



**Universidad
Norbert Wiener**

**UNIVERSIDAD PRIVADA NORBERT WIENER
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
PROGRAMA DE SEGUNDA ESPECIALIDAD EN ENFERMERÍA
ESPECIALIDAD: ENFERMERÍA PEDIÁTRICA**

**EFICACIA DE LOS PROBIÓTICOS PARA LA PREVENCIÓN
Y CONTROL DE LAS DIARREAS POR ANTIBIÓTICOS
Y CLOSTRIDIUM DIFFICILE EN EL
PACIENTE PEDIÁTRICO**

**TRABAJO ACADÉMICO PARA OPTAR EL TÍTULO DE
DE ESPECIALISTA EN ENFERMERÍA
PEDIÁTRICA**

PRESENTADO POR:

Lic. PALMA BARRERA, INES ROSARIO

ASESOR: Mg. MILLONES GÓMEZ, SEGUNDO GERMÁN

LIMA - PERÚ

2018

DEDICATORIA

Dios, mi madre y familia, a ellos que han influido en mi superación personal y profesional, con respeto y amor para lograr cumplir mis metas.

AGRADECIMIENTO

Mi agradecimiento a mi fuente de inspiración, mi Dios, que me brinda la fortaleza necesaria para continuar supererandome profesionalmente, a mis seres queridos por su ayuda y buenos desos y a los docentes de EBE de la EAPE de la Universidad Norbert Wiener por su dedicación, paciencia y transmisión de sus valiosos conocimientos para guiarme en la culminación del presente estudio.

ASESOR

Mg. Millones Gómez, Segundo Germán

JURADO

Presidente: Dra. Cardenas Cardenas, Maria Hilda

Secretario: Mg. Suarez Valderrama, Yurik Anatoli

Vocal: Dra. Reyes Quiroz, Giovanna Elizabeth

ÍNDICE

DEDICATORIA	iii
AGRADECIMIENTO	iv
ASESOR	v
JURADO.....	vi
ÍNDICE	vii
ÍNDICE DE TABLAS.....	ix
RESUMEN.....	x
ABSTRACT	xi
CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN	12
1.1 Planteamiento del problema	12
1.2. Formulación de la pregunta	15
1.3. Objetivo	15
CAPÍTULO II: MATERIALES Y MÉTODOS	16
2.1 Diseño de estudio.....	16
2.2 Población y Muestra	16
2.3 Procedimiento de recolección de datos	17
2.4 Técnica de análisis	17
2.5 Aspectos éticos	17
CAPÍTULO III: RESULTADOS.....	18
3.1 Tablas	18
CAPÍTULO IV: DISCUSIÓN.....	31
4.1. Discusión.....	31

CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	35
5.1. Conclusiones	35
5.2. Recomendaciones	36
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	37

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Revisión de estudios sobre la eficacia de los probióticos para la prevención y control de las diarreas por antibióticos y Clostridium difficile en el paciente pediátrico.	18
Tabla 2. Resumen de estudios sobre la eficacia de los probióticos para la prevención y control de las diarreas por antibióticos y Clostridium difficile en el paciente pediátrico..	28

RESUMEN

Objetivo: Analizar sistemáticamente las evidencias disponibles de los estudios realizados sobre la eficacia de los probióticos para la prevención y control de las diarreas por antibióticos y *Clostridium difficile* en el paciente pediátrico. **Material y Métodos:** La revisión sistemática de los 10 artículos científicos encontrados sobre la eficacia de los probióticos para la prevención y control de las diarreas por antibióticos y *Clostridium difficile* en el paciente pediátrico fueron hallados en las siguientes bases de datos Cochrane, LILACS, Scielo, Medline, Pubmed, todos ellos fueron analizados según la escala GRADE para determinar su fuerza y calidad de evidencia. **Resultados:** En la selección definitiva se eligieron 10 artículos, encontramos que el 70% (n=7/10) señalan que los probióticos son eficaces en la prevención y control de las diarreas por antibióticos y *Clostridium difficile* en el paciente pediátrico. El 60% reducen el riesgo de desarrollar enfermedades diarreicas asociadas a *C. difficile*. *S. boulardii* y *Lactobacillus rhamnosus*, son eficaces en la prevención de diarreas asociadas a antibióticos en comparación con los placebos especialmente entre los pacientes pediátricos hospitalizados. **Conclusiones:** 7 de 10 artículos científicos revisados evidencian la eficacia de los probióticos para la prevención y control de diarreas por antibióticos y *Clostridium difficile* en el paciente pediátrico.

Palabras clave: “Pacientes”; “pediátricos”; “Eficacia”; “Probióticos”; “Diarreas”; “*Clostridium difficile*”; “antibióticos”.

ABSTRACT

Objective: To systematically analyze the available evidence of the studies carried out on the efficacy of probiotics for the prevention and control of diarrhea by antibiotics and Clostridium difficile in the pediatric patient. **Material and Methods:** The systematic review of the 10 scientific articles found on the efficacy of probiotics for the prevention and control of diarrhea by antibiotics and Clostridium difficile in the pediatric patient were found in the following databases: Cochrane, LILACS, Scielo, Medline, Pubmed, all of them were analyzed according to the GRADE scale to determine their strength and quality of evidence. **Results:** In the definitive selection 10 articles were chosen, we found that 70% (n = 7/10) indicate that probiotics are effective in the prevention and control of diarrheas by antibiotics and Clostridium difficile in the pediatric patient. 60% reduce the risk of developing diarrheal diseases associated with C. difficile. S. boulardii and Lactobacillus rhamnosus, are effective in the prevention of diarrhea associated with antibiotics compared to placebos especially among hospitalized pediatric patients. **Conclusions:** 7 of 10 scientific articles reviewed demonstrate the efficacy of probiotics for the prevention and control of diarrhea by antibiotics and Clostridium difficile in the pediatric patient.

Keywords: "Patients"; "Pediatric"; "Effectiveness"; "Probiotics"; "Diarrhea"; "Clostridium difficile"; "Antibiotics".

CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN

1.1 Planteamiento del problema

Las enfermedades diarreicas son aquellas patologías de causa diversa que se caracterizan por la presencia de diarreas que pueden asociarse a alteraciones electrolíticas y del pH (Potencial de hidrógeno).

Tal es así que las diarreas se definen como un incremento brusco en el número, volumen o una alteración en el grado de solidez de las deposiciones (1). Por lo tanto, se considera una diarrea cuando supera la cantidad de deposiciones líquidas más de tres veces por día.

