

## Probióticos en el tratamiento erradicador de *Helicobacter pylori*: sin evidencia para su uso generalizado

Los probióticos han sido recientemente definidos por la Organización Mundial de la Salud como “microorganismos vivos que, administrados en unas cantidades adecuadas, pueden conferir efectos beneficiosos a la salud” (1). Los probióticos son un tratamiento ampliamente aceptado para la gastroenteritis aguda bacteriana y viral y la diarrea por antibióticos, especialmente en niños. Los microorganismos más comúnmente utilizados en formulaciones probióticas en la práctica clínica son *Lactobacillus spp*, *Bifidobacterium* *Saccharomyces*, así como *Bacillus*, *Streptococcus* y *Escherichia coli* (2). Se han descrito múltiples efectos beneficiosos de los probióticos frente a las enfermedades bacterianas, como la síntesis de sustancias con poder antimicrobiano (como el ácido láctico, el peróxido de hidrógeno o las bacteriocinas), la interacción competitiva con las bacterias por los receptores de adhesión o la modulación de la respuesta inmune del huésped (2). Un campo de la gastroenterología donde los probióticos han ganado interés científico a lo largo de los últimos años es como terapia adyuvante dentro del tratamiento erradicador de la infección por *Helicobacter pylori* (*H. pylori*).

En este número de la *Revista Española de Enfermedades Digestivas*, Zheng y cols. publican un metaanálisis que evalúa el impacto de las formulaciones probióticas con *Lactobacillus* en el tratamiento erradicador para *H. pylori* (3). Se trata del octavo metaanálisis publicado sobre esta materia desde el año 2007 y, ya a primera vista, lo más sorprendente de este es que comunica unos resultados notablemente divergentes respecto a los estudios previos (4-10). Como se puede apreciar en la tabla I, todos los metaanálisis publicados hasta la fecha, excepto dos (6,8), revelan

**Tabla I. Metaanálisis publicados hasta la fecha que han evaluado el impacto de diversas formulaciones probióticas sobre las tasas de curación y efectos secundarios del tratamiento erradicador para la infección por *H. pylori***

	Tasa de erradicación	Tasa de efectos secundarios
<i>Lactobacillus</i> y <i>bifidobacterium</i> (4,5)	Incremento estadísticamente significativo	Reducción estadísticamente significativa
Lactoferrina (6,7)	Incremento estadísticamente significativo	Reducción estadísticamente significativa Sin efecto beneficioso
Leche fermentada (8)	Incremento estadísticamente significativo	Sin efecto beneficioso
<i>Lactobacillus</i> (9)	Incremento estadísticamente significativo	Reducción estadísticamente significativa
<i>Saccharomyces boulardii</i> (10)	Incremento estadísticamente significativo	Reducción estadísticamente significativa

## Editorial

de manera homogénea y estadísticamente significativa un incremento en las tasas de erradicación y una reducción de los efectos secundarios de la antibioterapia. Sin embargo, en el metaanálisis de Zheng y cols. (3) se evidencia un aumento notable en las tasas de erradicación de *H. pylori* sin observar ningún impacto beneficioso en la aparición de efectos adversos. Los autores justifican estos resultados divergentes de su estudio, respecto a toda la evidencia publicada previamente, por la rigurosa metodología empleada, que incluye: a) exclusión de estudios no aleatorizados o con aleatorización incorrecta; b) uso de riesgos relativos en vez *odds ratios* para estimar la diferencia entre los eventos adversos de los grupos de comparación; y c) exclusión de estudios con probióticos combinando cepas de *Lactobacillus* con *Saccharomyces boulardii*, *Bacillus subtilis*, *Bacillus clausi* o *Clostridium butyrium*. Finalmente, los autores identificaron 9 ensayos clínicos aleatorizados que cumplieron sus criterios de inclusión y exclusión.

