

ARTÍCULO ORIGINAL

Eficacia de probióticos en el manejo de sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado. Revisión sistemática y metaanálisis

Efficacy of probiotic in the treatment of small intestinal bacterial overgrowth. Systematic review and meta-analysis

Sebastian Fernando Niño¹, Marco Santiesteban¹, Gloria Muñoz Valencia²

¹ Instituto gastroclínico, Medellín, Colombia.

² Zacpharma, Medellín, Colombia.

Recibido: 28/02/2024

Aprobado: 10/09/2024

En línea: 30/9/2024

Contribución de los autores

SFN, MS, GMV: idea de investigación, SFN: desarrollo metodológico, SFN, MS, GMV: búsqueda y extracción de información, SFN: análisis estadísticos, SFN, MS, GMV: conclusiones, SFN, MS, GMV: revisión de escrito y correcciones.

Conflicto de intereses

Gloria Muñoz declara un conflicto de interés debido a su empleo en Zacpharma. Declaramos que dicho conflicto no tuvo injerencia en el desarrollo del estudio o sus resultados.

Financiamiento

Los autores declaran que este estudio fue desarrollado con recursos propios y no incluyen fuentes externas para su financiación.

Citar como

Niño SF, Santiesteban M, Muñoz Valencia G. Eficacia de probióticos en el manejo de sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado. Revisión sistemática y metaanálisis. Rev Gastroenterol Peru. 2024;44(3):245-51. doi: 10.47892/rgp.2024.443.1692

Correspondencia:

Sebastian Fernando Niño
Coordinador programa de gastroenterología, Universidad CES,
Cl 10A #22 - 04, El Poblado, Medellín,
Colombia
Teléfono: +573003061592
E-mail: sfnesp@gmail.com

RESUMEN

Introducción: El manejo de sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado incluye antibióticos de acción intraluminal. Diferentes estudios han explorado el papel de los probióticos en el manejo del sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado, sin embargo, no se ha establecido con certeza la utilidad de esta terapia. **Objetivo:** Evaluar la eficacia de probióticos en el manejo del sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado. **Materiales y métodos:** Realizamos búsquedas sistemáticas utilizando términos relevantes (MESH y no MESH) en las bases de datos CENTRAL, MEDLINE, EMBASE, LILACS, actas de congresos, Plataforma de registros internacionales de ensayos clínicos (ICTRP) y ClinicalTrials.gov en inglés o español hasta enero de 2023 que evaluaran la efectividad de probióticos en el manejo de sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado. Incluimos ensayos controlados de probióticos vs. placebo y probióticos vs. antibióticos, para el control de síntomas y normalización de prueba de hidrogeno expirado en pacientes adultos con sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado. Dos autores evaluaron y extrajeron los datos de forma independiente. Se recopiló información sobre métodos, participantes, intervenciones y resolución de SIBO por test de hidrogeno expirado, o control de síntomas. Cuando fue apropiado se calcularon las razones de riesgos (OR) con intervalos de confianza (IC) del 95%. La calidad de los estudios se evaluó mediante la herramienta Cochrane de evaluación del riesgo de sesgo. **Resultados:** Se encontraron un total de 18 ensayos clínicos; uno de casos y controles, dos ensayos cruzados, y un ensayo clínico de un solo brazo. En total de 14 ensayos clínicos con grupo control de los cuales 9 fueron aleatorizados los cuales recopilan información de 496 pacientes tratados con probióticos y 480 controles. De estos, 6 ensayos clínicos compararon probióticos (n=122) contra placebo (n=104), debido a la falta de uniformidad en los reportes del desenlace, solo fue posible incluir en el metaanálisis tres estudios encontrando efecto a favor de probióticos en cuanto a la resolución de SIBO por test de hidrogeno expirado (OR=0,3, IC95%, 0,3-1,0). Los estudios presentaron elevada heterogeneidad y riesgo alto de sesgos. **Conclusiones:** Empleando la metodología GRADE, encontramos evidencia clínica baja a favor del empleo de probióticos en comparación con placebo para la resolución de SIBO.

Palabras clave: Síndrome del asa ciega; Probióticos; Síndrome del Colon Irritable; Resultado del tratamiento (fuente: DeCS Bireme).

