestinal y el contenido de genes de resistencia a los antimicrobianos (ARG) tras el tratamiento con antibióticos se asignó a adultos que tomaban antibióticos orales a un grupo con probióticos o placebo. El antibiótico administrado fue amoxicilina, cefalosporinas, azitromicina, claritromicina, clindamicina y espiramicina. Una muestra de 50 personas adultas se incluyó en el estudio, el grupo de probiótico de 25 participantes, el 44.0 % correspondían al sexo femenino, con una media de edad de 45.4 años, una desviación estándar de 11.5 años y en el grupo placebo la proporción de mujeres fue 60. 0 %, con una media de edad de 47.6 años, y una desviación estándar de 11.7 años. Entre los hallazgos más relevantes fueron que el probiótico mantuvo el número de lactobacilos, aumentó significativamente la población de Bacteroides ($-1,72 \log^{-1}$ UFC/g), $p= 0.0104$ y disminuyó el número de enterobacterias: ($-2,50 \log^{-1}$ UFC/g.), $p= 0.019$. El número de lactobacilos ($-2,05 \log_{10}$ UFC/g, $p = 0,0009$) y enterococos disminuyó en el grupo placebo ($-1,75 \log_{10}$ UFC/g, $p = 0,0302$).

Los índices de diversidad alfa (Shannon y Simpson) y de la diversidad beta del microbiota no mostraron cambios en la diversidad probiótica.

En cuanto a los cambios en el resistoma antimicrobiano tras el tratamiento con antibióticos y probióticos. Se detectaron ARG mediante el identificador de genes de resistencia de CARD. En total, se detectaron 218 ARG que presuntamente confieren resistencia a clases de antimicrobianos, como aminoglucósidos, β -lactámicas, macrólidos, fluoroquinolonas, tetraciclinas y glucopéptidos. Hubo una reducción significativa en la cantidad de ARG en el grupo probiótico al final del estudio 6.45 % (14/217), $p = 0,0482$, comparado con el placebo 0.98 % (2/203), siendo esta diferencia estadísticamente significativa, $p = 0,0125$.

Los genes que conferían resistencia a la tetraciclina se encontraban entre los más prevalentes tanto en el grupo placebo como en el grupo probiótico, siendo tetW el ARG más abundante en general.

Este estudio exploratorio muestra que la diversidad del microbiota intestinal en participantes que recibieron suplementos diarios de un probiótico junto con su terapia antibiótica prescrita no solo se mantuvo, sino que también se asoció con una disminución general en la abundancia total de ARG en la población de rebrote en comparación con los niveles basales. Por lo tanto, sugieren que el probiótico puede minimizar la interrupción del tratamiento antibiótico en el microbioma intestinal al preservar la diversidad microbiana y reducir la abundancia de ARG.

El segundo estudio del autor Nguyen M (16), titulado ***“Impacto del probiótico B. infantis EVC001 Alimentación en bebés prematuros en el microbioma intestinal, resistencia a antibióticos adquirida nosocomialmente e inflamación entérica”***, es un estudio de cohorte, tuvo como objetivo de realizar un seguimiento prospectivo y longitudinal de dos cohortes de prematuros: uno de ellos se alimentó con Bifidobacterium longum subsp. infantis (B. infantis) EVC001 activado a una dosis diaria de 8×10^9 UFC, y el otro no recibió probióticos. Las cohortes fueron conformadas por todos los lactantes nacidos con <1500 g y/o <32 semanas de edad gestacional corregida al protocolo de alimentación con probióticos, mientras que los lactantes nacidos con >1500 g y/o >32 semanas de edad gestacional corregida no recibieron probióticos. Una muestra de 77 lactantes prematuros se incluyó en el estudio, en el grupo de probiótico ($n= 31$) correspondiendo el 32.0 %

del sexo femenino, con una media de edad gestacional de 28.3 semanas y una desviación estándar de 2.77 semanas y en el grupo placebo con 34.9 %, con una media de edad gestacional de 34.9 semanas, con una desviación estándar de 2.74 semanas.

Entre los resultados más relevantes señalan que la intervención probiótica, en lugar del grado de prematuridad, el día de vida u otras intervenciones clínicas, correspondió a la principal causa de cambio en el microbioma intestinal. Asimismo, señalan que los lactantes alimentados con B. infantis EVC001, tuvieron una menor abundancia de genes de resistencia a los antibióticos (ARG), con una carga media de 0.008 %y los taxones que los albergan, y mostraron una menor inflamación entérica. En cambio, en el grupo placebo correspondió a 0.04 %, siendo esta diferencia estadísticamente significativa, $p < 0.001$. Estos resultados proporcionan una base observacional importante para el uso “de probióticos en la UCIN y sus resultados describen las mejoras clínicas, fisiológicas y del microbioma en lactantes prematuros asociadas con la alimentación con B. infantis EVC001.

La mayoría (70 %) de los ARG significativos se clasificaron como multirresistentes. Se encontró que cuarenta y ocho ARG multirresistentes eran, en promedio, 277 veces menores en los bebés alimentados con EVC001 en comparación con los bebés que no recibieron el probiótico, que se sabe que confieren resistencia a varias clases de fármacos (14 clases de fármacos diferentes y hasta 29 en promedio).

Entre los bebés prematuros alimentados con B. infantis EVC001, hubo 13,6 tipos de ARG menos, en promedio, en comparación con los bebés prematuros que no recibieron el probiótico durante toda su estancia en la UCIN. ($P < 0.05$).

Al considerar muestras de lactantes con una edad gestacional (cGA) cercana a las 34 semanas, se observaron concentraciones significativamente más bajas de calprotectina, IL-4, IL-5, IL-8, IL-17A y TNF α (Figuras 6D-I; p corregida por FDR = 0,009, 0,039, 0,026, 0,009, 0,032 y 0,009, respectivamente) entre los lactantes alimentados con B. infantis EVC001 en comparación con los lactantes no alimentados con probióticos.

El estudio concluye que el uso de B. infantis EVC001 junto con la leche materna en bebés prematuros proporciona un enfoque significativo y de bajo riesgo para modificar la composición del microbioma intestinal y aumentar la abundancia de un simbiote intestinal infantil bien establecido que: (1) aumentó la utilización de la leche materna; (2) disminuyó la inflamación entérica; y (3) disminuyó la abundancia de taxones asociados con la resistencia a los antibióticos y los problemas de salud. Junto con la alimentación con leche materna, B. infantis EVC001 puede ayudar a mitigar el riesgo de morbilidad y mortalidad asociado al microbioma en lactantes hospitalizados

El tercer estudio, cuyo autor es Strus M. (17), titulado “*Efectos de la suplementación con probióticos orales en el intestino Poblaciones de Lactobacillus y Bifidobacterium y el estado clínico del bajo peso al nacer Recién nacidos prematuros*”, es un estudio multicéntrico aleatorizado, ensayo doble ciego controlado con placebo, con el objetivo de evaluar si una nueva mezcla bacteriana probiótica de Lactobacillus rhamnosus KL53A y Bifidobacterium breve PB04, administrada a neonatos prematuros con bajo peso al nacer, influiría en la composición de su microbiota intestinal y en las tasas de sepsis. Una muestra de 89 neonatos se incluyó en el grupo de probiótico correspondiendo el 52.8 % del sexo femenino, con una media de edad de 29.7 semanas y una desviación estándar de 2.26 semanas y en el grupo con 43. 1 %, con una media de edad gestacional de 29.6 semanas, con una desviación estándar de 2.32 semanas. Entre los hallazgos más relevantes fueron: La administración de probióticos tuvo una mejor efectividad de la colonización resultando con un aumento continuo de los recuentos de Lactobacillus 53/80(66,25%) en el grupo probiótico y 30/73 (41,0%), en el grupo placebo, siendo esta diferencia estadísticamente significativa (p: 0018) y Bifidobacterium breve 59/80(73,75%) en el grupo probiótico y 39/73 (53,4%) en el grupo placebo siendo esta diferencia estadísticamente significativa (p: 0089) en el microbiota intestinal.

Las cepas probadas aplicadas colonizaron con éxito el intestino de los neonatos, ya que estaban presentes en más del 90% de las muestras de heces. En esta población, se presentaron 18 episodios de sepsis por grampositivos de inicio tardío en 18 participantes, incluyendo 11 en el grupo probiótico (13,8%) y 7 en el grupo placebo (9,6%), esta diferencia no fue estadísticamente

significativa (p mayor 0.005). Los estafilococos fueron los agentes etiológicos predominantes de la sepsis por grampositivos de inicio tardío (16 episodios), mientras que los demás episodios de sepsis se asociaron con *Klebsiella pneumoniae* (1 episodio) y bacterias no identificadas (1 episodio).

El estudio concluye que las bacterias probióticas adecuadamente seleccionadas y caracterizadas pueden administrarse de forma segura a neonatos prematuros para normalizar su microbiota intestinal alterada y podrían contribuir a reducir las tasas de sepsis estafilocócica.

El cuarto estudio del autor Butler (18), titulado *“Efecto del uso de probióticos en la administración de antibióticos en residentes de residencias de ancianos”*, es un estudio de Ensayo clínico aleatorizado controlado con placebo, con el objetivo de conocer si una dosis diaria de una combinación probiótica oral de *Lactobacillus rhamnosus* GG y *Bifidobacterium animalis* subsp lactis BB-12 reduce los días acumulados de administración de antibióticos sistémicos para infecciones agudas por cualquier causa en residentes de residencias de ancianos.

Los participantes del estudio fueron aleatorizados para recibir una cápsula diaria que contenía una combinación probiótica de *Lactobacillus rhamnosus* GG y *Bifidobacterium animalis* subsp lactis BB-12 (recuento celular total por cápsula: $1,3 \times 10^{11}$ a $1,6 \times 10^{11}$) ($n = 155$), o placebo diario equivalente ($n = 155$), durante un máximo de 1 año.