En consecuencia, es imprescindible destacar que no todas las enfermedades diarreicas son infecciosas, si bien actualmente las infecciones entéricas siguen representando un problema sanitario de la población a nivel global y en nuestro país, hoy en día estas integran la principal razón de morbilidad en el grupo etáreo infantil y a pesar de que ahora no se evidencian muchos casos, gracias al avance de las estrategias sanitarias en higiene, siguen simbolizando un gran problema originando infinidad de las atenciones más frecuentes en los servicios de urgencias y emergencias hospitalarias.

El organismo gubernamental de salud informa que la población de la primera infancia muere a consecuencia de estas enfermedades diarreicas cada año, en cifras de 760 000 en todo el mundo (2).

En el Perú, el Ministerio de Salud (MINSA), anuncia que el número de episodios de Enfermedades diarreicas notificadas es de 246900, 12.4% menor a lo reportado en el 2017 (280163) y 3.2 % menor al 2016 (279436). Del total de episodios de EDA (enfermedad diarreica aguda), el mayor porcentaje se observa en los mayores de 5 años, mientras que los menores de 5 años tienen la mayor incidencia acumulada para la semana epidemiológica N° 11 del presente año (3).

En cuanto al abordaje terapéutico de las diarreas que tiene como objetivos: reponer la pérdida de líquidos y salvaguardar las necesidades nutricionales de composición calórica, encontramos en primera instancia a las soluciones de rehidratación oral (SRO), el reinicio precoz de la alimentación y medicamentos como el zinc, antibióticos, inhibidores de la motilidad intestinal (loperamida, difenoxilato), antiseoretos (subsalicilato de bismuto, racecaditriilo), sustancias absorbentes (caolín, pectina, tanato de gelatina) y probióticos (*Lactobacillus rhamnosus* GG y el *Saccharomyces boulardii*); los cuales permiten regularizar el volumen de las heces.

Sin embargo, se ha logrado la reducción de la diarrea aguda e infecciosa en la población pediátrica haciendo uso terapéutico de los probióticos, demostrándose de este modo su eficacia y beneficio clínico (4).

Por ende, recientemente existe la preocupación de incrementar los métodos preventivos y de suplementos nutricionales que permitan al igual que los farmacológicos una mejoría de los signos a gran medida, haciendo uso de los probióticos, ya que, al ser organismos vivos, es decir bacterias acido-lácticas, como son el *Lactobacillus* y *Saccharomyces*, actúan benéficamente al ser ingeridas por los pacientes (5).

Hoy en día el uso indiscriminado de la antibioticoterapia produce efectos adversos en la salud como son las diarreas, iniciándose desde el primer día de tratamiento hasta la 3era- 8ava semanas, por lo que esto hace que se desarrolle estrategias preventivas que garanticen los efectos benéficos de los probióticos.

Van Niel y colaboradores entre los años 1996 y 2000 analizaron el impacto del tratamiento con probióticos en la diarrea aguda infantil, mediante el análisis de 26 artículos originales, llegando a concluir el efecto benéfico del *Lactobacillus* en la disminución de deposiciones líquidas en la enfermedad diarreica (6).

Además en otros estudios se logró comparar el efecto del *Lactobacillus rhamnosus* GG frente al placebo, observándose beneficios en cuanto a la reducción de episodios, duración y frecuencia de deposiciones en niños con enfermedades diarreicas ocasionados por tratamiento con antibiótico (7).

Asimismo, se ha hallado que mediante el uso de probióticos se favorece la prevención y control de otro tipo de diarreas como la del viajero, infecciones vaginales y urinarias, urticaria por intoxicación alimentaria y es más en la optimización a la intolerancia a la lactosa (8).

Recientemente los probióticos también apoyan en el tratamiento contra *Helicobacter pylori*, procesos carcinogénicos, enterocolitis necrotizante, colon e intestino irritable; sin embargo, se hace énfasis en realizar más estudios respecto al tema (9).

Cabe recalcar que esta innovación terapéutica representa un gran avance para el sector salud por lo que es recomendable continuar indagando científicamente en las propiedades de los mismos, mecanismo de acción, utilidad y determinar el porqué y cuándo no son efectivos en ciertos acontecimientos hospitalarios (10).

En relación a lo antes mencionado, el presente estudio surge ya que en los servicios del área pediátrica en especial en el área de urgencias y emergencias del Hospital Materno Infantil y Docente San Bartolomé, donde labora la autora, se observa que el tratamiento para las enfermedades diarreicas se realiza a gran medida con sueros de rehidratación oral y antibioticoterapia, por lo que se percibe la reincidencia de los pacientes pediátricos ante dicha enfermedad ya que al parecer no se refuerza la flora bacteriana administrando conjuntamente este tratamiento sumamente novedoso como son los probióticos.

1.2. Formulación de la pregunta

La pregunta que se formuló en el presente estudio se efectuó bajo el método científico PICO y se expresa de la siguiente manera:

P: Paciente / Problema	I : Intervención	C: Intervención de Comparación	O: Outcome Resultados
Pacientes pediátricos	Probióticos	No corresponde	Eficacia en la prevención y control de las diarreas por antibióticos y Clostridium difficile.

¿Los probióticos son eficaces para la prevención y control de las diarreas por antibióticos y Clostridium difficile en el paciente pediátrico?

1.3. Objetivo

Sistematizar las evidencias sobre la eficacia de los probióticos para la prevención y control de las diarreas por antibióticos y Clostridium difficile en el paciente pediátrico.

CAPÍTULO II: MATERIALES Y MÉTODOS

2.1 Diseño de estudio

Una revisión sistemática (RS) tiene como propósito compilar toda la evidencia empírica que cumple unos criterios de elegibilidad preliminarmente establecidos, con el fin de responder una pregunta específica de investigación.

Las Revisiones Sistemáticas es la aplicación de estrategias científicas en las cuales los componentes de análisis son los estudios originales primarios, constituyen un instrumento indispensable para resumir la información científica favorable, aumentar la validez de conclusiones de estudios individuales e identificar áreas de incertidumbre donde sea necesario realizar investigación. Son parte fundamental de la enfermería basada en la evidencia por su rigurosa metodología, identificando los estudios relevantes para reconocer preguntas específicas de la práctica clínica.

2.2 Población y Muestra

La población está conformada por la revisión bibliográfica de 30 artículos científicos, para la muestra se eligió 10 de ellos los cuales están publicados e indexados en las bases de datos científicas y que responden a artículos publicados que no superen los diez años de antigüedad; en idioma español, inglés, portugués y coreano.