ABSTRACT

Introduction: Conventional management of small intestinal bacterial overgrowth (SIBO) involves intraluminal-action antibiotics. Controversially, probiotics are used to optimize outcomes, but this therapeutic intervention is understudied. **Objective:** To evaluate the efficacy of probiotics in the treatment of small intestinal bacterial overgrowth. **Materials and methods:** A search was conducted using relevant terms guided by a documentalist in CENTRAL, MEDLINE, and EMBASE, LILACS, conference proceedings, the International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP), and ClinicalTrials.gov, in English or Spanish, up to January 2023. The search aimed to identify studies evaluating the effectiveness of probiotics in small intestinal bacterial overgrowth. Controlled trials of probiotics compared to placebo or other interventions (antibiotics) for symptom control and normalization of hydrogen breath test in adult patients with small intestinal bacterial overgrowth were included. Two authors independently assessed and extracted data. Information on methods, participants, interventions, and outcomes (resolution of SIBO by hydrogen breath test, symptom control) was collected. When appropriate, risk ratios (OR) with 95% confidence intervals (CI) were calculated. Study quality was evaluated using the Cochrane Risk of Bias Assessment Tool. **Results:** A total of 18 clinical trials were found, including one case-control study, two crossover trials, and one single-arm clinical trial. Out of these, 14 clinical trials had a control group, of which 9 were randomized, collecting information from 496 patients treated with probiotics and 480 controls. Among them, 6 clinical trials compared probiotics (n=122) against placebo (n=104). Due to lack of uniformity in outcome reporting, only 3 of these studies were included in the meta-analysis, revealing a favorable effect of probiotics in resolving SIBO by hydrogen breath test (OR=0.3, 95% CI, 0.3-1.0). The studies showed high heterogeneity and a high risk of bias. **Conclusions:** Using the GRADE methodology, we found low-quality clinical evidence in favor of using probiotics compared to placebo for the resolution of SIBO.

Keywords: Blind loop syndrome; Probiotics; Irritable bowel syndrome; Treatment outcome (source: MeSH NLM).

INTRODUCCIÓN

El tracto digestivo tiene la mayor población de bacterias del cuerpo humano, siendo esto predominante en el colon, el cual contiene cerca de 38 billones. Las concentraciones bacterianas aumentan progresivamente a lo largo del intestino, siendo relativamente bajas en duodeno en comparación con las regiones más distales del tracto digestivo ⁽¹⁾.

El sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado (SIBO) es una afección en la que el yeyuno e íleon se colonizan por un exceso de bacterias ⁽²⁾. Los factores de riesgo incluyen terapia con inhibidores de bomba de protones, gastroparesia, alteraciones en la motilidad gastrointestinal, terapia con opiáceos, bypass gástrico, cirrosis entre otras ⁽³⁾.

Los síntomas incluyen dolor abdominal, eructos, hinchazón, diarrea, distensión, flatulencia e intolerancia alimentaria que se superponen y varían en frecuencia, duración y gravedad ⁽⁴⁾. De acuerdo con la definición propuesta por la OMS, y en acuerdo con la ISAAP (Internacional Scientific Association for Probiotics and Prebiotics), el término probióticos es un conjunto de microorganismos vivos que cuando se administran en las cantidades adecuadas, confieren un beneficio a la salud del hospedador.

Se cree que los probióticos tienen efectos beneficiosos en la microbiota intestinal. Se han propuesto probióticos como una alternativa terapéutica al manejo del SIBO sin embargo esta alternativa terapéutica ha sido poco estudiada, por lo que esta revisión sistemática busca evaluar la eficacia de los probióticos en el manejo del síndrome de sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado o SIBO.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó una revisión sistemática con el fin de responder la pregunta: ¿cuál es la efectividad del uso de probióticos en el manejo del síndrome de sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado?".

Para el desarrollo metodológico se siguieron las recomendaciones del manual Cochrane para la elaboración de revisiones sistemáticas de intervención y los criterios PRISMA.

Estrategia de búsqueda

La revisión sistemática se realizó hasta enero de 2023 revisando las bases de datos: CENTRAL, MEDLINE, EMBASE, LILACS; los tipos de estudios incluidos fueron: ensayos clínicos aleatorizados (ECA) que evaluaran la eficacia de probióticos en sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado, con periodo de publicación hasta enero 2023, en idioma inglés o español, los términos de búsqueda fueron: "Probiotics"[Mesh], "Probiotics", "Lactocaseibacillus casei"[Mesh], "Lactobacillus plantarum"[Mesh], "Lactobacillus"[Mesh], "Lactocaseibacillus rhamnosus"[Mesh], "Lactobacillus reuteri", "Lactobacillus plantarum", "Bifidobacterium"[Mesh], "Bifidobacterium bifidum"[Mesh], "Lactobacillus acidophilus"[Mesh], "Limosilactobacillus reuteri"[Mesh], "Streptococcus thermophilus"[Mesh], "Streptococcus thermophilus", "Bifidobacterium breve", "Bifidobacterium

lactis", "Bifidobacterium longum", "L.paracasei", "Blind Loop Syndrome"[Mesh], "bacterial overgrowth síndrome", "small intestine bacterial overgrowth".

Además, se realizó una búsqueda de literatura gris en Google Scholar, se evaluaron registros de clinical trials y se utilizó búsqueda adicional por bola de nieve.

Criterios de inclusión y exclusión

Se consideraron elegibles los estudios que cumplieron los siguientes criterios: ensayos clínicos aleatorizados; pacientes adultos con diagnóstico de SIBO, que evaluaron la efectividad de probióticos utilizando control por pruebas de aliento o resolución de síntomas. Se excluyeron los estudios con texto incompleto o información no disponible de los desenlaces.

Dos investigadores realizaron, independientemente, la selección de estudios en las búsquedas iniciales mediante la lectura de resúmenes; para luego verificar el cumplimiento de los criterios de inclusión a través de la lectura del texto completo.

Los desacuerdos respecto a la selección final se resolvieron mediante consenso de los investigadores.