Una muestra de 310 personas adultas se incluyó en el estudio, el grupo de probiótico de 155 participantes el 103/155 (66.5 %), correspondió al sexo femenino, con una media de edad de 85.1 años y una desviación estándar de 7.58 años y en el grupo placebo con 155 participantes el 104/155 (67.1 %), correspondió al sexo femenino, con una media de edad de 85.6 años y una desviación estándar de 7.21 años.

Entre los resultados más relevantes se encontró que los residentes de residencias de ancianos aleatorizados al grupo probiótico tuvieron una media de 12,9 días acumulados de administración de antibióticos sistémicos (IC del 95%, 0 a 18,05), y los residentes aleatorizados al placebo

tuvieron una media de 12,0 días (IC del 95%, 0 a 16,95) (diferencia absoluta, 0,9 días [IC del 95%, -3,25 a 5,05]; razón de tasa de incidencia ajustada, 1,13 [IC del 95%, 0,79 a 1,63]; P = 0,50).

La media de aislamientos cultivados por muestra fue 2,67 en el grupo placebo y de 2,66 en el grupo probiótico. Los cinco aislamientos más comunes que se cultivaron con un total de 208 (72,2 %) fueron E. coli, P. aeruginosa, Enterococcus faecalis, E. faecium y K. pneumoniae.

El total de las causas de diarrea asociadas a antibióticos fueron 61 (39.9 %) en el grupo placebo y 64 (42.1 %) en el grupo de probiótico.

Un total de 120 residentes de residencias de ancianos experimentaron 283 eventos adversos (150/283 (53%) en el grupo probiótico y 133/283 (46.9%) en el grupo placebo). Las hospitalizaciones representaron 94 de los eventos en el grupo probiótico y 78 en el grupo placebo, y las muertes representaron 33 de los eventos en el grupo probiótico y 32 en el grupo placebo. Conclusiones y relevancia: Entre los residentes de residencias de ancianos del Reino Unido, una dosis diaria de una combinación probiótica de Lactobacillus rhamnosus GG y Bifidobacterium animalis subsp lactis BB-12 no redujo significativamente la administración de antibióticos para infecciones por cualquier causa.

El quinto estudio del autor Rauseo M. (19), titulado ***“Ensayo controlado aleatorizado de Lactobacillus rhamnosus GG sobre la colonización por microorganismos resistentes a los antimicrobianos”***, Es un estudio con un diseño de Ensayo prospectivo, doble ciego, aleatorizado y controlado de *Lactobacillus rhamnosus GG* (LGG) versus placebo, en pacientes que reciben antibióticos de amplio espectro con el objetivo fue determinar el efecto de la administración de Lactobacillus rhamnosus GG (LGG) sobre la colonización por microorganismos resistentes a los antimicrobianos (ORA) en pacientes hospitalizados que reciben antibióticos. Se incluyeron en una muestra de 88 pacientes hospitalizados que recibían antibióticos de amplio espectro.

Los pacientes fueron aleatorizados para recibir una cápsula con 1×10^{11} células de LGG dos veces al día (n = 44) o placebo (n = 44), estratificados por tipo de sala. Se recogieron muestras de heces o hisopados rectales para cultivo al momento de la inscripción, durante el ingreso y al alta.

Utilizando medios selectivos, se cultivaron las muestras para *Clostridioides difficile*, *Enterococcus* spp. resistentes a la vancomicina (ERV) y bacterias gramnegativas resistentes a los antibióticos.

De las 88 personas adultas que se incluyeron en el estudio, el grupo de probiótico (LGG) de 44 participantes el 22/44 (50.0 %), correspondió al sexo femenino, con una mediana de edad de 58 años y un rango de (25- 92 años) y en el grupo placebo con 44 participantes el 20/44 (46.0 %), correspondió al sexo femenino, con una mediana de edad de 60 años y un rango de (23- 81 años). Entre los hallazgos relevantes se encontró que la prevalencia de colonización por ARO al momento de la inscripción en el estudio fue similar (LGG 17/34 (39%) vs. placebo 17/34 (39%). No se detectaron diferencias en la adquisición de ARO, en el grupo probiótico (LGG) fue de 9/27 (30%) vs. placebo 8/27 (33%); OR: 1,19; IC del 95%: 0,38-3,75) ni en la adquisición de un ARO individual. No se observaron diferencias en la pérdida de ningún ARO, en el grupo probiótico (LGG) resultó con 3/17 (18 %) frente a placebo 4/17 (24 %); OR: 1,44; IC del 95 %: 0,27-7,68) ni en ningún ARO individual. El estudio concluye que la administración de LGG no previno la adquisición de ARO ni aceleró la pérdida de colonización por ARO.

El sexto estudio del autor Rajkumar C, (20), titulado “*¿Previenen los probióticos la diarrea asociada a antibióticos (DAA)?*”. Es un estudio de un ensayo multicéntrico aleatorizado y controlado con placebo, con el objetivo de evaluar la función de *Lactobacillus casei* DN114001 (combinado en bebida con dos cepas bacterianas de yogur regular) en la reducción de la DAA y la infección por *Clostridioides difficile* en pacientes mayores de 55 años. El criterio de valoración principal fue la incidencia de DAA durante dos semanas de seguimiento. Entre los hallazgos más relevantes están de un total de 1127 pacientes (edad media 73,6 años $\pm$ 10,5 años de desviación estándar) fueron asignados aleatoriamente al grupo activo (N = 549) o al grupo placebo (N = 577). Ambos grupos fueron seguidos según el protocolo. La proporción de pacientes que experimentaron DAA durante el seguimiento fue del 19,3 % (106/549) en el grupo probiótico frente al 17,9 % (103/577) en el grupo placebo (odds ratio no ajustada: 1,10; intervalo de confianza del 95 %: 0,82-1,49; p = 0,53).

En conclusión, no se encontró evidencia significativa de un efecto beneficioso de la formulación probiótica específica en la prevención de la DAA en esta población de ancianos, procedente de diversos hospitales del Reino Unido.

El séptimo estudio del autor Wieërs G. (21), titulado “*¿Los probióticos durante el tratamiento antibiótico hospitalario previenen la colonización del microbiota intestinal con bacterias resistentes a múltiples fármacos?*”. Es un estudio de Ensayo aleatorizado controlado con placebo y doble ciego, que compara Saccharomyces con una mezcla de Lactobacillus, Bifidobacterium y Saccharomyces”. El objetivo de este estudio fue determinar si el tratamiento con probióticos durante un tratamiento antibiótico podría prevenir la colonización del microbiota intestinal por bacterias resistentes a múltiples fármacos. Se incluyeron 120 pacientes tratados durante 10 días con antibióticos amoxicilina-clavulánico, que comparó los efectos de un tratamiento de 30 días con placebo de Saccharomyces boulardii CNCM I-745® y una mezcla probiótica que contenía Saccharomyces boulardii, Lactobacillus acidophilus NCFM, Lactobacillus paracasei Lpc-37, Bifidobacterium lactis BI-04 y Bifidobacterium lactis Bi-07 (Bactiol duo®). El tratamiento del estudio se inició dentro de las 48 hora posteriores al inicio del antibiótico. La mayoría de los pacientes incluidos eran ancianos con múltiples comorbilidades.

De acuerdo con las características de los participantes al estudio, el 57.5 % en el grupo placebo era del sexo femenino y el 52 % en el grupo de mezcla de probiótico. La media de edad en el grupo placebo fue de 79.8 años, con un rango de edad entre 53 a 97 años, en cambio en el grupo probiótica fue de 77.3 años, con un rango de 48 a 96 años.

Entre los resultados más relevantes se encontraron que el tratamiento con la mezcla probiótica condujo a una disminución significativa en la colonización con Pseudomonas después del tratamiento antibiótico del 9/36 (25%) al 3/36 (8,3%). Esta diferencia resultó estadísticamente significativa ($p = 0,041$). En cambio, en el grupo placebo, el 28,9 % (11/38) de los pacientes estaban colonizados con bacterias no fermentadoras en la visita 2, en comparación con el 23,7 % (9/38) en la visita 1, sin obtener un resultado estadísticamente significativo.

La Colonización con enterobacterias resistentes a C3 En los grupos placebo, la tasa de colonización con enterobacterias resistentes a C3 entre la visita 1 y la visita 2 aumentó, respectivamente, del

15,8 % (6/38) al 29 % (11/38) y el 33,3 % (12/36). Esta diferencia no resultó estadísticamente significativa.

En este estudio concluyen que la asociación de *Saccharomyces boulardii* con cepas específicas de *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* influye en el tratamiento antibiótico al contrarrestar la colonización del microbiota del colon con patógenos resistentes a los antibióticos.

El octavo estudio del autor Rubin IMC (22), titulado **“Sin efecto de *Lactobacillus rhamnosus* GG en la erradicación de la colonización por *Enterococcus faecium* resistente a la vancomicina ni en la diversidad del microbioma en pacientes adultos hospitalizados”**, siendo el diseño de un ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo en portadores de VREfm adultos hospitalizados. El objetivo de este ensayo fue evaluar la eficacia de una suplementación de 4 semanas de *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG) en la eliminación del estado de portador gastrointestinal de *Enterococcus faecium* resistente a la vancomicina (VREfm) en adultos hospitalizados.

Los pacientes fueron inscritos y aleatorizados para recibir 60 mil millones de UFC de LGG diariamente o placebo durante 4 semanas. Para un subgrupo de pacientes, también se recolectaron hisopos rectales para VREfm a las 8, 16 y 24 semanas y se analizaron utilizando metagenómica shotgun.

Las características demográficas de los participantes fueron en el grupo placebo el 59 % eran del sexo femenino y la mediana de edad fue de 74 años con un rango entre 64.5 a 82.5 años y en el grupo probiótico el 67 % correspondió al sexo femenino y la mediana de edad fue de 76 años con un rango entre 71 y 82 años. Esta diferencia no fue estadísticamente significativa, p: 0.33.