2.3 Procedimiento de recolección de datos

La recolección de datos se realizó a través de la revisión sistemática de artículos de investigación internacionales, que tuvieron como tema principal: la eficacia de los probióticos para la prevención y control de las diarreas por antibióticos y *Clostridium difficile* en el paciente pediátrico, estos artículos se ordenaron según la calidad de evidencias según GRADE y la fuerza de recomendación.

El algoritmo utilizado para la búsqueda:

Efficacy **AND** Probiotics **AND** pediatrics **AND** prevention of diarrhea

Probióticos **AND** enfermedades diarreicas **AND** antibióticos **AND** niños

Eficacia del probiótico **OR** diarreas por antibioticos **OR** pacientes pediátricos

Bases de Datos: LILACS, Scielo, Cochrane Plus, Pubmed.

2.4 Técnica de análisis

La técnica de análisis se realizó mediante el desarrollo de la tabla de resumen (Tabla N°2), en la que se denota las características principales de los estudios seleccionados, luego fueron evaluados y comparados mediante puntos de concordancia y discrepancia respondiendo a la pregunta formulada en estudio, gracias a ello se llegó a determinar la calidad de evidencia y fuerza de recomendación logrando un criterio de discernimiento que permitió clasificar los respectivos artículos internacionales.

2.5 Aspectos éticos

Para la elaboración del presente estudio , se tuvo en cuenta aspectos éticos basados en las normas técnicas de la investigación y los principios éticos para su ejecución; así como en el cumplimiento de la veracidad para la recolección de datos, respetando los derechos de los autores en todas los estudios internacionales considerados.

CAPÍTULO III: RESULTADOS

3.1 Tablas

Tabla 1. Tabla de estudios sobre la eficacia de los probióticos para la prevención y control de las diarreas por antibióticos y *Clostridium difficile* en el paciente pediátrico.

DATOS DE LA PUBLICACIÓN				
1. Autor	Año	Nombre de la Investigación	Revista donde se ubica la publicación URL/DOI País	Volumen y Número
Goldenberg J, Yap C, Lytvyn L, Ka-Fung C y Beardsley J.	2017	Probióticos para la prevención de la diarrea asociada al <i>clostridium difficile</i> en adultos y niños (11).	Cochrane Data base of Systematic Reviews https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29257353 Canadá	Volumen 12 Número 12
CONTENIDO DE LA PUBLICACIÓN				
Diseño de Investigación	Población y Muestra	Aspectos éticos	Resultados	Conclusión
Revisión sistemática y metaanálisis	Búsqueda electrónica: 31 Ensayos Control aleatorios.	El estudio no refiere	El análisis de los 31 ensayos que investigaron la diarrea asociada a <i>clostridium difficile</i> (DCAD) indicaron que los probióticos reducen de forma significativa este riesgo en el 60%. La incidencia de DACD fue del 1,5% (70/4525) en el grupo de probióticos en comparación con el 4,0% (164/4147) en el grupo control placebo o ningún tratamiento (CR 0,40; IC del 95%: 0,30 a 0,52; GRADE = moderado). Veintidós de 31 ensayos tuvieron datos faltantes de la DACD que variaron del 2% al 45%.	La evidencia de confiabilidad moderada indica que los probióticos son efectivos para prevenir la DACD (NNTB = 42 pacientes; IC del 95%: 32 a 58). Los análisis de subgrupos post hoc para explorar la heterogeneidad indicaron que los probióticos son efectivos en los ensayos con un riesgo inicial de DACD > 5% (NNTB = 12; evidencia de confiabilidad moderada).

DATOS DE LA PUBLICACIÓN

2. Autor	Año	Nombre de la Investigación	Revista donde se ubica la Publicación URL/DOI País	Volumen y Número
Lau C, Chamberlain R.	2016	Los probióticos son eficaces para prevenir la diarrea asociada a Clostridium difficile: Una revisión sistemática y un metaanálisis(12).	International Journal of General Medicine https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26955289 EE.UU	Volumen 09 Número 03

CONTENIDO DE LA PUBLICACIÓN

Diseño de Investigación	Población y Muestra	Aspectos éticos	Resultados	Conclusión
Revisión sistemática con metaanálisis	Búsqueda electrónica: 26 Ensayos controlados aleatorios (ECA) con participación de 7 957 pacientes.	El estudio no refiere.	El uso de probióticos redujo significativamente el riesgo de desarrollar CDAD en un 60,5% (riesgo relativo [RR] = 0,395; intervalo de confianza del 95% [IC], 0,294-0,531; P <0,001). Los probióticos resultaron beneficiosos en adultos y niños (59,5% y 65,9% de reducción), especialmente entre los pacientes hospitalizados. Lactobacillus, Saccharomyces y una mezcla de probióticos fueron beneficiosos para reducir el riesgo de desarrollar CDAD (63,7%, 58,5% y 58,2% de reducción).	La suplementación probiótica se asocia con una reducción significativa en el riesgo de desarrollar CDAD en pacientes que reciben antibióticos por lo que se concluye que el uso de los probióticos son eficaces.

DATOS DE LA PUBLICACIÓN

3. Autor	Año	Nombre de la Investigación	Revista donde se ubica la Publicación URL/DOI País	Volumen y Número
Szajewska H, Kolodziej M.	2015	Revisión Sistemática con Metaanálisis: Saccharomyces boulardii en la prevención de la diarrea asociada a antibióticos (13).	Alimentary Pharmacology and Therapeutics https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26216624 Polonia	Volumen 42 Número 07

CONTENIDO DE LA PUBLICACIÓN

Diseño de Investigación	Población y Muestra	Aspectos éticos	Resultados	Conclusión
Revisión sistemática y metaanálisis	Búsqueda electrónica: 21 Ensayos controlados aleatorios (ECA) con 4780 participantes.	El estudio no refiere.	La administración de <i>S. boulardii</i> en comparación con placebo o ningún tratamiento redujo el riesgo de la diarrea asociada a antibióticos (como se define por los investigadores del estudio) en los pacientes tratados con antibióticos de 18,7% a 8,5% (riesgo relativo, RR.: 0,47; IC del 95%: 0,38 a 0,57). Por otra parte, <i>S. boulardii</i> redujo el riesgo de diarrea asociada a <i>Clostridium difficile</i> ; Sin embargo, esta reducción fue significativa sólo en los niños (2 ensayos controlados aleatorios, n = 579, RR.: 0,25; IC del 95%: 0,08 hasta 0,73) y no en los adultos (9 ensayos controlados aleatorios, n = 1441, RR.: 0,8, 95 % IC.: 0,47-1,34).	Este meta-análisis confirma que el probiótico (<i>S. boulardii</i>) es eficaz para reducir el riesgo de diarrea asociada a antibióticos en la población pediátrica.