Calidad metodológica y certeza de la evidencia

La calidad metodológica de los estudios seleccionados se evaluó con herramienta de riesgo de sesgo de Cochrane; la cual evalúa los dominios: generación de secuencia aleatoria (riesgo de selección), ocultamiento de la asignación (sesgo de selección), cegamiento de participantes y personal (sesgo de realización), cegamiento de la evaluación de resultados (sesgo de detección), datos de resultado incompletos (sesgo de desgate) e informe selectivo (sesgo de notificación).

El riesgo de sesgo de publicación se evaluó mediante gráficos de embudo (funnel plots).

La certeza en conjunto de la evidencia se evaluó por medio de la metodología GRADE.

Extracción de datos

La extracción de datos de los estudios incluidos se desarrolló por los mismos revisores encargados de la selección de publicaciones. Se obtuvo información de los estudios como autor/autores, año y lugar de publicación, tipo de estudio, características y número de participantes, tipo de probióticos utilizados, dosis, así como los datos sobre los desenlaces de efectividad.

Análisis estadístico

La información extraída de los estudios incluidos se presenta en tablas de resumen en forma de síntesis cualitativa de la evidencia. Para el metaanálisis; se estimó el efecto combinado (Odds ratio (OR)) para los desenlaces de efectividad (resolución de SIBO) con su respectivo intervalo de confianza (IC 95%). También se calcularon la reducción de riesgo absoluta y relativa de las intervenciones evaluadas frente a placebo.

El modelo estadístico para estimar el efecto combinado usando OR se seleccionó con base en el número de estudios incluidos y su heterogeneidad, la cual se comprobó durante el análisis con los estadísticos Chi cuadrado X^2 e I^2 , donde valores de heterogeneidad $>30\%$ medidos con I^2 , pero con valores $p > 0.05$ obtenidos con Chi cuadrado X^2 mostraron que las diferencias en el efecto se pueden explicar por casualidad. Teniendo en cuenta lo anterior, se realizó un modelo de efectos fijos para el metaanálisis y el valor Z para la prueba de significancia estadística con el fin de estimar la medida combinada del efecto.

En caso de alta heterogeneidad pese a realizar análisis de subgrupos, el rango de efectos se presentó por desenlace de acuerdo con el estimador reportado por cada estudio, junto con su intervalo de confianza del 95% (IC95%).

Los análisis estadísticos se realizaron en el software RevMan.

RESULTADOS

Estudios identificados y seleccionados

La búsqueda en las bases de datos arrojó 338 referencias en EMBASE, 115 en PUBMED, 9 en CENTRAL, y 9 en literatura gris; posteriormente, 440 fueron excluidos luego de revisar el título y el resumen. De las 31 referencias seleccionadas para revisión en texto completo, 13 fueron excluidas por las siguientes razones: 3 por no disponibilidad de texto completo; 1 por estar escritos en idiomas diferentes a inglés o español; se eliminaron 9 duplicados. Así, 18 estudios fueron finalmente incluidos en la revisión y en el análisis cuantitativo (Tabla 1). Los detalles del proceso

Tabla 1. Síntesis cualitativa de la evidencia. Detalles de los estudios incluidos en la revisión sistemática.