Doce de 21 pacientes en el grupo probiótico (LGG) (57%) en comparación con 15 de 27 pacientes en el grupo placebo (56%) eliminaron su portación de VREfm. OR: 1,1. IC 95 %: 0,3 – 3,7. (P: 0,912). Dieciocho pacientes completaron toda la intervención de 24 semanas con el mismo cumplimiento mínimo. De estos, casi el 90% en ambos grupos eliminaron su portación de VREfm.

Se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre los que aclararon y los que no aclararon VREfm con respecto al uso de metronidazol y vancomicina, así como la duración de la hospitalización después de la inclusión.

En cuanto a la diversidad alfa, observamos una tendencia hacia una mayor riqueza de especies y diversidad de Shannon a lo largo del tiempo en ambos grupos, aunque esto no fue estadísticamente significativo (LGG semana 4 versus valor inicial [riqueza $P = 0,195$, Shannon $P = 0,25$]; LGG semana 24 versus valor inicial [riqueza $P = 0,148$, Shannon $P = 0,0781$]; placebo semana 4 versus valor inicial [riqueza $P = 0,475$, Shannon $P = 0,24$]; placebo semana 24 versus valor inicial [riqueza $P = 0,713$, Shannon $P = 0,813$]). La riqueza promedio y la diversidad de Shannon para el grupo placebo fueron mayores que las del grupo LGG al inicio, aunque esto tampoco fue estadísticamente significativo (riqueza $P = 0,342$, Shannon $P = 0,512$).

Los análisis de diversidad beta mostraron agrupación por grupo de estudio (LGG versus placebo al inicio, a las 4 y a las 24 semanas) y tiempo ($P = 0,006$, análisis multivariante de la varianza permutacional [PERMANOVA], 999 permutaciones), por sujeto ($P = 0,001$, PERMANOVA, 999 permutaciones) y por aclaramiento de VREfm en la semana 4 ($P = 0,004$, PERMANOVA, 999 permutaciones) (Fig. 2)

Los análisis del microbioma no revelaron diferencias significativas en la diversidad alfa entre el grupo LGG y el grupo placebo. La diversidad beta difirió entre los grupos y los diferentes puntos temporales. Este estudio no mostró un efecto de LGG en la erradicación de VREfm después de una intervención de 4 semanas.

El noveno estudio del autor Tang, B, (23) titulado ***“Efecto de la suplementación con probióticos en el microbiota intestinal tras la erradicación de Helicobacter pylori: Un ensayo controlado aleatorizado multicéntrico”***. Es un estudio *de* Ensayo controlado aleatorizado multicéntrico con el objetivo de investigar el impacto de los probióticos en la tasa de erradicación y el microbiota intestinal durante dicha terapia. Se inscribieron 162 pacientes que recibieron terapia cuádruple con bismuto y se asignaron aleatoriamente a grupos que recibieron probióticos ($n = 83$) o placebo ($n = 79$) durante 4 semanas. El grupo probiótico recibió el tratamiento de 14 días con BQT

(esomeprazol 20 mg, amoxicilina 1000 mg, furazolidona 100 mg, citrato de bismuto y potasio 220 mg, todos administrados dos veces al día) suplementado con probióticos (Medilac-S; *Enterococcus faecium* $4,5 \pm 108$ y *Bacillus subtilis* $5,0 \pm 107$, Hanmi, Pekín, China) tres veces al día durante 4 semanas.

Se recolectaron muestras fecales antes del tratamiento y 2, 4, 6 y 8 semanas después de la terapia de erradicación. El microbiota intestinal se analizó mediante secuenciación de alto rendimiento del ARNr 16S.

Las características demográficas de los participantes al estudio en el grupo placebo el 30/74 (40.5 %) del sexo femenino y la media de edad fue de 45.32 ± 10.98 años. En el grupo probiótico 22/77 (28.5 %), correspondió al sexo femenino, la media de edad fue de 43.29 ± 11.30 años. Al comparar la proporción de participantes del sexo femenino no hubo diferencia significativa $p: 0.122$ y la diferencia de edad no fue estadísticamente significativa $p: 0.263$.

Las tasas de erradicación en el grupo placebo y el grupo probióticos fueron del 82,43 % y del 87,01 %, respectivamente, por análisis de intención a tratar. Esta diferencia no fue estadísticamente significativa $P: 0,405$. En comparación con el valor inicial, la diversidad alfa y beta se alteró significativamente 2 semanas después de la erradicación en ambos grupos, restableciéndose en la semana 8. No se observaron diferencias significativas en la diversidad entre los dos grupos.

En cuanto a las alteraciones en la diversidad microbiana intestinal tras la erradicación de *H. pylori* y la suplementación con probióticos. Los índices de diversidad alfa disminuyeron significativamente 2 semanas después del tratamiento en ambos grupos ($P < 0,01$), lo cual se prolongó hasta la semana 4 ($P < 0,05$).

El índice de diversidad de Shannon en el grupo de probiótico la media fue de 4.81 ± 1.0910 ; y en el grupo placebo 4.87 ± 1.0257 . ($P \geq 0,05$) La diferencia de medias fue de -0.06 , IC $(-0.40 -0.28)$. En cuanto a la comparación entre ambos grupos, no se observaron diferencias significativas en la diversidad alfa al inicio ni en las semanas 2, 4, 6 y 8 ($P < 0,01$; Fig. 2c, d, Fig. S2 Suplementaria)

La terapia de erradicación de *H. pylori* resultó en el enriquecimiento de algunos taxones de bacterias perjudiciales, como *Shigella*, *Klebsiella* y *Streptococcus*, mientras que la suplementación con probióticos pudo restaurar rápidamente los niveles de estos taxones después de la erradicación y aumentar los taxones de *Bacillus* y *Lactobacillales*. El análisis funcional reveló que las vías de biosíntesis de lipopolisacáridos y de resistencia a la polimixina se enriquecieron significativamente después de la erradicación, mientras que la suplementación con probióticos enriqueció principalmente las vías metabólicas de cofactores y vitaminas. El aumento de la abundancia relativa de *Roseburia* y *Dialister* se asoció con un resultado positivo de erradicación. Conclusiones: La suplementación con probióticos podría ayudar a construir un perfil beneficioso del microbiota intestinal después de la terapia de erradicación. Taxones específicos de bacterias se asocian con el resultado de erradicación de *H. pylori*. Estos hallazgos podrían ser valiosos para el uso racional de probióticos durante la erradicación de *H. pylori*. Registro del ensayo: Registro Chino de Ensayos Clínicos, ChiCTR1900022116.

El décimo estudio del autor MacPherson et al (24), titulado ***“Del microbiota bacteriano intestinal y su resistoma se recuperan rápidamente a niveles basales tras un tratamiento a corto plazo con amoxicilina-ácido clavulánico en adultos sanos”***. Es un Ensayo controlado Aleatorizado simple ciego, con el objetivo de evaluar la composición promedio del microbiota de todos los participantes en cada visita, reconociendo plenamente que existía una variación interindividual significativa. En este estudio participaron 70 personas voluntarios sanos, aleatorizados en dos grupos, (35 participantes por grupo), con una edad media de 34 años y una proporción de hombres a mujeres de 29:51. No se observaron diferencias estadísticas en los datos demográficos ni en las características de los participantes entre los dos grupos. Todos los participantes recibieron una cápsula diaria del antimicrobiano (875 mg de amoxicilina trihidrato y 125 mg de clavulanato de potasio) durante siete días consecutivos, simultáneamente con el probiótico o placebo. Ambos grupos (combinación probiótica de *Lactobacillus rhamnosus* R0011 y *Lactobacillus helveticus* R0052, y placebo) recibieron una intervención

Entre los resultados mostraron que el valor basal (visita 2) y el tratamiento antimicrobiano + suplemento probiótico/placebo (visita 3) en ambos grupos presentaron perfiles de microbiota más

distantes (valor $p < 0,001$) en comparación con el suplemento probiótico/placebo (visita 4) y el lavado (visita 5)

Se realizó una secuenciación metagenómica shotgun para confirmar nuestros perfiles de amplicones del gen ARNr 16S a un nivel taxonómico más profundo y determinar qué géneros y especies específicos se enriquecieron dentro del grupo Enterobacteriaceae en las muestras de la visita 3. Los 70 participantes de la visita 3 se agruparon en dos grupos de muestras para la secuenciación shotgun. Los resultados mostraron que, en ambos grupos de la visita 3, se observó un enriquecimiento de la familia Enterobacteriaceae, que alberga varios patógenos potencialmente oportunistas, como miembros de los géneros Enterobacter, Klebsiella, Salmonella, Shigella y Escherichia.

El índice de diversidad de Shannon en el grupo placebo la media fue de 4.52 ± 0.8430 y en el grupo probiótico fue de 4.31 ± 1.0516 . La diferencia de media fue -0.21 IC ($-0.67; 0.24$)

El microbiota bacteriano intestinal y su resistoma se recuperan rápidamente a niveles basales tras un tratamiento a corto plazo con amoxicilina-ácido clavulánico en adultos sanos

La diversidad alfa fue menor en las muestras de la visita 3 después de la administración de amoxicilina-ácido clavulánico.

Estos resultados mostraron que el valor basal (visita 2) y el tratamiento antimicrobiano + suplemento probiótico/placebo (visita 3) en ambos grupos presentaron perfiles de microbiota más distantes (valor $p < 0,001$) en comparación con el suplemento probiótico/placebo (visita 4) y el lavado (visita 5). No se observaron diferencias significativas en las distancias de UniFrac entre la visita 2 y la 4, y entre la visita 2 y la 5, lo que sugiere que el microbiota bacteriano encontrada en estas condiciones fue similar. Más importante aún, los resultados indicaron que, tras la intervención con amoxicilina-ácido clavulánico, se observaron cambios en la composición del microbiota en ambos grupos. Sin embargo, una semana después de suspender el antimicrobiano, los perfiles volvieron a los niveles previos al tratamiento en ambos grupos y persistieron posteriormente en la visita 5.