DATOS DE LA PUBLICACIÓN

4. Autor	Año	Nombre de la Investigación	Revista donde se ubica la Publicación URL/DOI País	Volumen y Número
Goldenberg J, Lytvyn L, Steurich J, Parkin P, Mahant S y Johnston B.	2015	Probióticos para la prevención de la diarrea asociada a antibióticos pediátricos (14).	Cochrane Database of Systematic Reviews https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2669 5080 Canadá	Volumen 12 Número 04

CONTENIDO DE LA PUBLICACIÓN

Diseño de Investigación	Población y Muestra	Aspectos éticos	Resultados	Conclusión
Revisión sistemática	Búsqueda electrónica: 23 estudios. (3938 participantes).	El estudio no refiere.	Los resultados de 22/23 ensayos que informaron sobre la incidencia de diarrea muestran un beneficio preciso de los probióticos en comparación con el control activo, con placebo o sin tratamiento. La incidencia de AAD en el grupo de probióticos fue del 8% (163/1992) comparada con el 19% (364/1906) en el grupo control (RR 0,46, IC del 95% 0,35 a 0,61; I ² = 55%, 3898 participantes). Un análisis del GRADE indicó que la calidad general de la evidencia para este resultado era moderada. Este beneficio se mantuvo estadísticamente significativo en un extremo plausible (60% de pérdida de niños en el seguimiento en el grupo probiótico y 20% de pérdida durante el seguimiento en el grupo de control tenía diarrea).	Dicho estudio con evidencia de calidad moderada sugiere un efecto protector de los probióticos en la prevención de diarreas asociadas a antibióticos.

DATOS DE LA PUBLICACIÓN

5. Autor	Año	Nombre de la Investigación	Revista donde se ubica la Publicación URL/DOI País	Volumen y Número
Mc Farland L.	2015	Probióticos para la prevención primaria y secundaria de las infecciones por <i>C. difficile</i> : Un metaanálisis y revisión sistemática (15).	Antibiotics https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4790329/ Suiza	Volumen 04 Número 02

CONTENIDO DE LA PUBLICACIÓN

Diseño de Investigación	Población y Muestra	Aspectos éticos	Resultados	Conclusión
Revisión sistemática y metaanálisis	Búsqueda electrónica: 21 ensayos control aleatorios.	El estudio no refiere.	Los resultados del análisis de metarregresión para el uso coadyuvante de la prevención primaria de CDI con probióticos no encontraron diferencias significativas en las asociaciones entre la población de estudio (adulto versus pediátrico, $p = 0,68$) o la dosis diaria de probiótico ($\geq 10^{10}$ cfu / día versus $< 10^{10}$ cfu / día, $p = 0,18$). Solo el grupo de cepas probióticas mostró significancia, lo que confirma la validez del análisis de la eficacia por tipo de cepa. Del mismo modo los ensayos se agruparon por tipos similares de especies probióticas, por lo que, ni <i>S. boulardii</i> ni <i>L. rhamnosus</i> GG fueron significativamente eficientes para la prevención secundaria de CDI. El sesgo de publicación no se evaluó debido a la cantidad limitada de ensayos disponibles.	Es posible que ninguno de los probióticos sean eficaces en este análisis para prevenir recurrencias de CDI, pero según la experiencia previa y el uso de estos probióticos (estudios de mecanismo de acción, series de casos, etc.) Hay indicios de que estas cepas prebióticas pueden ser efectivo si se puede determinar una combinación efectiva de antibióticos probióticos y anti- <i>C. difficile</i> .

DATOS DE LA PUBLICACIÓN

6. Autor	Año	Nombre de la Investigación	Revista donde se ubica la Publicación URL/DOI País	Volumen y Número
Szajewska H, Kolodziej M.	2015	Revisión sistemática con Metaanálisis: Lactobacillus rhamnosus GC en la prevención de la diarrea asociada a antibióticos en niños y adultos (16).	Alimentary Pharmacology & Therapeutics https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26365389 Polonia	Volumen 42 Número 10

CONTENIDO DE LA PUBLICACIÓN

Diseño de Investigación	Población y Muestra	Aspectos éticos	Resultados	Conclusión
Revisión sistemática y metaanálisis	Búsqueda electrónica: 12 ensayos control aleatorios. (1499 participantes).	El estudio no refiere.	El tratamiento con LGG comparado con placebo o ningún tratamiento adicional redujo el riesgo de AAD en pacientes tratados con antibióticos de 22.4% a 12.3% (11 ECA, n = 1308, riesgo relativo, RR: 0.49, intervalo de confianza del 95%, IC: 0.29-0.83, baja QoE (calidad de evidencia)). Sin embargo, cuando los niños y los adultos se evaluaron por separado, la diferencia fue significativa solo en niños (cinco ECA, n = 445, RR 0,48; IC del 95%: 0,26 a 0,89; QoE moderada).	Este metaanálisis muestra que Lactobacillus rhamnosus GG es eficaz en la prevención de la diarrea asociada a antibióticos en niños y adultos tratados con antibióticos por cualquier motivo.

DATOS DE LA PUBLICACIÓN

7. Autor	Año	Nombre de la Investigación	Revista donde se ubica la Publicación URL/DOI País	Volumen y Número
Hempel S, Newberry S ,Maher A, Wang Z, Miles J, Shanman R, et al.	2012	Probióticos para la prevención y tratamiento de la diarrea asociada a antibióticos: una revisión sistemática y Metaanálisis (17).	JAMA : the journal of the American Medical Association https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2257 0464 EE.UU	Volumen 307 Número 18