Estudio	Métodos	Participantes	Intervención	Detalles de intervención, dosis, duración, número de pacientes	Control, número de pacientes	Desenlaces	Resultado/conclusiones
Estudios que comparan probióticos vs terapia antibiótica							
Khalighi, 2014, Irán	Piloto, aleatorizado, doble ciego	Adultos, molestias abdominales y test de hidrógeno expirado positivo	Minociclina con probiótico lactol	15 días de terapia antibiótica con Minociclina, 100 mg dos veces al día y 15 días con probiótico lactol, por 6 meses, n=8	15 días de antibioticoterapia con Minociclina, 100 mg dos veces al día por 6 meses, n=7	Control con test de hidrógeno expirado y síntomas	93,3% mejoría en grupo probiótico y 66 % en el control
García-Colliot, 2019, México	Ensayo clínico abierto	Pacientes con sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado (SIBO) establecido por test de hidrógeno expirado y esclerosis sistémica	<i>Saccharomyces boulardii</i>	<i>S. Boulardii</i> - 200 mg dos veces al día por vía oral durante 7 días, n=14	Metronidazol- 500 mg dos veces al día por vía oral durante 7 días, n=13	Cuestionario de síntomas gastrointestinales (NIH-PROMIS GI), test de hidrógeno expirado	SIBO erradicado en 55% del grupo Metronidazol y <i>Saccharomyces boulardii</i> , 33% de <i>Saccharomyces boulardii</i> y 25% Metronidazol
A Attar, 1999, Francia	Ensayo clínico, cruzado	Diagnóstico de SIBO por test de hidrógeno expirado	<i>Saccharomyces boulardii</i>	Ensayo clínico cruzado, n=10	Norfloxacina (800 mg/día), Amoxicilina-clavulanico (1500 mg/día)	Test de hidrógeno	No se observaron cambios con <i>S. boulardii</i> .
Scarpellini, 2006, Italia	Ensayo clínico aleatorizado	Pacientes con SIBO e intestino irritable	<i>Bacillus clausii</i>	Probióticos tres veces al día por un mes, n=30	Metronidazol tres veces al día por una semana, n=30	Test de hidrógeno	Mejoría en 17/30, (56,6%) con Probióticos y 12/30 (40%) con metronidazol ($p < 0,001$)
Soifer, 2010, Argentina	Ensayo clínico aleatorizado	Pacientes con SIBO, por test de hidrógeno	<i>L. casei</i> , <i>L. plantarum</i> , <i>S. faecalis</i> , and <i>B. brevis</i>	Probióticos dos veces al día por 5 días, n=25	Metronidazol dos veces al día por 5 días, n=25	Mejoría de los síntomas	En el grupo de probióticos manifestaron mejoría clínica 20 (82%) mientras que en el grupo que recibió metronidazol lo hicieron 13 (52%)
Estudios que comparan probióticos vs manejo con Rifaximina							
Rosa Rosania, 2013, Italia	Ensayo clínico abierto	SIBO fue diagnosticado por la concordancia de las pruebas de aliento con lactulosa y glucosa.	<i>Lactobacillus casei</i>	Rifaximina 400 mg/día durante 7 días/mes seguido de <i>Lactobacillus casei</i> durante 7 días. n=20	Rifaximina seguida de fructooligosacáridos de cadena corta, n=20	Control de síntomas	tendencia de probióticos a ser más efectivos que prebióticos, la diferencia no fue significativa (83,3% vs 66,6%; $p = 0,57$)
Libera Fanigliulo, 2006, Italia	Ensayo clínico aleatorizado	Pacientes con SIBO e intestino irritable	<i>Bifidobacterium longum</i>	Rifaximina 400 mg/día durante 10 días, seguido de <i>Bifidobacterium longum</i> durante 6 días en semanas alternas, n=41	Rifaximina 400 mg/día durante 10 días, n=29	Mejoría de los síntomas por escala visual análoga	Los pacientes de intervención informaron una mejoría de los síntomas en comparación con los pacientes del grupo control ($p = 0,010$)
Estudios que comparan probióticos vs placebo							
Sufang Liang, 2016, China	Casos y controles	pacientes con cáncer gástrico y colorrectales, diagnóstico de SIBO por test de hidrógeno expirado	<i>Bifidobacterium</i>	Capsulas tres veces al día, n=200	Placebo, n=80	Control con test de hidrógeno expirado y síntomas (incidencia de SIBO)	La cápsula triple viable de <i>Bifidobacterium</i> fue eficaz para combatir el SIBO y se asoció con una mejora significativa en los síntomas relacionados con el cáncer gastrointestinal.

Continúa en la pág. 248...

Tabla 1. Síntesis cualitativa de la evidencia. Detalles de los estudios incluidos en la revisión sistemática (Viene de la pág. 247).