El onceavo estudio de Kakiuchi, T. et al. (25), Titulado: “Efecto de los probióticos durante la triple terapia con vonoprazan sobre el microbiota intestinal *en la infección por Helicobacter pylori: Un ensayo controlado aleatorizado*”, es un estudio de Ensayo Controlado Aleatorizado con el objetivo de determinar el efecto del Biofermin-R (BFR) en combinación con una terapia basada en vonoprazan (VPZ) sobre el microbiota intestinal. Biofermin-R (BFR) es una preparación de bacterias ácido lácticas de *Enterococcus faecium* 129 BIO 3B-R resistente a múltiples antibióticos y es eficaz para normalizar el microbiota intestinal cuando se utiliza en combinación con antibióticos.

Se examinaron pacientes con una prueba positiva de anticuerpos anti-H pylori en orina (prueba primaria) y una prueba positiva de antígeno de H pylori en heces (prueba secundaria). Los pacientes del grupo 1 (BFR-) recibieron VPZ (20 mg dos veces al día), amoxicilina (750 mg dos veces al día) y claritromicina (400 mg dos veces al día) durante 7 días. Los pacientes del grupo 2 (BFR+) recibieron BFR (3 comprimidos/día) durante 7 días, además de los tratamientos mencionados. Tras el tratamiento, se evaluó la abundancia relativa, la diversidad α y la diversidad β del microbiota intestinal.

Las características demográficas de los participantes al estudio en el grupo placebo el 15/31 (48.38 %) del sexo femenino y la media de edad fue de 15.08 ± 0.28 años. En el grupo probiótico 14/34 (41.17 %), correspondió al sexo femenino, la media de edad fue de 15.31 ± 0.32 años. Al comparar la proporción de participantes del sexo femenino no hubo diferencia significativa $p: 0.559$ y la diferencia de edad no fue estadísticamente significativa $p: 0.255$.

La tasa de erradicación en los grupos BFR- y BFR+ fue del 83,9 % y del 94,1 %, respectivamente. $P: 0.183$. Tras el tratamiento de erradicación, la abundancia relativa de *Collinsella* y *Bifidobacterium* disminuyó significativamente en el grupo BFR-, mientras que la abundancia relativa de *Blautia* aumentó significativamente en el grupo BFR+.

La suplementación con BFR previno la disminución de la diversidad α tras la terapia de erradicación (día 7). La diversidad β fue similar entre los grupos. La tasa de incidencia de diarrea fue mayor, aunque no significativa, en el grupo BFR- que en el grupo BFR+ (73,1 % frente a 56,5

%; $p = 0,361$). La consistencia de las heces fue comparable en el grupo BFR+ los días 7 y 1 ($3,86 \pm 0,95$ frente a $3,86 \pm 1,46$; $p = 0,415$).

Además, se observó que el tratamiento antibiótico afectó a la diversidad microbiana intestinal. Se calculó la α -diversidad según el índice Chao1 y el índice de Shannon, y se observaron las OTU y el árbol completo de PD entre los diferentes grupos. Como resultado, se observó una riqueza de especies microbianas significativamente mayor (OTU observadas, Chao1) en los pacientes del grupo BFR+ tras el tratamiento de erradicación, en comparación con los del grupo BFR- ($P = 0,045$, $P = 0,044$;

La uniformidad del microbiota, según el índice de Shannon, fue comparable en ambos grupos. El índice de diversidad de Shannon en el grupo placebo fue de 3.97 ± 0.8114 y en el grupo probiótico de 4.33 ± 0.5508 ; diferencia de medias 0.37 IC 95 % ($0.02, 0.71$). Al comparar la diversidad α antes y después de la terapia de erradicación en los grupos BFR- y BFR+, se observó una diversidad α significativamente menor después de la terapia de erradicación en el grupo BFR- (índice de Shannon, $P = 0,023$; árbol completo de PD, $P = 0,003$; OTU observadas, $P = 0,003$; Chao1, $P = 0,006$; F; sin embargo, no se observó una disminución de la diversidad α en el grupo BFR+.

En el grupo BFR+ (6,5 %), se observaron náuseas y dolor abdominal, mientras que en el grupo BFR- se observaron efectos adversos, como náuseas y dolor abdominal (6,5 %), vómitos (3,2 %) y estomatitis (3,2 %). La consistencia de las heces no reveló diferencias significativas entre los días 1 y 7 en el grupo BFR+; sin embargo, se observó una diferencia significativa en el grupo BFR- entre los días 1 y 7 ($p = 0,009$;

Conclusión Biofermin-R combinado con terapia basada en VPZ resultó en una mayor diversidad de cepas microbianas α y suprimió el ablandamiento de las heces durante la terapia de erradicación de *H. pylori*.

El doceavo estudio del autor De Wolfe TJ, (26), titulado “***La combinación probiótica oral de Lactobacillus y Bifidobacterium altera el microbiota gastrointestinal durante el tratamiento antibiótico para la infección por Clostridium difficile.***”, es un estudio de Ensayo Controlado

Aleatorizado con el objetivo de examinar los cambios en el microbiota gastrointestinal en una población donde el tratamiento probiótico se asoció con una reducción significativa de la duración de la diarrea por ICD.

Los sujetos tratados con antibióticos de referencia para un episodio primario de ICD fueron asignados aleatoriamente a tratamiento probiótico o placebo durante 4 semanas. El tratamiento probiótico consistió en una cápsula diaria multicepa (*Lactobacillus acidophilus* NCFM, ATCC 700396; *Lactobacillus paracasei* Lpc-37, ATCC SD5275; *Bifidobacterium lactis* Bi-07, ATCC SC5220; *Bifidobacterium lactis* B1-04, ATCC SD5219) con $1,7 \times 10$ UFC. Se recogieron heces y se analizaron mediante secuenciación del ARNr 16S.

La α -diversidad microbiana, medida mediante el índice de diversidad de Shannon, es una medida de heterogeneidad que combina los componentes de riqueza y uniformidad de la diversidad microbiana, encontrándose en el grupo placebo 1.99 ± 0.6516 y en el grupo probiótico 2.41 ± 0.4585 ; con una diferencia de media de 0.42 IC (-0.01; 0.85), lo cual no difiere estadísticamente significativa.

El análisis del microbioma reveló diferencias taxonómicas aparentes entre los tratamientos y los momentos de tratamiento. Los sujetos a los que se les administraron probióticos presentaron una reducción de Verrucomicrobiaceae en la semana 8, en comparación con los controles. Tras la corrección FDR, observamos que la familia Verrucomicrobiaceae fue significativamente menor en el grupo probiótico en comparación con el placebo en la semana 8 ($p = 0,036$) y que el género *Bacteroides* disminuyó significativamente de la semana 0 a la semana 4 en el grupo probiótico ($p = 0,046$). También se observó que el género *Ruminococcus* (familia Lachnospiraceae) tendió a ser mayor tanto en el grupo probiótico ($p = 0,065$) como en el grupo placebo ($p = 0,092$) en la semana 8 en comparación con las semanas anteriores.

Los bacteroides se redujeron significativamente entre las semanas 0 y 4 en los sujetos tratados con probióticos. *Ruminococcus* (familia Lachnospiraceae) tendió a ser más abundante en la semana 8 que en la 4 en el grupo placebo, y en la semana 8 que en la semana 0 en el grupo probiótico.

El treceavo estudio del autor Bumjo Oh, (27), titulado “*Efecto de los probióticos en el microbiota intestinal durante la erradicación de Helicobacter pylori: Ensayo controlado aleatorizado*” con

el objetivo de analizar la influencia de los antibióticos y su combinación con probióticos en la composición del microbiota intestinal mediante secuenciación de alto rendimiento.

Los sujetos se dividieron en dos grupos. El grupo de antibióticos recibió una terapia triple estándar con 500 mg de claritromicina, 1 g de amoxicilina y 30 mg de lansoprazol, un inhibidor de la bomba de protones (IBP), dos veces al día durante dos semanas, mientras que el grupo de probióticos recibió una terapia estándar y suplementos de probióticos (Medilac-S; *Streptococcus faecium* 9,9,108 y *Bacillus subtilis* 1,9,108) dos veces al día durante dos semanas.

Se recogieron muestras fecales de todos los sujetos durante los tratamientos y se analizaron sus efectos sobre el microbiota intestinal mediante pirosecuenciación del gen ARNr 16S.

Una muestra total de 23 sujetos participó en este estudio, quedando al final para el análisis diez sujetos de cada grupo (un total de 20). Se realizó la erradicación de *H. pylori* y se recogieron muestras fecales de los sujetos tratados para análisis comparativos. Entre las características demográficas, en el grupo de antibiótico el 70 % (7/10) eran del sexo masculino y la edad promedio fue de $49,3 \pm 3,56$ años, mientras que la del grupo de probióticos también el 70 % (7/10) eran del sexo masculino y la edad media fue de $51,7 \pm 4,79$ años.

La tasa de erradicación *Helicobacter pylori* fue del 100 % en el grupo de probióticos, en comparación con el 90 % en el grupo de antibióticos, lo cual no fue estadísticamente significativo debido al pequeño tamaño de la muestra.

El Índice de diversidad de Shannon en el grupo de antibiótico tuvo una media de 2.63 ± 0.6965 y en grupo de probiótico fue de 1.76 ± 0.7796 , con una diferencia de media de 0.86 IC (0.17; 1.56)

Los tres filos más importantes de bacterias que se encuentran en el microbiota intestinal humana entre ellas: Firmicutes, Bacteroidetes y Proteobacteria, predominaron en el microbiota intestinal de todos los sujetos. Tras el tratamiento, la abundancia relativa de Firmicutes se redujo, mientras que la de Proteobacteria aumentó en ambos grupos. Sin embargo, las proporciones del microbiota intestinal modificadas en el grupo de antibióticos fueron mayores que en el grupo de probióticos.