CONTENIDO DE LA PUBLICACIÓN

Diseño de Investigación	Población y Muestra	Aspectos éticos	Resultados	Conclusión
Revisión sistemática y metaanálisis	Búsqueda electrónica: 82 ECA.	El estudio no refiere.	La mayoría de los ensayos no mostraron una ventaja estadísticamente significativa del uso de probióticos. Sin embargo, en 63 ECA (N = 11 811 participantes), el uso de probióticos se asoció con un menor RR de diarrea en desarrollo en comparación con un grupo control que no utilizó probióticos (RR agrupado, 0,58; IC del 95%, 0,50 a 0,68; P <. 001; I2, 54%). Para probar la solidez de este resultado, omitimos cada prueba, a su vez, de los análisis; el resultado agrupado se mantuvo estadísticamente significativo en P <0,001 para los 63 análisis. La RD combinada para desarrollar DAA fue de -0.07 (IC del 95%, -0.10 a -0.05; P <.001); el NNT fue 13 (IC 95%, 10.3 a 19.1). No hubo evidencia de sesgo de publicación (prueba de regresión de Egger P = 0,26, prueba de rango de Begg P = 0,34).	La evidencia sugiere que los probióticos agrupados (S boulardii, Enterococcus SF68, Lactobacillus LGG, 3 diferentes cepas de Lactobacillus, una combinación de cepas de Bifidobacterium y Lactobacillus, o una mezcla de diferentes bacterias de ácido láctico) se asocian con una reducción en diarreas. Se necesita más investigación para determinar que los probióticos se asocian con la mayor eficacia y para que los pacientes que recibieron antibióticos.

DATOS DE LA PUBLICACIÓN

8. Autor	Año	Nombre de la Investigación	Revista donde se ubica la Publicación URL/DOI País	Volumen y Número
Videlock E , Cremonini F	2012	Metaanálisis: Los probióticos asociada en la diarrea a antibióticos (18).	Alimentary Pharmacology and Therapeutics https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2253 1096 EE.UU	Volumen 35 Número 12

CONTENIDO DE LA PUBLICACIÓN

Diseño de Investigación	Población y Muestra	Aspectos éticos	Resultados	Conclusión
Metaanálisis	Búsqueda electrónica: 34 Estudios con 4138 pacientes.	El estudio no refiere.	El riesgo relativo combinado (RR) para la AAD en el grupo probiótico y placebo fue de 0,53 (IC 95% 0,44-0,63), lo que corresponde a un número necesario a tratar (NNT) de 8 (95% IC.: 7-11). El efecto preventivo de los probióticos se mantuvo significativa cuando se agrupan por especies probióticas, grupo de edad de la población, la duración relativa de los antibióticos y probióticos, el riesgo de sesgo de estudio y probióticos administrados. El RR agrupado para la DAA durante el tratamiento de Helicobacter pylori (H. pylori) fue 0,37 (IC del 95% 0.20 a 0,69), lo que corresponde a un NNT de 5 (95% IC.: 4-10).	Este metaanálisis actualizado confirma los resultados anteriores apoyan los efectos preventivos de los probióticos en la Diarrea Asociada a Antibióticos.

DATOS DE LA PUBLICACIÓN

9. Autor	Año	Nombre de la Investigación	Revista donde se ubica la Publicación URL/DOI País	Volumen y Número
Kale-Pradhan P, Jassal H, Wilhelm S.	2010	Papel de Lactobacillus en la prevención de la diarrea asociada a antibióticos: Un metaanálisis (19).	Pharmacotherapy http://guilfordjournals.com/doi/abs/10.1592/phco. 30.2.119 EE. UU.	Volumen 30 Número 02

CONTENIDO DE LA PUBLICACIÓN

Diseño de Investigación	Población y Muestra	Aspectos éticos	Resultados	Conclusión
Metaanálisis	Búsqueda electrónica: 10 ensayos aleatorizados (1.862 pacientes pediátricos y adultos).	El estudio no refiere.	El tratamiento con probióticos Lactobacillus redujo el riesgo de desarrollar diarrea asociada a antibióticos en comparación con el placebo (RR 0,35; IC del 95%: 0,19 a 0,67; heterogeneidad I ² = 79%). Los análisis de subgrupos de las poblaciones de adultos y pediátricos encontraron una reducción de riesgo similar para los adultos (CR 0,24; IC del 95%: 0,08 a 0,75; heterogeneidad I ² = 83%), pero no hubo diferencias entre los grupos para la población pediátrica. El gráfico en embudo (funnel plot) fue asimétrico, lo que indica un posible sesgo de publicación.	La administración de un régimen de agente único de Lactobacillus como agente profiláctico durante el tratamiento con antibióticos redujo el riesgo de desarrollar DAA (Diarrea Asociada a Antibióticos) en comparación con placebo en adultos, pero no en pacientes pediátricos.

DATOS DE LA PUBLICACIÓN

10. Autor	Año	Nombre de la Investigación	Revista donde se ubica la Publicación URL/DOI País	Volumen y Número
Allen S, Martínez E, Gregorio G y Dans L	2010	Probióticos para el tratamiento de la diarrea (20).	Evidence-Based Child Health: A Cochrane Review Journal https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21069673 Filipinas	Volumen 06 Número 06

CONTENIDO DE LA PUBLICACIÓN

Diseño de Investigación	Población y Muestra	Aspectos éticos	Resultados	Conclusión
Revisión sistemática	Búsqueda electrónica: 23 Estudios con 917 participantes.	El estudio no refiere.	Los ensayos se llevaron a cabo en una amplia gama de entornos diferentes y también variaron enormemente en organismos probados, dosis y características de los participantes. No se atribuyeron eventos adversos a la intervención probiótica. Los probióticos redujeron la duración de la diarrea, aunque el tamaño del efecto varió considerablemente entre los estudios. El promedio del efecto fue significativo para la duración media de la diarrea (diferencia de medias, 24,76 horas; intervalo de confianza del 95%). 15.9 a 33.6 horas, n = 4555, ensayos = 35) diarrea que duró ≥4 días (cociente de riesgos 0.41; 0.32 a 0.53; n = 2853.	Los probióticos parecen ser un complemento útil del tratamiento de rehidratación para la diarrea infecciosa aguda en adultos y niños, por lo que es necesario más investigaciones para informar el uso de determinados regímenes probióticos en grupos específicos de pacientes.

Tabla 2. Resumen de estudios sobre la eficacia de los probióticos para la prevención y control de las enfermedades diarreicas y Clostridium difficile en el paciente pediátrico.