Estudio	Métodos	Participantes	Intervención	Detalles de intervención, dosis, duración, número de pacientes	Control, número de pacientes	Desenlaces	Resultado/conclusiones
Farinha Wagner, 2020, Brasil	Ensayo prospectivo, aleatorizado, doble ciego	Pacientes después de un bypass gástrico en Y de Roux	<i>Lactobacillus acidophilus</i> y <i>Bifidobacterium lactis</i>	5 mil millones de CFU/cepa) durante 90 días, n=39	Placebo, n=34	Control con test de hidrógeno expirado y síntomas por cuestionario GSRS, resultados en términos de mejoría, no indicaron reportes de test de hidrógeno post tratamiento.	La suplementación con <i>L. acidophilus</i> y <i>B. lactis</i> es eficaz para reducir la hinchazón, pero sin influir en el desarrollo de SIBO en el postoperatorio temprano.
Stotzer, 1996, Suiza	Doble ciego, cruzado	sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado de larga data	<i>Lactobacillus fermentum</i>	4 semanas, placebo o <i>Lactobacillus fermentum</i> , siguió un período de lavado de 4 semanas. Finalmente, los pacientes se cruzaron para recibir lactobacilos o placebo=14	Placebo, n=14	Control con test de hidrógeno expirado y síntomas, test de hidrógeno reportado como ppm.	El tratamiento con <i>Lactobacillus</i> no mostró diferencia significativa respecto al placebo
Shin Kwak, 2014, Corea	Ensayo clínico randomizado	Pacientes con enfermedad hepática crónica y SIBO	<i>Bifidobacterium bifidum</i> , <i>Bifidobacterium lactis</i> , <i>Bifidobacterium longum</i> , <i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Lactobacillus rhamnosus</i> , <i>Streptococcus thermophilus</i>	dos veces al día durante 4 semanas, n=21	Placebo, n=18	Disminución de SIBO por test de hidrógeno después de 4 semanas de tratamiento	Mejor resolución de SIBO en el grupo de probióticos en comparación del grupo de placebo (24 vs. 0%, p <0,05).
Gaón, 2002, Argentina	Ensayo clínico abierto	Diagnóstico de SIBO por test de hidrógeno expirado y diarrea	<i>Lactobacillus casei</i> , <i>L. acidophilus</i>	Dos veces al día durante 3 semanas, n=12	Placebo, n=10	frecuencia de deposición, test de hidrógeno	Disminución significativa en la concentración de H2 a los 7 días en el grupo de probióticos a los 15 días (p < 0,005) y a los 21 días (p < 0,0001)
Gavitt A, 2009, USA	Ensayo clínico aleatorizado	Bypass gástrico Y de Roux y test de H. positivo	<i>Lactobacillus</i>	Tratamiento con probióticos 4 veces al día por 6 meses, n=19	Placebo, n=19	Test de hidrógeno reportado como media de mejoría en los niveles en ppm	Los probióticos mejoraron el crecimiento excesivo de bacterias, la disponibilidad de vitamina B12 y la pérdida de peso
Shin Kwak, 2014, Corea	Ensayo clínico randomizado	Pacientes con enfermedad hepática crónica y SIBO	<i>Bifidobacterium bifidum</i> , <i>Bifidobacterium lactis</i> , <i>Bifidobacterium longum</i> , <i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Lactobacillus rhamnosus</i> , <i>Streptococcus thermophilus</i>	dos veces al día durante 4 semanas, n=21	Placebo, n=18	Disminución de SIBO por test de hidrógeno después de 4 semanas de tratamiento	Mejor resolución de SIBO en el grupo de probióticos en comparación del grupo de placebo (24 vs. 0%, p <0,05).
Otros tipos de intervención vs probióticos							
Leventogiannis, 2018, Grecia	Ensayo clínico abierto	Adultos con síndrome de intestino irritable, SIBO se definió por cultivo cuantitativo de la tercera parte del duodeno	<i>Saccharomyces boulardii</i> , <i>Bifidobacterium lactis</i> , <i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Lactobacillus plantarum</i>	Una dosis cada 12 horas por 30 días, n=5	Pacientes con SII, sin SIBO, recibieron misma intervención, n=21	disminución ≥ 50 % del SII-SSS, cuestionario modificado del Sistema de puntuación de gravedad del SII (SII-SSS)	Mejoría del 71,3% en SII y SIBO en comparación con el 10,6% sin SIBO p < 0,017
Hao Y, 2022, China	Ensayo clínico	Pacientes en estado de gestación con hipotiroidismo y SIBO	Prebióticos con probióticos: <i>Bifidobacterium infantis</i> , <i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Enterococcus faecalis</i> y <i>Bacillus cereus</i>	tratamiento 1,5 g tres veces al día por 21 días Paciente embarazadas con hipotiroidismo y SIBO, n=231	tratamiento 1,5 g tres veces al día por 21 días Paciente embarazadas sin hipotiroidismo y SIBO, n=231	Control con test de hidrógeno expirado y síntomas	Tras 21 días de probióticos combinados con prebióticos, la incidencia de positividad de metano puro en la prueba de aliento se redujo significativamente
Gabrielli M, 2009, Italia	Ensayo clínico de un brazo	Diagnóstico de SIBO por test de hidrógeno expirado y diarrea	<i>Bacillus clausii</i>	Tratamiento con probióticos por un mes	No grupo control	Test de hidrógeno, no grupo control	la tasa de normalización del test de hidrógeno fue del 47% (19/40).
Lasa JS, 2019, Argentina	Ensayo clínico aleatorizado	Síndrome de intestino irritable y SIBO pos test de hidrógeno expirado	<i>S. boulardii</i>	<i>S. boulardii</i> 250 mg dos veces al día más consejos dietéticos, n=27	Consejos dietéticos, n=21	Severidad de síntomas por IBS-SSS, test de hidrógeno	Disminución de la excreción de hidrógeno fue mayor en el grupo de probióticos, 41% versus 29%
Z F Ma, 2019, Malaysia	Ensayo clínico	Victimas de inundación, síndrome de intestino irritable, SIBO por test de hidrógeno y metano	<i>B. infantis</i> M63	Una dosis diaria por tres meses, n= 4	Recomendaciones de higiene y dieta, n= 2	Severidad de síntomas por IBS-SSS, calidad de vida SF-36, test de hidrógeno, estrés psicológico	<i>B. infantis</i> M-63 probablemente sea eficaz para mejorar la salud mental de las víctimas que desarrollaron SII después de las inundaciones