Además, el aumento de los niveles de bacterias resistentes a los antibióticos fue mayor en el grupo de antibióticos que en el de probióticos.

Los cambios en el microbiota después del tratamiento observados en el grupo de antibióticos fueron mayores que en el grupo de probióticos. Sin embargo, también se observaron cambios claros en el microbiota después del tratamiento en algunos sujetos del grupo de probióticos. Por ejemplo, la proporción de Firmicutes se redujo considerablemente (del 91,5 % al 54,9 %), mientras que la de Proteobacteria aumentó (del 0,5 % al 45,0 %) tras el tratamiento en el sujeto. La proporción de Bacteroidetes se redujo (del 67,5 % al 20,9 %), mientras que las proporciones de Firmicutes (del 27,9 % al 60,1 %) y Proteobacteria (del 1,0 % al 18,3 %) aumentaron tras el tratamiento en el sujeto. A diferencia del grupo de probióticos, la composición del microbiota en todos los sujetos del grupo de antibióticos cambió significativamente tras el tratamiento.

El estudio concluye que la suplementación con probióticos puede reducir la alteración y el desequilibrio de la composición del microbiota intestinal inducidos por antibióticos. Este efecto puede restringir el crecimiento de bacterias resistentes a los antibióticos en el intestino y mejorar la tasa de éxito en la erradicación del *H. pylori*.

Tabla No. 3 resultados básicos sobre las características demográficas y repuesta de la intervención efectuada en los estudios incluidos en el metaanálisis

Autor / Año	Variables	Placebo	Probiótico	Valor p
1. John D/2024	Genero (%) Masculino Femenino	n: 25 40 60	n :25 56 44	0.8512
	Edad (años) Media $\pm$ SD, rango	47.64 $\pm$ 11.7 años	45.44 $\pm$ 11.5 años	0.5039
	Respuesta del microbiota	Reducciones en el número de: lactobacilos (-2,05 log ₁₀ UFC/g, p = 0,0009. enterococos (-1,75 log ₁₀ UFC/g, p = 0,0302	Enterobacterias: Disminución: después del antibiótico (-2,50 log ⁻¹ UFC/g. Entre el inicio y el final del estudio (-1,57 log ⁻¹ UFC/g, Aumento en Bacteroides (-1,72 log ⁻¹ UFC/g,	p = 0,0197 p = 0,0156 p = 0,0104

	Proporción en la reducción de ARG al final del estudio	placebo 0.98 % (2/203).	6.45 % (14/217),	
2. Nguyen M	Genero (%) Masculino Femenino	n: 46 23(50) 23(50)	n: 31 21(68) 10 (32)	0.1651
	Edad Gest. (semanas) Media $\pm$ SD	34.9 $\pm$ 2.74 sem	28.3 $\pm$ 2.77 sem	<0.001
	Carga media de ARG (%)	0,04 %	0,008 %	< 0,0001
3 Strus M	Genero (%) Masculino Femenino	n: 88 50(56.82) 38 (43.18)	n: 89 42(47.19.0) 47 (52.81)	
	Edad Gestacional (semanas) Media $\pm$ SD	29.67 $\pm$ 2.32 sem	29.7 $\pm$ 2.26 sem	
La efectividad de la colonización	L. rhamnosus B. breve.	30/73 (41,0%) 39/73 (53,4%)	53/80(66,25%) 59/80(73,75%)	0.0018 0.0089
	Episodios de sepsis	7 (9,6%).	11 (13,8%)	p> 0.005

Tabla No. 3 resultados básicos sobre las características demográficas y repuesta de la intervención efectuada en los estudios incluidos en el metaanálisis. (continuación).

Autor / Año	Variables	Placebo	Probiótico	Valor p
4. Butler	Genero (%) Masculino Femenino	n: 155 51 (32.9) 104 (67.1)	n: 155 52 (33.5) 103 (66.5)	
	Edad (años) Media, DE	85.6 años $\pm$ 7.21 años	85 .1 años $\pm$ 7.58 años	
	Media de días acumulados de administración de antibióticos: Razón de tasa de incidencia ajustada	12,0(IC del 95%, 0 a 16,95)	12,9(IC del 95%, 0 a 18,05),	1,13 [IC del 95%, 0,79 a 1,63]; P = 0,50).
	Eventos Adversos	133/283 (46.9%)	150/283 (53%)	

	Cualquier infección (Media y DE)	2.4 (2.72)	2.5 (2.51)	
	Incidencia de todas las causas de diarrea (Media y DE)	1.6 (3.46)	1.8 (3.88)	
	Todas causas de diarreas	61/ (39.9 %)	64 (42.1 %)	
	Media de aislamiento cultivado por muestras	2.67	2.66	
5. Rauseo M.	Genero (%) Masculino Femenino	n: 44 22 (54 %) 20 (46 %)	n: 44 22 (50 %) 22 (50 %)	0.67
	Edad (años) Mediana, rango	60 (23 -81)	58 (25 – 92)	0.93
	prevalencia de ARO al momento de la inscripción en el estudio.	17/34 (39%)	17/34 (39%)	1.00
	Adquisición de ARO (n: 54)	8/27 (33%)	9/27 (30%)	0.77
	Perdida de ARO (N: 34)	4/17 (24 %)	3/17 (18 %)	1.00
6.Rajkumar C,	Genero (%) Masculino Femenino	n: 577 284 (49.2) 293 (50.8)	n: 549 268 (48.8) 281 (51.2)	
	Edad (años) Media $\pm$ SD	73.5 $\pm$ 40.1 años	73.7 $\pm$ 10.5 años	
	proporción de DAA	103/577 (17,9%)	106/549 (19.3%) (OR): 1,10; IC 95 %: 0,82-1,49;	p =0,53

Tabla No. 3 resultados básicos sobre las características demográficas y repuesta de la intervención efectuada en los estudios incluidos en el metaanálisis. (continuación).

Autor / Año	Variables	Placebo	Probiótico	Valor p
7.Wieërs G.	Genero (%) Masculino Femenino	n: 40 17 (42.5) 23 (57.5)	n: 40 19 (47.5) 21 (52.5)	
	Edad (años) Media $\pm$ rango	79.8 $\pm$ (53 -97años)	77.3 $\pm$ (48 – 96) años	
	disminución en la colonización con Pseudomonas	28,9 % (11/38) -23,7 % (9/38) = 5.2 % (NS).	9/36 (25%) al 3/36 (8,3%) = Diferencia 16.7% p = 0,041	

	después del tratamiento antibiótico			
	Aumento en la Colonización con enterobacterias resistentes a C3	15,8 % (6/38) al 29 % (11/38) y el 33,3 % (12/36). (p = n.s.)		
8.Ruben IMC	Genero (%) Masculino Femenino	n: 27 11 (41) 16 (59)	n: 21 7 (33) 14 (67)	
	Edad (años) Mediana (rango)	74 (64.5 - 82.5) años	76 (71-82) años	0.33
Eliminación portación de VREfm	Negativo Positivo	15 (56) 12 (44)	12 (57) 9 (43)	0.912
Diversidad alfa	Semana 4 vs. Inicio Riqueza Shanon Semana 24 Riqueza Shanon	0,475 0,24 0,713 0,813	0,115 0,25 0,148 0,0781	
9. Tang, B	Genero (%) Masculino Femenino	n: 74 44 (59.46) 30 (40.54)	n: 83 61 (71.43) 22 (28.57)	
	Edad (años)Media ±rango	45.32 ± (10.98)	43.29 ± (11.30) años	
	Tasa erradicación H.P	61/74 (82.43)	67/77 (87.01)	0.405
	Índice de diversidad de Shannon	4.87 ± 1.0257	4.81 ± 1.0910	DM: -0.06 IC (-0.40; 0.28)

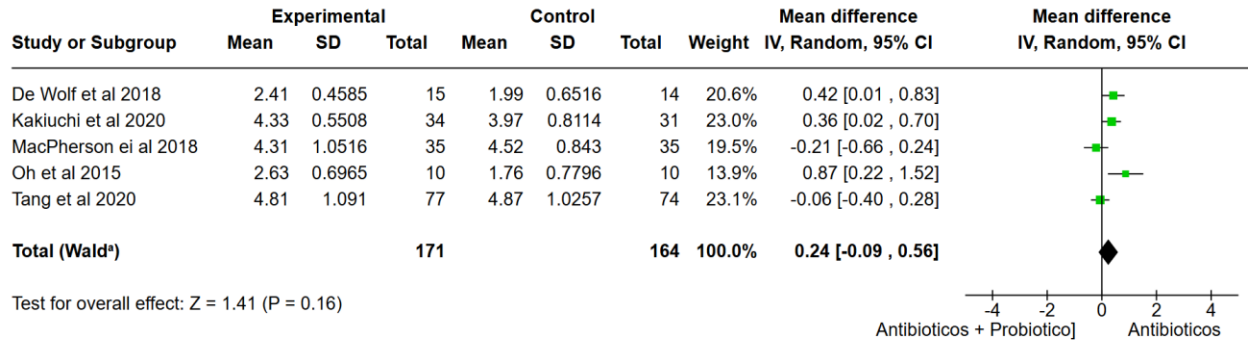
Tabla No. 3 resultados básicos sobre las características demográficas y repuesta de la intervención efectuada en los estudios incluidos en el metaanálisis. (continuación).