Diseño de estudio / Título	Conclusiones	Calidad de evidencias (según sistema Grade)	Fuerza de recomendación	País
<p>Revisión Sistemática y metaanálisis</p> <p>Probióticos para la prevención de la diarrea asociada al clostridium difficile en adultos y niños.</p>	<p>La evidencia de confiabilidad moderada indica que los probióticos son efectivos para prevenir la DACD (NNTB = 42 pacientes; IC del 95%: 32 a 58). Los análisis de subgrupos post hoc para explorar la heterogeneidad indicaron que los probióticos son efectivos en los ensayos con un riesgo inicial de DACD > 5% (NNTB = 12; evidencia de confiabilidad moderada), pero no en los ensayos con un riesgo inicial ≤ 5% (evidencia de confiabilidad baja a moderada).</p>	Alta	Fuerte	Canadá
<p>Revisión sistemática con metaanálisis</p> <p>Los probióticos son eficaces para prevenir la diarrea asociada a Clostridium difficile: Una revisión sistemática y un metaanálisis.</p>	<p>La suplementación probiótica se asocia con una reducción significativa en el riesgo de desarrollar CDAD en pacientes que reciben antibióticos por lo que se concluye que el uso de los probióticos son eficaces.</p>	Alta	Fuerte	EE.UU
<p>Revisión sistemática y metaanálisis</p> <p>Revisión Sistemática con Metaanálisis: Saccharomyces boulardii en la prevención de la diarrea asociada a antibióticos.</p>	<p>Este meta-análisis confirma que el probiótico (S. boulardii) es eficaz para reducir el riesgo de diarrea asociada a antibióticos en la población pediátrica.</p>	Alta	Fuerte	Polonia

Revisión Sistemática	Probióticos para la prevención de la diarrea asociada a antibióticos pediátricos.	Dicho estudio con evidencia de calidad moderada sugiere un efecto protector de los probióticos en la prevención de diarreas asociadas a antibióticos.	Alta	Fuerte	Canadá
Revisión Sistemática Y metaanálisis	Probióticos para la prevención primaria y secundaria de las infecciones por <i>C. difficile</i> : Un metaanálisis y revisión sistemática.	Es posible que ninguno de los probióticos sean eficaces en este análisis para prevenir recurrencias de CDI, pero según la experiencia previa y el uso de estos probióticos (estudios de mecanismo de acción, series de casos, etc. Hay indicios de que estas cepas prebióticas pueden ser efectivas si se puede determinar una combinación efectiva de antibióticos probióticos y anti- <i>C. difficile</i> .	Alta	Fuerte	Suiza
Revisión sistemática y metaanálisis	Revisión sistemática con Metaanálisis: <i>Lactobacillus rhamnosus</i> GC en la prevención de la diarrea asociada a antibióticos en niños y adultos.	Este metaanálisis muestra que <i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG es eficaz en la prevención de la diarrea asociada a antibióticos en niños y adultos tratados con antibióticos por cualquier motivo.	Alta	Fuerte	Polonia
Revisión sistemática y metaanálisis	Probióticos para la prevención y tratamiento de la diarrea asociada a antibióticos: una revisión sistemática y Metaanálisis.	La evidencia sugiere que los probióticos agrupados (<i>S. boulardii</i> , <i>Enterococcus</i> SF68, <i>Lactobacillus</i> LGG, 3 diferentes cepas de <i>Lactobacillus</i> , una combinación de cepas de <i>Bifidobacterium</i> y <i>Lactobacillus</i> , o una mezcla de diferentes bacterias de ácido láctico). Se asocian con un reducción en diarreas. Se necesita más	Alta	Fuerte	EE.UU

	investigación para determinar que los probióticos se asocian con la mayor eficacia y para que los pacientes que recibieron antibióticos.			
Metaanálisis	Este metaanálisis actualizado confirma los resultados anteriores apoyan los efectos preventivos de los probióticos en la Diarrea Asociada a Antibióticos.	Alta	Fuerte	EE.UU
Metaanálisis: Los probióticos asociada en la diarrea a Antibióticos.				
Metaanálisis	La administración de un régimen de agente único de Lactobacillus como agente profiláctico durante el tratamiento con antibióticos redujo el riesgo de desarrollar DAA (Diarrea Asociada a Antibióticos) en comparación con placebo en adultos, pero no en pacientes pediátricos.	Alta	Fuerte	EE.UU
Papel de Lactobacillus en la prevención de la diarrea asociada a antibióticos: Un metaanálisis.				
Revisión sistemática	Los probióticos parecen ser un complemento útil del tratamiento de rehidratación para la diarrea infecciosa aguda en adultos y niños, por lo que es necesario más investigaciones para informar el uso de determinados regímenes probióticos en grupos específicos de pacientes.	Alta	Fuerte	Filipinas
Probióticos para el tratamiento de la diarrea.				

CAPÍTULO IV: DISCUSIÓN

4.1. Discusión

Según los datos obtenidos sobre la eficacia de los probióticos para la prevención y control de las diarreas por antibióticos y *Clostridium difficile* en el paciente pediátrico, se encontraron 10 estudios científicos en la base de datos de LILACS, Scielo, Cochrane Plus, Pubmed.

En cuanto a la calidad de estudios revisados el 100% (n=10/10) representa alta calidad. De los cuales el 80% (n=8/10) son metaanálisis (11, 12, 13, 15, 16, 17, 18,19) y el 20% (n=2/10) son revisiones sistemáticas (14,20). De acuerdo a la procedencia el 40 % (n=4/10) es de Estados Unidos, el 20%(n=2/10) es de Canadá, el 20%(n=2/10) es de Polonia, el 10%(n=1/10) es de Suiza y el 10%(n=1/10) es de Filipinas.

Según los resultados obtenidos de las revisiones sistemáticas realizadas en el presente estudio, muestran que del total de 10 artículos revisados sistemáticamente el 70% (n=7/10) (11, 12, 13, 14, 16, 17,18) señalan que los probióticos son eficaces en la prevención y control de las diarreas en el paciente pediátrico, dentro de los cuales 3 estudios (11,12,17) demuestran su eficacia frente a *C. difficile* y 4 de ellos (13,16,17, 18) frente a los antibióticos.

La mayoría de los resultados de la evidencia de la prevención de los ensayos de diarreas asociadas a antibióticos muestran un beneficio preciso de los probióticos con respecto de los grupos controles como lo demuestran Goldemberg, et al.; Hempel, et al. y Videlock (14, 17, 18). Una condición para lo que se han recomendado los probióticos es la diarrea que es un efecto adverso común del uso indiscriminado de antibióticos, es por esto que este tratamiento innovador debe ser administrado durante, después de las 48 horas o después de la finalización del tratamiento con antibióticos.