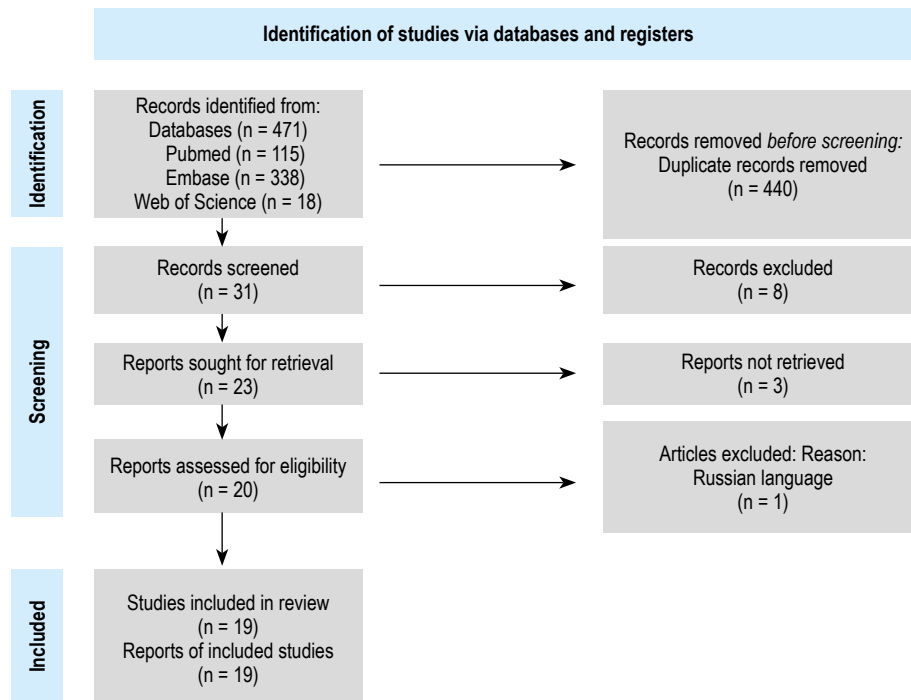


Figura 1. Detalles del proceso de selección de los estudios, diagrama PRISMA.

de selección de los estudios se presentan en el diagrama PRISMA (Figura 1).

Estudios de terapia con antibióticos sistémicos y probióticos

Un total de 5 estudios compararon tratamientos antibióticos diferentes a Rifaximina, (Metronidazol ^(5,6), Norfloxacin, Amoxicilina Clavulanato ⁽⁷⁾, Minociclina ⁽⁸⁾), Los estudios incluidos en la revisión demostraron elevada heterogeneidad en las intervenciones, grupo control y desenlaces. Se incluyeron en total 85 pacientes en el grupo de tratamiento antibiótico y 87 pacientes en el grupo de intervención con probióticos. se reportó mejoría en

los grupos de intervención con probióticos en 4 de los 5 estudios, sin embargo, dada la elevada heterogeneidad en las intervenciones no fue posible la realización de metaanálisis.

Estudios de terapia con Rifaximina y probióticos

Dos estudios incluyeron Rifaximina en las intervenciones, uno comparo Rifaximina (n=20) y probióticos (*Lactobacillus casei*) con Rifaximina y prebióticos(n=20) ⁽⁹⁾, el otro comparo Rifaximina y *Bifidobacterium longum* (n=41) con el manejo de Rifaximina sola (n=29) ⁽¹⁰⁾, en ambos estudios se reportó mejoría en los desenlaces en el grupo de intervención que incluyo probióticos.

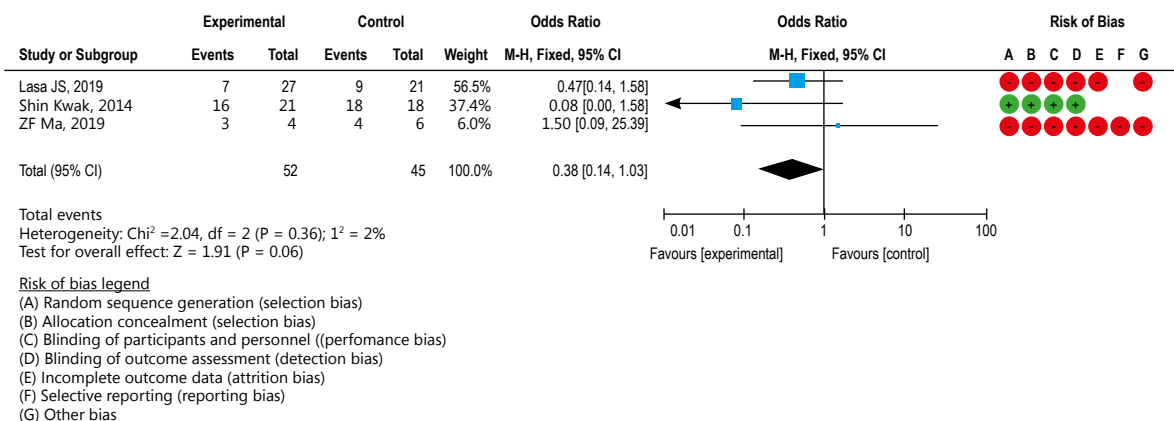


Figura 2. Forest plot. Probióticos vs placebo, resolución por test de aliento.

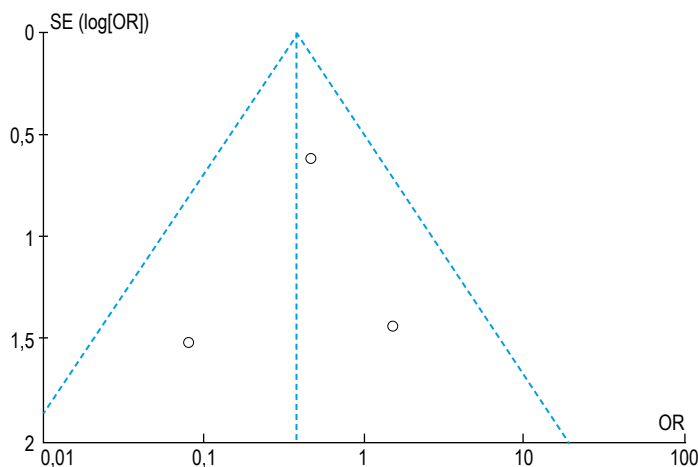


Figura 3. Evaluación de sesgo de publicación. Funnel plot.