Autor / Año	Variables	Placebo	Probiótico	Valor p
10. MacPherson	Índice de diversidad de Shannon	4.52 ± 0.8430	4.31 ± 1.0516	DM: -0.21 IC (-0.67; 0.24)
11.Kakiuchi,	Genero (%) Masculino	n: 31 16 (51.61)	n: 34 20 (58.82)	0.559

	Femenino	15(48.38)	14 (41.17)	
	Edad (años) Media, DE	15.08 años $\pm$ 0.28 años	15 .31 años $\pm$ 0.32 años	0.255
	Índice de diversidad de Shannon	3.97 $\pm$ 0.8114	4.33 $\pm$ 0.5508	DM: 0.37 IC (0.02; 0.71)
	Tasa erradicación	26/31 (83.9 %)	32/34 (94.1%)	P:0.183
	Incidencia diarrea	73.1 %	56,5 %	P: 0,361
12. De Wolfe TJ	Índice de diversidad de Shannon	1.99 $\pm$ 0.6516	2.41 $\pm$ 0.4585	DM: 0.42 IC (-0.01; 0.85)
13 Bumjo Oh,	Genero (%) Masculino Femenino	n: 10 7 (70) 3(30)	n: 10 7 (70) 3 (30)	
	Edad (años) Media, DE	49.3años $\pm$ 3.56 años	51 .7 años $\pm$ 4.79 años	
	Tasa de erradicación Helicobacter pylori	90 %	100 %	
	Índice de diversidad de Shannon	2.63 $\pm$ 0.6965	1.76 $\pm$ 0.7796	DM: 0.86 IC (0.17; 1.56)
	Cambios en el microbiota	-Mayor proporción modificadas del microbiota intestinal. -Mayor nivel de bacterias resistentes a los antibióticos.	-Aumento de Proteobacteria (del 0,5 % al 45,0 %). -Reducción de Firmicutes (del 91,5 % al 54,9 %). -	

En la figura 1 se presenta el forest plot de los cinco estudios para el metaanálisis, utilizando la media y la desviación estándar del índice de diversidad de Shannon.

Los resultados del metaanálisis, que incluye cinco artículos con 335 pacientes, La diferencia media en el índice de diversidad de Shannon como efecto global entre los grupos de intervención y control fue de 0,24 [(-)0,09 – 0,56]. Esta diferencia no resultó estadísticamente significativa. La medida de heterogeneidad (I^2), fue de 68 %.



Footnotes

^aCI calculated by Wald-type method.

^b τ^2 calculated by Restricted Maximum-Likelihood method.

Fig. 1 Forest Plot de cinco estudios que resumen los índices de diversidad de Shannon después del tratamiento con antibiótico en los grupos experimental que reciben probiótico y el grupo control solo con antibiótico.

14. ANALISIS Y DISCUSION DE LOS RESULTADOS

Este estudio de revisión sistemática y metaanálisis que resume los resultados de los ensayos controlados aleatorizados de los artículos seleccionados y disponibles para investigar el efecto de la suplementación con probióticos durante el tratamiento con antibióticos en el microbioma intestinal han mostrados resultados muy disimiles sobre el efecto de la suplementación con los probióticos para prevenir la disbiosis inducida por antibióticos. El desequilibrio de la composición bacteriana en el microbioma intestinal se denomina disbiosis y ha sido conocida que una forma que a menudo causa la disbiosis es la ocasionada por la terapia con antibióticos de amplio espectro.

También la literatura refiere que la disminución de la diversidad del microbioma intestinal se ha asociado con la obesidad, la enfermedad inflamatoria intestinal, la enfermedad hepática y la infección recurrente por *Clostridioides difficile*, entre otras patologías. De ahí que resulta importante mantener la diversidad microbiana intestinal durante períodos de posible deterioro. Los probióticos se utilizan ampliamente para prevenir este estado disbiótico durante la terapia con antibióticos; Sin embargo, su función y efecto en el microbioma intestinal aún están en duda.

Con el propósito de realizar un análisis y discusión más comprensible, se ha dividido del total de los estudios revisados en tres agrupaciones establecidas según los efectos e impactos que tienen los probióticos.

Un primer grupo se dio suplemento de probióticos en niños lactantes. Dos estudios entre ellos: Nguyen M (16) y Strus M (17), tenían como énfasis en la colonización por microorganismos resistentes a los antimicrobianos (ORA) en pacientes hospitalizados que reciben antibióticos en niños recién nacidos. El estudio de Nguyen aplicó el probiótico en base a *Bifidobacterium longum* subsp. *infantis* (*B. infantis*) EVC001, lo cual los lactantes alimentados con *B. infantis* EVC001, tuvieron una menor abundancia de genes de resistencia a los antibióticos (ARG) que los que recibieron placebo. En cambio, el segundo estudio de Strus aplicaron un suplemento de *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*, que también influyo en la composición de su microbiota intestinal, pero no hubo diferencia significativa en la reducción de la sepsis estafilococo.

Estos resultados favorables influyeron positivamente en la composición del microbiota intestinal en los lactantes y prematuros, se corresponde con algunos estudios en que señalan que la suplementación con probióticos parece mantener el nivel de Bifidobacterias durante la terapia con antibióticos. Varias especies o cepas de este género pueden ser útiles para la salud, incluyendo la modulación de la homeostasis microbiana intestinal, la inhibición de patógenos y la modulación de la respuesta inmunitaria. Las Bifidobacterias también desempeñan un papel crucial durante las primeras etapas de la vida. Se encuentran entre los primeros colonizadores del intestino humano. Según estudios previos, los niños con enfermedades alérgicas presentan una diversidad microbiana intestinal reducida, con menor abundancia de Bifidobacterium, Lactobacillus y Bacteroides, en comparación con los controles sanos. Por lo tanto, como lo demuestran otros estudios la suplementación con probióticos pudo mantener el nivel de Bifidobacterias en recién nacidos durante la terapia con antibióticos.

Recientemente se ha postulado que los probióticos regulan la permeabilidad intestinal como medida preventiva para las inflamaciones crónicas y agudas del tracto digestivo. Tanto *L. rhamnosus* KL53A como *B. breve* PB04, utilizados, han demostrado ser potentes estimuladores de las proteínas de unión estrecha en enterocitos cultivados in vitro (no publicado).

Un segundo grupo conformado por seis estudios de John D (15), Butler (18), Rauseo M (1), ajkumar C (20), Wieërs G (21) y Rubin IMC (22), tienen como énfasis la colonización por microorganismos resistentes a los antimicrobianos en adultos tras el tratamiento con antibióticos.

De estos 6 estudios solo dos de ellos: John D (1) y el Wieërs G (7), demostraron resultados favorables al uso de probióticos ya que el tratamiento antibiótico tuvo una respuesta del microbiota viable en la diversidad bacteriana y contrarrestar la colonización del microbiota del colon con patógenos resistentes a los antibióticos. Los probióticos aplicados en el primer estudio fue *Lactobacillus acidophilus* Bifidobacterium, Bifidobacterium animalis subsp, lactis y en el Segundo estudio y *Saccharomyces* con una mezcla de *Lactobacillus*, Bifidobacterium y *Saccharomy*.

El resto de los estudios de este grupo conformado por: Butler (4), Rauseo M (5), ajkumar C, (6) y Rubin IMC (8), tenía como énfasis sobre la colonización por microorganismos resistentes a los

antimicrobianos en adultos durante un tratamiento antibiótico no se encontró evidencia significativa de un efecto beneficioso de la formulación probiótica específica en la prevención de la DAA en esta población. Tanto el probiótica de *Lactobacillus rhamnosus* GG y *Bifidobacterium animalis* subsp *lactis* BB-12 no redujo significativamente la administración de antibióticos para infecciones por cualquier causa, ni la administración de LGG no previno la adquisición de ARO ni aceleró la pérdida de colonización por ARO. Ni el *Lactobacillus casei* DN114001 (combinado en bebida con dos cepas bacterianas de yogur regular) en la reducción de la DAA y la infección por *Clostridioides difficile*. Adicionalmente, no se mostró un efecto de *Lactobacillus rhamnosus* GG en la erradicación de la colonización por *Enterococcus faecium* resistente a la vancomicina.

Un tercer y último grupo conformado por los estudios Tang B (23), MacPherson (24), Kakiuchi, T (25), Wolfe TJ (26), y Bumjo Oh (27), cuyo énfasis es el uso de probióticos durante un tratamiento antibiótico previene la colonización del microbiota intestinal por bacterias resistentes a múltiples fármacos tras la erradicación del *Helicobacter Pylori*, infección de *Clostridium difficile*.”. De estos 3 estudios tuvieron un resultado satisfactorio en la recuperación del microbiota intestinal tras la antibioticoterapia, siendo entre ellos los estudios de MacPherson (24), Kakiuchi, T (25), y Bumjo Oh (27), tras la utilización de una combinación probiótica de *Lactobacillus rhamnosus* R0011 y *Lactobacillus helveticus* R0052, *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* y probióticos (Medilac-S; *Streptococcus faecium* 9,9,108 y *Bacillus subtilis* respectivamente.

Es conocido que el tratamiento con antibióticos afecta negativamente al microbiota intestinal, causando disminuciones tanto en el número de bacterias como en las puntuaciones de diversidad alfa. Estudios han documentado que en el grupo placebo siguió este patrón reconocido con disminuciones significativas en el número total de bacterias viables (en particular, lactobacilos, enterococos y clostridios) en respuesta al tratamiento antibiótico. Por otro lado, en el grupo probiótico, a pesar del tratamiento antibiótico, las cifras se mantuvieron prácticamente constantes, aunque la cantidad de enterobacterias se redujo significativamente al final del estudio en comparación con el valor basal. Las especies de enterobacterias son ampliamente reconocidas como portadoras de ARG y pueden considerarse patógenos oportunistas que potencialmente representan una gran amenaza. Por lo tanto, esta reducción en su número podría considerarse beneficiosa en las personas que tomaron el probiótico. En quienes recibieron el probiótico, el número de levaduras aumentó significativamente durante el estudio, lo que podría reflejar la

presencia de *Saccharomyces boulardii* en el producto probiótico. En el grupo placebo, se observó una disminución significativa en los índices de diversidad de Shannon y Simpson tras el tratamiento con antibióticos, que se mantuvo constante hasta el final del estudio. En el grupo probiótico, no se observó pérdida de diversidad alfa, lo que sugiere que el probiótico tuvo un efecto protector sobre la diversidad alfa general.