Sin embargo, destaca llamativamente (véase la tabla I del artículo original) que 5 de estos 9 estudios evaluaban probióticos que combinaban distintas cepas de *Lactobacillus* con cepas de *Bifidobacterium* y *Streptococcus*, mientras que solo 4 utilizaban exclusivamente probióticos con *Lactobacillus*, aunque pertenecientes a 3 especies distintas (*L. gasseri*, *L. reuteri* y *L. casei*). La heterogeneidad de todos los metaanálisis que han valorado el papel de los probióticos en el tratamiento de la infección por *H. pylori*, evaluando conjuntamente estudios con diferentes cepas de probióticos (o del mismo género, pero de distinta especie) y con diferentes concentraciones, es probablemente el motivo principal que impide una transferencia o aplicación adecuada de la evidencia “estadística” a la “práctica clínica”. En este sentido, se han publicado diversos estudios a lo largo del último año demostrando ausencia de mejoría en la tasa de curación de *H. pylori* o una ausencia de reducción de los efectos adversos tras el uso de probióticos asociados al tratamiento erradicador, tanto en adultos como en niños (11-14).

Las causas más frecuentes de fallo del tratamiento erradicador son las resistencias antibióticas y el mal cumplimiento terapéutico (15). Estudios recientes llevados a cabo en nuestro medio han demostrado una eficacia mayor o cercana al 90 % con el tratamiento cuádruple concomitante sin bismuto (16,17), por lo que este se postula como

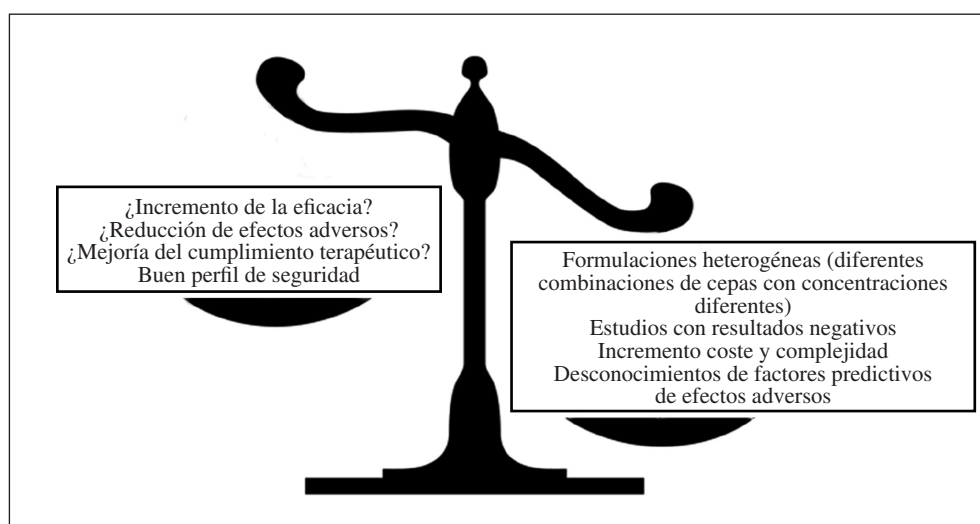


Fig. 1. Argumentos a favor y en contra del uso de probióticos como coadyuvante del tratamiento erradicador para la infección por *H. pylori* en la práctica clínica habitual.

## Editorial

una alternativa terapéutica eficaz, incluso en regiones con tasas elevadas de resistencia a la claritromicina. A medida que crece el número de antibióticos y la duración de las terapias erradicadoras se evidencia un incremento de los efectos adversos, que puede afectar directamente al cumplimiento terapéutico. Es en este campo donde parece más interesante la implementación de los probióticos, con el objetivo de reducir los efectos adversos de la antibioterapia y mejorar así el cumplimiento del tratamiento.