En cuanto al uso de antibióticos que se asocian más al desarrollo de las diarreas, según Goldemberg, et al (14) tenemos a las cefalosporinas, aminopenicilinas y clindamicina que actúan sobre los anaerobios y según Hempel, et al. (17) informaron el uso de antibióticos individuales como amoxicilina, azitromicina y claritromicina, mientras que otros incluyeron numerosos antibióticos o no se especificaron.

Según Szajewska (13, 16) en ambos estudios refiere que los resultados son una evaluación exhaustiva de los tipos de probióticos *S. boulardii* y *Lactobacillus rhamnosus*, respectivamente, por lo que son efectivos en la prevención de diarreas asociadas a antibióticos en comparación de los placebos, esto permite a los profesionales de salud médicos y enfermeros evaluar si el uso de probióticos puede ser efectivo en sus pacientes.

Del mismo modo, las recomendaciones clínicas para el uso de probióticos en la enfermedad diarreica por *Clostridium difficile* son altamente significativas. Joshua Z, Lau C (11 y 12) concuerdan en sus conclusiones aduciendo que el 60% reducen el riesgo de desarrollar enfermedades diarreicas asociadas a *C. difficile*, especialmente entre los pacientes pediátricos hospitalizados.

La eficacia de los probióticos se ha estudiado ampliamente en la mayoría de los estudios; sin embargo, los eventos adversos para la terapia probiótica no están bien documentados, aunque algunos casos de estudios (11 y 12) han informado fungemia, bacteremia y sepsis, demostrando que hubo más casos entre los pacientes del grupo control; es por ello, que a pesar de la carencia de investigaciones que sustenten que los pacientes hospitalizados, en particular a los que presentan alto riesgo de diarreas asociadas a *C.difficile*, se les debe informar acerca de posibles efectos perjudiciales y beneficiosos de los probióticos.

Sin embargo, sigue siendo no tan claro cuánto tiempo debe continuar la administración de ambos probióticos después del cese del tratamiento con antibióticos, la dosis óptima de los probióticos *S. boulardii* y *Lactobacillus rhamnosus*, en los niños mejor demostrado, considera de 250mg a 500mg. El mecanismo de acción demostrado en animales, se logra gracias a la producción de serina proteasa que inactiva un receptor para la toxina A de *C. difficile* y degrada esta toxina (21).

A medida que las investigaciones sobre los probióticos han evolucionado, se ha encontrado que la eficacia y los mecanismos de acción son altamente específicos de la cepa, lo que requiere que los diferentes tipos de probióticos se analicen como subgrupos separados (22).

Por otro lado, el 30% de los autores (15, 19, 20) sugieren mayores estudios o no confirman significación estadística de la eficacia de los probióticos debido a que se necesitan más evaluaciones con dosis, regímenes estandarizados para el paciente pediátrico, la diferenciación de la duración y frecuencia de las diarreas además de la combinación de los probióticos para la terapia en personas con diarreas en comparación con el grupo control.

Por lo que Kale-Pradhan, et al. y Allen, et al. (19, 20), recomiendan mayores estudios de revisiones científicas y metaanálisis que permitan notificar el uso de probióticos como tratamiento en grupos específicos de pacientes tanto adultos como pediátricos.

Sin embargo Farland M (15), nos refiere en su estudio que solo dos tipos de probióticos (*S.bouardii* y *L.rhamnosus* GG) tuvieron un número suficiente de ensayos para evaluar la prevención secundaria de Diarreas por *C. difficile* (CDI) por metaanálisis, pero ninguno de los resultados agrupados alcanzó significación estadística, por lo que sugiere proporcionar un género y especie específico de probiótico para mayor objetividad.

Las limitaciones de este estudio son inherentes a la notificación de ensayos publicados con datos faltantes (por ejemplo *C. difficile*) y el número limitado de ensayos confirmatorios probados para cada tipo de probiótico. Además de la heterogeneidad residual explicada, la escasa documentación de cepas probióticas, la falta de evaluación de los efectos adversos específicos, a la diferencia en cómo se definen diarreas asociadas a antibióticos y/o infecciones por *C. difficile*. Notamos un tamaño de muestra pequeños y la falta de cálculos en muchos de los ensayos.

Sin embargo, el tamaño total en los estudios científicos revisados: metaanálisis y revisiones científicas, fueron suficientes para sacar conclusiones confiables, acuerdos y desacuerdos con otros estudios.

CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

5.1. Conclusiones

La revisión sistemática de los 10 artículos científicos encontrados concluyen que:

1. 7 de 10 evidencian la eficacia de los probióticos para la prevención y control de diarreas por antibióticos y *Clostridium difficile* en el paciente pediátrico.
2. Los tipos de probióticos *S. Boulardii* y *Lactobacillus rhamnosus*, son efectivos en la prevención de diarreas asociadas a antibióticos en comparación con los placebos.
3. Las recomendaciones clínicas para el uso de probióticos en la enfermedad diarreica por *Clostridium difficile* son altamente significativas.

5.2. Recomendaciones

1. Se sugiere a las instituciones de salud con especialidad en cuidados pediátricos a implementar y modificar las guías y los protocolos de intervención para prevenir y controlar las enfermedades diarreicas priorizando el uso de probióticos en su tratamiento, como son probióticos *S. boulardii* y *Lactobacillus rhamnosus*.
2. Se recomienda a los profesionales de enfermería, quienes administran los medicamentos, a capacitarse sobre las dosificaciones exactas para el paciente pediátrico; así como los efectos adversos que pudieran manifestar los pacientes pediátricos al tratamiento coadyuvante con probióticos.
3. Se aconseja el uso de probióticos en pacientes pediátricos con antibioticoterapia, realizándose esta administración al inicio o dentro de las 48 horas, para garantizar de este modo la prevención de diarreas por el uso de antibióticos prolongado, especialmente el *Saccharomyces boulardii*.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Riverón R. Avances Recientes en los estudios sobre enfermedades diarreicas agudas. Rev Cub Ped [revista en internet] 1984 noviembre – diciembre. [acceso 16 de mayo 2018]; 56(6). Disponible en: <http://files.sld.cu/digitalizacionbmn/files/2016/11/S00347531.1984.0006.0013.pdf>
2. Reyes J, Rodríguez L. ¿Qué sabe Ud. acerca de los probióticos? Red de Revistas Científicas de América Latina y el Caribe, España y Portugal [revista en internet] 2010 enero – marzo. [acceso 16 de mayo 2018];41(1). Disponible en: <http://www.redalyc.org/html/579/57912960008/>
3. Centro Nacional de Epidemiológica, Prevención y Control de Enfermedades – MINSA [sede Web] Perú: Portal de Vigilancia semana 51; 2017-[actualizada 20 Noviembre de 2017, citado 24 junio 2018]. Número de episodios de diarreas agudas Perú 2000 a 2017 [aproximadamente 20 pantallas]. Disponible en: <http://www.dge.gob.pe/portal/docs/vigilancia/sala/2017/SE51/edas.pdf>
4. Arguelles F, García M, Pavón P, Román E, Silva G y Sojo A. Gastroenterología, hepatología y nutrición pediátrica aplicada de la SEGHPN . Madrid: Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y nutrición pediátrica; 2010.p.93-100.
5. Castro L y De Rovetto Consuelo. Probióticos: utilidad clínica. Colomb Med [revista en internet] 2006 octubre- diciembre. [acceso 2 de abril 2018]; 37(4). Disponible en: <http://www.bioline.org.br/pdf/rc06060>
6. Gonzales J. Probióticos y racecadotril en la diarrea aguda en la infancia: revisión crítica a través de la medicina basada en pruebas. Revista Española pediátrica [revista en internet] 2005 mayo – junio. [acceso 1 de abril 2018]; 61(3). Disponible en: <https://www.seinap.es/wpcontent/uploads/RevistadePediatria/2005/RE P%2061-3.pdf>