Los resultados de nuestra revisión sistemática y metaanálisis no respaldan la suplementación con probióticos durante la terapia con antibióticos para prevenir la disbiosis de baja diversidad. Se obtuvo como resultado en este metaanálisis en los cinco estudios descritos que el índice de diversidad de Shannon, de 0,24[(-) 0,09 - 0,56], no siendo un resultado estadísticamente significativo.

Sin embargo, dos estudios que analizaron el impacto de los probióticos en los recién nacidos, observaron que los lactantes alimentados con *B. infantis* EVC001, tuvieron una menor abundancia de genes de resistencia a los antibióticos (ARG) que los que recibieron placebo. Estos resultados contrastan con otros estudios de este metaanálisis, o que podría deberse a que en esta población de estudios de recién nacidos lactantes podrían estar influenciados por la ingesta de leche materna.

Estos datos confirman los hallazgos de la mayoría de los estudios de metaanálisis, que concluyeron que no hubo diferencias significativas en la diversidad entre los grupos suplementados con probióticos y los que solo recibieron antibióticos después de la terapia con antibióticos.

En cuanto a otros índices que describen la diversidad α y β , la mayoría de los estudios no encontraron diferencias significativas entre los dos grupos, especialmente al comparar las diversidades β .

En ciertos estudios incluidos se observó los cambios inducidos por antibióticos en las comunidades microbianas intestinales, como la disminución de la relación Bacteroidetes: Firmicutes (B:F), los cuales algunos autores lo han asociado con la obesidad y el síndrome metabólico. Esta tendencia a la reducción de la relación B:F se observó también independientemente de la suplementación con probióticos, pero también se normalizó en ambos grupos durante el seguimiento.

Estudios realizados en ambos grupos informaron de un aumento en la proporción de Proteobacterias, lo cual es una posible forma microbiana de diversas enfermedades, como trastornos metabólicos y enfermedad

El enriquecimiento de la familia Enterobacteriaceae se asocia comúnmente con genes específicos de resistencia a antibióticos para aminoglucósidos, betalactámicos y carbapenémicos, lo que constituye una fuente potencialmente peligrosa de transferencia de genes de resistencia a antibióticos. Aunque los miembros de esta familia se consideran residentes intestinales normales, algunos pueden convertirse en patógenos oportunistas.

La tendencia a la normalización de la abundancia tras la interrupción del tratamiento antibiótico sugiere que los cambios en las Enterobacteriaceae inducidos por el tratamiento son transitorios. La disminución de la abundancia de varias especies de Bacteroides podría estar asociada con el riesgo de infección por Clostridioides difficile.

La reducción de este género fue prevalente en el grupo suplementado con probióticos en varios casos, cuyos antecedentes no están claros. Las especies de la familia Escherichia coli y Enterococcus son habitantes comensales del tracto gastrointestinal que pueden convertirse en patógenos en un entorno disbiótico para diversas enfermedades, como diarrea asociada a antibióticos, vómitos o inflamación intestinal permanente. Además, se caracterizan por resistencia a los antibióticos. La suplementación con probióticos parece reducir el sobrecrecimiento de Escherichia durante la terapia con antibióticos. Sin embargo, el nivel de Escherichia y Enterococcus tiende a normalizarse tras la interrupción de los antibióticos, independientemente de la suplementación con probióticos. Esto pone en duda la eficacia de los probióticos para prevenir este tipo de disbiosis inducida por antibióticos.

15. CONCLUSIONES

1. En la mayoría de los resultados resumidos de los ensayos controlados aleatorizados en el presente estudio, no respaldan la suplementación con probióticos durante la terapia con antibióticos para prevenir la disbiosis. El metaanálisis del índice de diversidad de Shannon, no mostraron un efecto significativo entre los grupos suplementados con probióticos y los tratados con antibióticos medidos inmediatamente al final del tratamiento, por lo que se cuestionan las preguntas sobre los beneficios de la suplementación rutinaria con probióticos durante el tratamiento con antibióticos.

Algunos estudios demostraron que la suplementación de probióticos como *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* administrada en adultos y en recién nacidos, influyeron positivamente en la composición del microbiota intestinal en los lactantes y prematuros, un impacto beneficioso en los cambios inducidos en el microbioma intestinal, ya que tuvo una mejor efectividad de la colonización mantuvo el número de lactobacilos, aumentó significativamente la población de *Bacteroides* y disminuyó el número de enterobacterias. Por lo que las bacterias probióticas adecuadamente seleccionadas y caracterizadas pueden administrarse de forma segura a neonatos prematuros para normalizar su microbiota intestinal alterada.

Particularmente el uso de probióticos como suplemento en niños lactantes fue efectivo ya que resultaron de beneficio para reducir la disbiosis, la expansión del resistoma y tuvieron una menor abundancia de genes de resistencia a los antibióticos (ARG) que los que recibieron placebo.

2. En cuanto al uso prolongado de probióticos en la aparición, diseminación o modificación de genes de resistencia antimicrobiana o bacterias resistentes. De los tres estudios, solo dos estudios presentaron una reducción significativa en la cantidad de ARG en el grupo probiótico al final del estudio en población adulta y los lactantes alimentados con B.

infantis EVC001, tuvieron una menor abundancia de genes de resistencia a los antibióticos (ARG).

3. La suplementación con probiótico para la reducción de las infecciones por patógenos resistentes, cuando se utiliza en combinación con antibióticos, se observaron resultados discrepantes, de los seis estudios analizados, únicamente solo dos estudios demostraron resultados favorables al uso de probióticos, ya que el tratamiento antibiótico tuvo una respuesta del microbiota viable en la diversidad bacteriana y contrarrestar la colonización del microbiota del colon con patógenos resistentes a los antibióticos. Los probióticos aplicados en estos dos estudios fueron *Lactobacillus acidophilus* *Bifidobacterium*, *Bifidobacterium animalis* subsp, *lactis* y en el Segundo estudio y *Saccharomyces* con una mezcla de *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* y *Saccharomy*. Adicionalmente, tras la utilización de una combinación probiótica de *Lactobacillus rhamnosus* R0011 y *Lactobacillus helveticus* R0052, *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* y probióticos (Medilac-S; *Streptococcus faecium* 9,9,108 y *Bacillus subtilis*, tuvieron resultado satisfactorio en la recuperación del microbiota intestinal tras la antibioticoterapia

16. RECOMENDACIONES

1. Considerando que los resultados obtenidos en este estudio son controversiales, ya que la evidencia en la relación entre probióticos y resistencia antimicrobiana, aún es dispersa y heterogénea. No existe un consenso claro sobre si el uso prolongado de probióticos contribuye o mitiga el riesgo de selección y diseminación de genes de resistencia. Por tanto, recomendamos a la Universidad realizar más investigaciones sobre este tema que sintetice de manera rigurosa y cuantitativa la evidencia existente, identifique brechas de conocimiento y oriente futuras recomendaciones clínicas y regulatorias.
2. Considerando que el uso de probiótico *B. infantis* EVC001 junto con la leche materna en bebés prematuros permite favorablemente modificar la composición del microbioma intestinal y aumentar la abundancia de una simbiosis intestinal infantil, recomendamos a las instituciones de salud del país brindar este probiótico junto con la alimentación con leche materna para mitigar el riesgo de morbilidad y mortalidad neonatal asociado al microbioma en lactantes hospitalizados.

17. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Merenstein D, Pot B, Leyer G, Ouwehand AC, Preidis GA, Elkins CA, Hill C, Lewis ZT, Shane AL, Zmora N, Petrova MI, Collado MC, Morelli L, Montoya GA, Szajewska H, Tancredi DJ, Sanders ME. Emerging issues in probiotic safety: 2023 perspectives. *Gut Microbes*. 2023 Jan-Dec;15(1):2185034. doi: 10.1080/19490976.2023.2185034. PMID: 36919522; PMCID: PMC10026873.) Fecha de consulta el 19 mayo, 2025, disponible en: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10026873/pdf/KGMI_15_2185034.pdf
2. Hill C, Guarner F, Reid G, Gibson GR, Merenstein DJ, Pot B, Morelli L, Canani RB, Flint HJ, Salminen S, et al. Expert consensus document. The international scientific association for probiotics and prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic.) Fecha de consulta el 19 mayo, 2025, disponible en: <https://www.nature.com/articles/nrgastro.2014.66.pdf>
3. Emmanuel Montassier , Rafael Valdés-Mas, Eric Batard, Niv Zmora, Mally Dori-Bachash, Jotham Suez and Eran Elinav. Probiotics impact the antibiotic resistance gene reservoir along the human GI tract in a person-specific and antibiotic-dependent manner.
4. Butler CC, Lau M, Gillespie D, Owen-Jones E, Lown M, Wootton M, Calder PC, Bayer AJ, Moore M, Little P, Davies J, Edwards A, Shepherd V, Hood K, Hobbs FDR, Davoudianfar M, Rutter H, Stanton H, Lowe R, Fuller R, Francis NA. Effect of Probiotic Use on Antibiotic Administration Among Care Home Residents: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2020 Jul 7;324(1):47-56. doi: 10.1001/jama.2020.8556. PMID: 32633801; PMCID: PMC7341173.) Fecha de consulta el 19 mayo, 2025, disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2767862>
5. Éliás, A.J., Barna, V., Patoni, C., et al. (2023). Probiotic supplementation during antibiotic treatment is unjustified in maintaining the gut microbiome diversity: a systematic review