Los resultados del presente metaanálisis y los de los estudios más recientes previamente mencionados (11-14) reafirman nuestro escepticismo a la hora de implementarlos de forma generalizada en el tratamiento erradicador de la infección por *H. pylori*. En la figura 1, aportamos nuestra visión personal de los pros y contras que en la actualidad puede tener el uso de los probióticos como coadyuvante del tratamiento erradicador en la práctica clínica habitual. Por otra parte, es importante destacar que la inmensa mayoría de estudios publicados sobre el papel de los probióticos han evaluado su impacto sobre la terapia triple clásica, un tratamiento generalmente bien tolerado. Sin embargo, no existe ningún estudio hasta la fecha que haya evaluado el papel de los probióticos en las nuevas terapias cuádruples sin bismuto, ya sea “concomitante” o “híbrida secuencial-concomitante”. Además, tampoco se han publicado estudios que nos permitan predecir, *a priori*, qué pacientes tienen un riesgo más elevado de padecer efectos secundarios, y que por tanto podrían ser candidatos a recibir probióticos.

Por último, es preciso tener en consideración no solo la significación estadística de la asociación estudiada (en este caso la relación entre el uso de probióticos y la eficacia o los efectos adversos) sino también la magnitud de dicha asociación. Así, en relación a la magnitud del posible incremento en la tasa de erradicación de *H. pylori*, esta sería, en todo caso, bastante limitada. Así, el “número necesario a tratar” (NNT) calculado por Zheng y cols. para curar un paciente con el tratamiento con probióticos con *Lactobacillus* (en comparación con el tratamiento erradicador estándar) fue de 10, una cifra considerablemente alta. Por otra parte, el riesgo relativo calculado por los autores para la reducción de los efectos adversos debida a los probióticos fue de 0,88, pero con un intervalo de confianza del 95 % que oscilaba entre el 0,73 y el 1,06 (es decir, en el límite de la significación estadística), siendo además los resultados considerablemente heterogéneos (medido por el estadístico  $I^2 = 49\%$ ).

En conclusión, parece evidente que se precisa disponer de evidencia más sólida y concordante acerca de la eficacia de los probióticos en el tratamiento erradicador de *H. pylori* antes de su implementación generalizada en la práctica clínica diaria. No podemos olvidar que su prescripción puede complicar el cumplimiento terapéutico y que tienen un coste considerable, no estando financiados actualmente por el Sistema Nacional de Salud. Asimismo, necesitamos conocer su impacto sobre los nuevos tratamientos cuádruples sin bismuto e identificar factores predictivos de efectos adversos durante el tratamiento erradicador, de cara a seleccionar a los mejores candidatos que se pueden beneficiar del empleo de probióticos. Todas estas consideraciones coinciden plenamente con la opinión emitida en la recientemente celebrada III Conferencia Española de Consenso sobre la infección por *H. pylori* (18), en la que se concluye que “no se recomienda el uso generalizado de probióticos asociado al tratamiento erradicador”, y que “actualmente la opción más prudente parece la recomendación de realizar estudios adicionales para determinar qué cepa, qué dosis y durante cuánto tiempo deberían utilizarse los probióticos para el tratamiento de la infección por *H. pylori*, antes de recomendar su uso generalizado en la práctica clínica”. Para clasificar la evidencia científica y la fuerza de las recomendaciones en la mencionada conferencia de consenso se utilizó el sistema GRADE (*Grading of Recommendations*

## Editorial

*Assessment, Development and Evaluation Working Group*) (<http://www.gradeworkinggroup.org/>). Este sistema de clasificación tiene en cuenta los siguientes factores al graduar la fuerza de las recomendaciones: a) el balance entre beneficios y riesgos; b) la calidad de la evidencia; c) los valores y preferencias; y d) los costes. De este modo, el grado de la recomendación (en contra de usar probióticos de forma generalizada) fue clasificado como “fuerte”.