Estudios de comparación de probióticos con placebo

Un total de 6 estudios compararon la efectividad de probióticos vs placebo para la resolución de SIBO, de estos tres estudios no definieron parámetros de resolución de SIBO por test de hidrogeno por lo cual solo fue posible incluir en el metaanálisis tres estudios (11-13), los detalles del metaanálisis así como el riesgo de sesgo de los estudios incluidos se ilustra en la Figura 2.

La mayoría de los estudios incluidos en el análisis cualitativo de la evidencia mostraron un riesgo elevado de sesgo y elevada heterogeneidad. Dado que solo se pudieron incluir 3 estudios no fue posible realizar análisis de subgrupos para controlar la heterogeneidad en los estudios.

La evaluación de sesgo de publicación se ilustra en la Figura 3.

Evaluación de la certeza de la evidencia

Empleando la metodología GRADE, encontramos evidencia clínica baja a favor del empleo de probióticos en comparación con placebo para la resolución de SIBO. Consulte la Tabla 2 para más detalles.

DISCUSIÓN

Este estudio recoge la evidencia disponible de la eficacia de probióticos en el manejo de sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado SIBO. Tiene como fortaleza se uno de los pocos estudios con información disponible acerca de una terapia ampliamente difundida en una condición de importancia emergente como el SIBO.

Los estudios incluidos en la revisión mostraron elevada heterogeneidad en el tipo de pacientes, intervenciones (*Saccharomyces boulardii*, *Bifidobacterium lactis*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus plantarum*, *Bifidobacterium infantil*, *Enterococcus faecalis*, *Bacillus cereus*, *Lactobacillus fermentum*, *Lactobacillus casei*, *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium lactis*, *Bifidobacterium longum*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Streptococcus thermophilus*), esquemas de administración (una, dos o tres veces al día por 7, 14, 21, 30, 180 días), comparador y desenlaces.

Dicha heterogeneidad solo permitió la realización de metaanálisis con 3 de los 18 estudios incluidos en la síntesis cualitativa de la evidencia. Dicho metaanálisis encontró una tendencia a favor del empleo de probióticos en SIBO,

Tabla 2. Evaluación de certeza en la evidencia disponible.

Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Evaluación de certeza				Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
			Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Probiotics	Placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
SIBO Resolution (evaluado con: breath test)												
3	ensayos aleatorios	muy serio ^a	no es serio	no es serio	Serio ^b	todos los posibles factores de confusión residuales podrían reducir el efecto demostrado	26/52 (50.0%)	31/45 (68.9%)	OR 0.38 (0,14 a 1,03)	232 menos por 1000 (de 452 menos a 6 más)	⊕⊕○○	Baja ^{a,b}

CI: Intervalo de confianza. OR: Razón de momios. ^a Se identificó un alto riesgo de sesgos en dos de los tres ensayos clínicos incluidos en el metaanálisis. ^b Se observó una notable variabilidad en los intervalos de confianza de los estudios incluidos.

siendo la certeza de la evidencia baja por la metodología GRADE.

Pese a la elevada heterogeneidad de los estudios, y el elevado riesgo de sesgo, la mayoría (15/18) reportaron algún grado de beneficio clínico con el empleo de probióticos en pacientes con sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado.

Dichos hallazgos son consistentes con un metaanálisis previo del año 2017⁽¹⁴⁾ el cual exploró el papel de los probióticos en sobrecrecimiento bacteriano.

La guía ACG para manejo del sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado aborda el papel terapéutico de los probióticos en esta condición⁽¹⁵⁾. Parte de las limitaciones expuestas en esta guía han sido lo ilustrado en nuestro estudio como la calidad metodológica de la literatura disponible. En esta guía destacan la publicación realizada por Satish SC Rao⁽¹⁶⁾, un estudio de carácter observacional de población heterogénea y no clasificable por criterios de Roma, evaluaron el papel de probióticos encontrando asociación estadística con desarrollo de SIBO en especial en pacientes con compromiso cerebral por acidosis láctica, consideramos que dicho estudio plantea hipótesis interesantes que ameritan ser demostradas con estudios controlados prospectivos, pero que no establece ningún vínculo de causalidad.

Como limitaciones a esta revisión se encuentran deficiencias serias en los criterios diagnósticos de SIBO, ya que las pruebas de diagnóstico disponible presentan un rendimiento limitado, así como elevada probabilidad de falsos positivos y falsos negativos⁽¹⁷⁾.

Es necesario optimizar el desarrollo de pruebas diagnósticas con alto desempeño en SIBO, y desarrollar ensayos clínicos con alta calidad metodológica para darle solides a los resultados de esta revisión sistemática.