7. Barrio A. Probióticos, probióticos y simbióticos. Definición, funciones y aplicación clínica e pediatría. Revista Pediatría de Atención Primaria. [revista en internet] 2006 marzo – abril. [acceso 2 de abril 2018]; 8(1). Disponible en: <http://archivos.pap.es/files/1116-531-pdf/556.pdf>
8. Castro L y De Rovetto Consuelo. Probióticos: utilidad clínica. Colomb Med [revista en internet] 2006 octubre- diciembre. [acceso 2 de abril 2018]; 37(4). Disponible en: <http://www.bioline.org.br/pdf?rc06060>.
9. Urbietta E, López E, Acebal I, Correa M y Del Campo M. Helicobacter Pylori: Ventajas e indicaciones de su erradicación. Servicio de Farmacia Hospital General Universitario de Valencia. [revista en internet] 1996 julio – agosto. [acceso 2 de abril 2018]; 20(1). Disponible en: https://www.sefh.es/revistas/vol20/n1/10_15.PDF
10. Castro L y De Rovetto Consuelo. Probióticos: utilidad clínica. Colomb Med [revista en internet] 2006 octubre- diciembre. [acceso 2 de abril 2018]; 37(4). Disponible en: <http://www.bioline.org.br/pdf?rc06060>
11. Goldenberg J, Yap C, Lytvyn L, Ka-Fung C y Beardsley J. Probióticos para la prevención de la diarrea asociada al clostridium difficile en adultos y niños. Cochrane Data base of Systematic Reviews. [revista en internet] 2017 diciembre. [acceso 5 de mayo 2018]; 20(1).12 (12).Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29257353>
12. Lau C y Chamberlain R. Los probióticos son eficaces para prevenir la diarrea asociada a Clostridium difficile: Una revisión sistemática y un metaanálisis. Revista Journal of General Medicine. [revista en internet] 2016 febrero. [acceso 2 de abril 2018]; 09 (09). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26955289>
13. Szajewska H y Kolodziej M. Revisión Sistemática con Metaanálisis: Saccharomyces boulardii en la prevención de la diarrea asociada a antibióticos. Alimentary Pharmacology and Therapeutics. [revista en internet] 2015 junio - julio. [acceso 2 de abril 2018]; 42 (07).Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26216624>

14. Goldenberg J, Lytvyn L, Steurich J, Parkin P, Mahant S y Johnston B. Probióticos para la prevención de la diarrea asociada a antibióticos pediátricos. *Cochrane Data base of Systematic Reviews*. [revista en internet] 2015 diciembre. [acceso 4 de abril 2018]; 12 (04). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26695080>

15. Mc Farland L. Probióticos para la prevención primaria y secundaria de las infecciones por *C.difficile*: Un metaanálisis y revisión sistemática. *Antibiotics*. [revista en internet] 2015 marzo - abril. [acceso 4 de abril 2018]; 04 (02). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4790329/>

16. Szajewska H y Kolodziej M. Revisión sistemática con Metaanálisis: *Lactobacillus rhamnosus* GC en la prevención de la diarrea asociada a antibióticos en niños y adultos. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. [revista en internet] 2015 agosto - setiembre. [acceso 3 de abril 2018]; 42 (10). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26365389>

17. Hempel S, Newberry S, Maher A, Wang Z, Miles J, Shanman R, et al. Probióticos para la prevención y tratamiento de la diarrea asociada a antibióticos: una revisión sistemática y Metaanálisis. *JAMA: the Journal of the American Medical Association*. [revista en internet] 2012 mayo - junio [acceso 3 de abril 2018]; 307 (18). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22570464>

18. Videlock E y Cremonini F. Metaanálisis: Los probióticos asociada en la diarrea a antibióticos. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. [revista en internet] 2012 febrero - abril. [acceso 4 de abril 2018]; 35 (12). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22531096>

19. Kale-Pradhan P, Jassal H y Wilhelm S. Papel de *Lactobacillus* en la prevención de la diarrea asociada a antibióticos: Un metaanálisis.

Pharmacotherapy. [revista en internet] 2010 febrero. [acceso 3 de abril 2018]; 30 (02).Disponible en:

<http://guilfordjournals.com/doi/abs/10.1592/phco.30.2.119>.

20. Allen S, Martinez E, Gregorio G y Dans F. Probióticos para el tratamiento de la diarrea. Evidence-Based Child Health: A Cochrane Review Journal. [revista en internet] 2010 diciembre. [acceso 4 de mayo 2018]; 42 (07).Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21069673>

21. Sobrino A, Tolin M. Probioticoterapia en gastroenterología: Diarrea asociada a antibióticos. 2da ed. Madrid: Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y nutrición pediátrica; 2013. p.38 – 41. Disponible en:

<https://www.elprobiotico.com/continguts/manualProbioticoterapia.pdf>

22. Manzano C, Estupiñan D, Poveda E. Efectos Clínicos de los Probióticos: Qué dice la evidencia. Revista chilena de nutrición. [revista en internet] 2012 marzo – abril. [acceso 2 de setiembre 2018]; 38(1). Disponible en: <https://scielo.conicyt.cl/pdf/rchnut/v39n1/art10.pdf>