Javier Molina-Infante<sup>1</sup> y Javier P. Gisbert<sup>2</sup>

<sup>1</sup>*Servicio de Aparato Digestivo. Hospital San Pedro de Alcántara. Cáceres.*

<sup>2</sup>*Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitario de La Princesa. Instituto de Investigación Sanitaria Princesa (IP) y Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd). Madrid*

### BIBLIOGRAFÍA

1. [http://www.who.int/foodsafety/publications/fs\\_management/en/probiotics.pdf](http://www.who.int/foodsafety/publications/fs_management/en/probiotics.pdf)
2. Praitano MM, Iacono S, Francavilla R. Probiotics and Helicobacter pylori infection. *Medicina Universitaria* 2012;14:217-23.
3. Zheng X, Lyu L, Mei Z. Lactobacillus-containing probiotic supplementation increases Helicobacter pylori eradication rate: evidence from a meta-analysis. *Rev Esp Enferm Dig* 2013;105:445-53.
4. Tong JL, Ran ZH, Shen J, Zhang CX, Xiao SD. Meta-analysis: The effect of supplementation with probiotics on eradication rates and adverse events during Helicobacter pylori eradication therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25:155-68.
5. Wang ZH, Gao QY, Fang JY. Meta-analysis of the efficacy and safety of Lactobacillus-containing and Bifidobacterium-containing probiotic compound preparation in Helicobacter pylori eradication therapy. *J Clin Gastroenterol* 2013;47:25-32.
6. Sachdeva A, Nagpal J. Meta-analysis: Efficacy of bovine lactoferrin in Helicobacter pylori eradication. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;29:720-30.
7. Zou J, Dong J, Yu XF. Meta-analysis: The effect of supplementation with lactoferrin on eradication rates and adverse events during Helicobacter pylori eradication therapy. *Helicobacter* 2009;14:119-27.
8. Sachdeva A, Nagpal J. Effect of fermented milk-based probiotic preparations on Helicobacter pylori eradication: A systematic review and meta-analysis of randomized-controlled trials. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2009;21:45-53.
9. Zou J, Dong J, Yu X. Meta-analysis: Lactobacillus containing quadruple therapy versus standard triple first-line therapy for Helicobacter pylori eradication. *Helicobacter* 2009;14:97-107.
10. Szajewska H, Horvath A, Piwowarczyk A. Meta-analysis: The effects of Saccharomyces boulardii supplementation on Helicobacter pylori eradication rates and side effects during treatment. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;32:1069-79.
11. Medeiros JA, Goncalves TM, Boyanova L, Pereira MI, de Carvalho JN, Pereira AM, et al. Evaluation of helicobacter pylori eradication by triple therapy plus lactobacillus acidophilus compared to triple therapy alone. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2011;30:555-9.
12. Shavakhi A, Tabesh E, Yaghoutkar A, Hashemi H, Tabesh F, Khodadoostan M, et al. The effects of multistrain probiotic compound on bismuth-containing quadruple therapy for helicobacter pylori infection: A randomized placebo-controlled triple-blind study. *Helicobacter* 2013;18:280-4.
13. Padilla Ruiz M, Fernández Aguiar ME, Arce Nuñez M, Polo Amorín R. Lactobacillus rhamnosus GG supplementation to reduce side-effects of anti-Helicobacter pylori treatment. *Rev Gastroenterol Peru* 2013;33:121-30.
14. Du YQ, Su T, Fan JG, Lu YX, Zheng P, Li XH, et al. Adjuvant probiotics improve the eradication effect of triple therapy for Helicobacter pylori infection. *World J Gastroenterol* 2012;18:6302-7.
15. Graham DY, Lee YC, Wu MS. Rational Helicobacter pylori therapy: Evidence based medicine rather than medicine based evidence. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013 Jun 8.
16. Molina-Infante J, Romano M, Fernández-Bermejo M, Federico A, Gravina AG, Pozzati L, et al. Optimized non-bismuth quadruple therapies cure most patients with helicobacter pylori infection in populations with high rates of antibiotic resistance. *Gastroenterology* 2013;145:121-128.e1.
17. McNicholl AG, Marin AC, Molina-Infante J, Castro M, Barrio J, Ducons J, et al. Randomised clinical trial comparing sequential and concomitant therapies for Helicobacter pylori eradication in routine clinical practice. *Gut* 2013 May; en prensa.
18. Gisbert JP, Calvet X, Bermejo F, Boixeda D, Bory F, Bujanda L, et al. III Spanish Conference on Helicobacter pylori infection. *Gastroenterol Hepatol* 2013;36:340-74.