En conclusión, los probióticos pueden ser alternativa terapéutica válida para su empleo en SIBO, sin embargo, la evidencia clínica disponible presenta elevada variabilidad y riesgo de sesgos. Se necesitan estudios clínicos con una adecuada calidad metodológica para dar mayor soporte a la evidencia clínica disponible.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Sender R, Fuchs S, Milo R. Revised Estimates for the Number of Human and Bacteria Cells in the Body. *PLoS Biol.* 2016;14(8):e1002533. doi: 10.1371/journal.pbio.1002533.
- Bushyhead D, Quigley EM. Small Intestinal Bacterial Overgrowth. *Gastroenterol Clin North Am.* 2021;50(2):463-74. doi: 10.1016/j.gtc.2021.02.008.
- Ahmed JF, Padam P, Ruban A. Aetiology, diagnosis and management of small intestinal bacterial overgrowth. *Frontline Gastroenterol.* 2023;14(2):149-54. doi: 10.1136/flgastro-2022-102163.
- Bures J, Cyrany J, Kohoutova D, Förstl M, Rejchrt S, Kvetina J, et al. Small intestinal bacterial overgrowth syndrome. *World J Gastroenterol.* 2010;16(24):2978-90. doi: 10.3748/wjg.v16.i24.2978.
- García-Collinot G, Madrigal-Santillán EO, Martínez-Bencomo MA, Carranza-Muleiro RA, Jara LJ, Vera-Lastra O, et al. Effectiveness of *Saccharomyces boulardii* and Metronidazole for Small Intestinal Bacterial Overgrowth in Systemic Sclerosis. *Dig Dis Sci.* 2020;65(4):1134-43. doi: 10.1007/s10620-019-05830-0.
- Scarpellini E, Lauritano EC, Lupasen A, Novi M, Gabrielli M, Nucera G, et al. *Bacillus clausii* treatment of small intestinal bacterial overgrowth in patients with irritable bowel syndrome. *Dig Liver Dis.* 2006;38 Suppl 1:S32.
- Attar A, Flourié B, Rambaud JC, Franchisseur C, Ruzniewski P, Bouhnik Y. Antibiotic efficacy in small intestinal bacterial overgrowth-related chronic diarrhea: a crossover, randomized trial. *Gastroenterology.* 1999;117(4):794-7. doi: 10.1016/S0016-5085(99)70336-7.
- Khalighi AR, Khalighi MR, Behdani R, Jamali J, Khosravi A, Kouhestani Sh, et al. Evaluating the efficacy of probiotic on treatment in patients with small intestinal bacterial overgrowth (SIBO) - A pilot study. *Indian J Med Res.* 2014;140(5):604-8.
- Rosania R, Giorgio F, Principi M, Amoroso A, Monno R, Di Leo A, et al. Effect of probiotic or prebiotic supplementation on antibiotic therapy in the small intestinal bacterial overgrowth: A comparative evaluation. *Curr Clin Pharmacol.* 2013;8(2):169-72. doi: 10.2174/15748847113089990048.
- Fanigliulo L, Comparato G, Aragona G, Cavallaro L, Iori V, Maino M, et al. Role of gut microflora and probiotic effects in the irritable bowel syndrome. *Acta Biomed Ateneo Parm.* 2006;77(2):85-9.
- Bustos Fernández LM, Man F, Lasa JS. Impact of *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 on bacterial overgrowth and composition of intestinal microbiota in IBS-D patients: results of a randomized pilot study. *Dig Dis.* 2023;41(5):798-809. doi: 10.1159/000528954.
- Kwak DS, Jun DW, Seo JG, Chung WS, Park SE, Lee KN, et al. Short-term probiotic therapy alleviates small intestinal bacterial overgrowth, but does not improve intestinal permeability in chronic liver disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2014;26(12):1353-9. doi: 10.1097/MEG.0000000000000214.
- Ma ZF, Yusof N, Hamid N, Lawenko RM, Mohammad WMZW, Liong MT, et al. *Bifidobacterium infantis* M-63 improves mental health in victims with irritable bowel syndrome developed after a major flood disaster. *Benef Microbes.* 2019;10(2):111-20. doi: 10.3920/BM2018.0008
- Zhong C, Qu C, Wang B, Liang S, Zeng B. Probiotics for Preventing and Treating Small Intestinal Bacterial Overgrowth: A Meta-Analysis and Systematic Review of Current Evidence. *J Clin Gastroenterol.* 2017;51(4):300-11. doi: 10.1097/MCG.0000000000000814.
- Pimentel M, Saad RJ, Long MD, Rao SSC. ACG Clinical Guideline: Small Intestinal Bacterial Overgrowth. *Am J Gastroenterol.* 2020;115(2):165-78. doi: 10.14309/ajg.0000000000000501.
- Rao SSC, Rehman A, Yu S, Andino NM de. Brain fogginess, gas and bloating: a link between SIBO, probiotics and metabolic acidosis. *Clin Transl Gastroenterol.* 2018;9(6):162. doi: 10.1038/s41424-018-0030-7.
- Khoshini R, Dai SC, Lezcano S, Pimentel M. A systematic review of diagnostic tests for small intestinal bacterial overgrowth. *Dig Dis Sci.* 2008;53(6):1443-54. doi: 10.1007/s10620-007-0065-1.