- and meta-analysis. BMC Medicine, 21, 262. <https://doi.org/10.1186/s12916-023-02961-0>. Fecha de consulta el 19Mayo/2025, disponible en: <https://bmcmmedicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12916-023-02961-0>
6. Shahali A, Soltani R, Akbari V. Probiotic Lactobacillus and the potential risk of spreading antibiotic resistance: a systematic review. Res Pharm Sci. 2023 Aug 20;18(5):468-477. doi: 10.4103/1735-5362.383703. PMID: 37842520; PMCID: PMC10568962.). Fecha de consulta el 18 maio, 2025, disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10568962/pdf/RPS-18-468.pdf>
 7. McFarland LV. Probiotics for the Primary and Secondary Prevention of C. difficile Infections: A Meta-analysis and Systematic Review. Antibiotics (Basel). 2015 Apr 13;4(2):160-78. doi: 10.3390/antibiotics4020160. PMID: 27025619; PMCID: PMC4790329. Fecha de consulta el 18Mayo/2025, disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27025619/>
 8. GOODMAN, Clare, et al. Probiotics for the prevention of antibiotic-associated diarrhoea: a systematic review and meta-analysis. BMJ open, 2021, vol. 11, no 8, p. e043054.Fecha de consulta el 19 mayo 2025, disponible en: <https://bmjopen.bmj.com/content/bmjopen/11/8/e043054.full.pdf>.
 9. Blaabjerg, Sara, Daniel Maribo Artzi, and Rune Aabenhus. 2017. "Probiotics for the Prevention of Antibiotic-Associated Diarrhea in Outpatients—A Systematic Review and Meta-Analysis" Antibiotics 6, no. 4: 21. <https://doi.org/10.3390/antibiotics6040021>. Fecha de consulta el19 mayo 2025, disponible en <https://www.mdpi.com/2079-6382/6/4/21>.
 10. Lau, C. S. and Chamberlain, R. S. (2016) 'Probiotics are effective at preventing Clostridium difficile-associated diarrhea: a systematic review and meta-analysis', International Journal of General Medicine, 9, pp. 27–37. doi: 10.2147/IJGM.S98280.Fecha de consulta el19 mayo 2025, disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.2147/IJGM.S98280>.

11. Fjalstad JW, Esaiassen E, Juvet LK, van den Anker JN, Klingenberg C. Antibiotic therapy in neonates and impact on gut microbiota and antibiotic resistance development: a systematic review. *J Antimicrob Chemother.* 2018 Mar 1;73(3):569-580. doi: 10.1093/jac/dkx426. PMID: 29182785. Fecha de consulta el 20 mayo 2025, disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29182785/>.

12. Radovanovic M, Kekic D, Gajic I, Kabic J, Jovicevic M, Kekic N, Opavski N and Ranin L (2023) Potential influence of antimicrobial resistance gene content in probiotic bacteria on the gut resistome ecosystems. *Front. Nutr.* 10:1054555. doi: 10.3389/fnut.2023.1054555. Fecha de consulta el 23 mayo 2025 disponible en: <https://www.frontiersin.org/journals/nutrition/articles/10.3389/fnut.2023.1054555/full>.

13. Liu X, Zhao H, Wong A. Accounting for the health risk of probiotics. *Heliyon.* 2024 Mar 10;10(6): e27908. doi: 10.1016/j.heliyon. 2024.e27908. PMID: 38510031; PMCID: PMC10950733. Fecha de consulta el 15 mayo 2025 disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10950733/pdf/main.pdf>.

14. Tian Q, Ye H, Zhou X, Wang J, Zhang L, Sun W, Duan C, Fan M, Zhou W, Bi C, Ye Q, Wong A. 2025. Evaluating the health risk of probiotic supplements from the perspective of antimicrobial resistance. *Microbiol Spectr* 13: e00019. <https://doi.org/10.1128/spectrum.00019-24>. Fecha de consulta el 23 mayo 2025 obtenido en: <https://journals.asm.org/doi/10.1128/spectrum.00019-24>

15. John D, Michael D, Dabcheva M, Hulme E, Illanes J, Webberley T, Wang D and Plummer S (2024) Corrigendum: A double-blind, randomized, placebo-controlled study assessing the impact of probiotic supplementation on antibiotic induced changes in the gut microbiome. *Front. Microbiomes* 3:1484878. doi: 10.3389/frmbi.2024.1484878.

16. Nguyen M, Holdbrooks H, Mishra P, Abrantes MA, Eskew S, Garma M, Oca C-G, McGuckin C, Hein CB, Mitchell RD, Kazi S, Chew S, Casaburi G, Brown HK, Frese SA and Henrick BM (2021) Impact of Probiotic *B. infantis* EVC001 Feeding in Premature

Infants on the Gut Microbiome, Nosocomially Acquired Antibiotic Resistance, and Enteric Inflammation. *Front. Pediatr.* 9:618009. doi: 10.3389/fped.2021.618009.

17. Strus M, Helwich E, Lauterbach R, Rzepecka-Węglarz B, Nowicka K, Wilińska M, Szczapa J, Rudnicka M, Sławska H, Szczepański M, Waśko A, Mikołajczyk-Cichońska A, Tomusiak-Plebanek A, Heczko PB. Effects of oral probiotic supplementation on gut *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* populations and the clinical status of low-birth-weight preterm neonates: a multicenter randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Infect Drug Resist.* 2018 Sep 21; 11:1557-1571. doi: 10.2147/IDR.S166348. PMID: 30288066; PMCID: PMC6160268.
18. Butler CC, Lau M, Gillespie D, et al. Effect of Probiotic Use on Antibiotic Administration Among Care Home Residents: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2020;324(1):47–56. doi:10.1001/jama.2020.8556.
19. Rauseo AM, Hink T, Reske KA, Seiler SM, Bommarito KM, Fraser VJ, Burnham CD, Dubberke ER; CDC Prevention Epicenter Program. A randomized controlled trial of *Lactobacillus rhamnosus* GG on antimicrobial-resistant organism colonization. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2022 feb;43(2):167-173. doi: 10.1017/ice.2021.94. Epub 2021
20. Apr 6. PMID: 33820576. Fecha de consulta el 4 de junio, 2025 disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33820576/>
21. Rajkumar C, Wilks M, Islam J, Ali K, Raftery J, Davies KA, Timeyin J, Cheek E, Cohen J; Investigators. ¿Do probiotics prevent antibiotic-associated diarrhoea? Results of a multicentre randomized placebo-controlled trial. *J Hosp Infect.* 2020 jun;105(2):280-288. doi: 10.1016/j.jhin.2020.01.018. Epub 2020 Feb 7. PMID: 32035998. Fecha de consulta el 4 de junio, 2025 disponible en: [https://www.journalofhospitalinfection.com/article/S0195-6701\(20\)30042-6/abstract](https://www.journalofhospitalinfection.com/article/S0195-6701(20)30042-6/abstract)
22. Wieërs G, Verbelen V, Van Den Driessche M, Melnik E, Vanheule G, Marot JC, Cani PD. ¿Do Probiotics During In-Hospital Antibiotic Treatment Prevent Colonization of Gut

Microbiota With Multi-Drug-Resistant Bacteria? A Randomized Placebo-Controlled Trial Comparing *Saccharomyces* to a Mixture of *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, and *Saccharomyces*. *Front Public Health*. 2021 Mar 8; 8:578089. doi: 10.3389/fpubh.2020.578089. PMID: 33763399; PMCID: PMC7982943.

23. Fecha de consulta el 4 de junio, 2025 disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7982943/pdf/fpubh-08-578089.pdf>

24. Rubin IMC, Mollerup S, Broholm C, Knudsen SB, Baker A, Helms M, Holm MKA, Kallemose T, Westh H, Dahl Knudsen J, Pinholt M, Petersen AM. No Effect of *Lactobacillus rhamnosus* GG on Eradication of Colonization by Vancomycin-Resistant *Enterococcus faecium* or Microbiome Diversity in Hospitalized Adult Patients. *Microbiol Spectr*. 2022 Jun 29;10(3):e0234821. doi: 10.1128/spectrum.02348-21. Epub 2022 Apr 27. PMID: 35475684; PMCID: PMC9241610. Fecha de consulta el 4 de junio, 2025 disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9241610/pdf/spectrum.02348-21.pdf>

25. Tang, B., Tang, L., Huang, C. *et al.* The Effect of Probiotics Supplementation on Gut Microbiota After *Helicobacter pylori* Eradication: A Multicenter Randomized Controlled Trial. *Infect Dis Ther* **10**, 317–333 (2021). <https://doi.org/10.1007/s40121-020-00372-9>

26. MacPherson, C.W., Mathieu, O., Tremblay, J. *et al.* Gut Bacterial Microbiota and its Resistome Rapidly Recover to Basal State Levels after Short-term Amoxicillin-Clavulanic Acid Treatment in Healthy Adults. *Sci Rep* **8**, 11192 (2018). <https://doi.org/10.1038/s41598-018-29229-5>

27. Kakiuchi T, Mizoe A, Yamamoto K, et al. Effect of probiotics during vonoprazan-containing triple therapy on gut microbiota in *Helicobacter pylori* infection: A randomized controlled trial. *Helicobacter*. 2020;25:e12690.

28. De Wolfe TJ, Eggers S, Barker AK, Kates AE, Dill-McFarland KA, Suen G, et al. (2018) Oral probiotic combination of *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* alters the gastrointestinal

microbiota during antibiotic treatment for *Clostridium difficile* infection. PLoS ONE 13(9): e0204253. <https://doi.org/10.1371/journal.Pone.0204253>

29. Tang, B., Tang, L., Huang, C. *et al.* The Effect of Probiotics Supplementation on Gut Microbiota After *Helicobacter pylori* Eradication: A Multicenter Randomized Controlled Trial. *Infect Dis Ther* **10**, 317–333 (2021).

18. ANEXOS