



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN**

**HOSPITAL INFANTIL PRIVADO STAR MÉDICA**

**“USO DE PROBIÓTICOS EN PACIENTES CON DIARREA ASOCIADA AL USO DE  
ANTIBIÓTICOS CON DIAGNÓSTICO DE NEUMONÍA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD”**

**PRESENTA:  
DRA. MÓNICA ARACELI MARTÍNEZ LÓPEZ**

**TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO DE:  
ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA**

**TUTOR:  
DR. DANIEL MONTAÑO RÍOS**

**CIUDAD UNIVERSITARIA, CDMX AGOSTO 2023**





Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

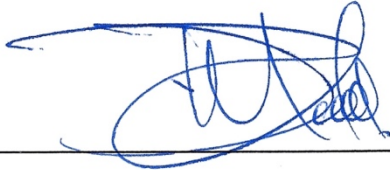
**TÍTULO DEL PROYECTO**

“USO DE PROBIÓTICOS EN PACIENTES CON DIARREA ASOCIADA AL USO DE ANTIBIÓTICOS CON DIAGNÓSTICO DE NEUMONÍA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD”

**AUTORES**

**DR. DANIEL MONTAÑO RIOS**

INVESTIGADOR PRINCIPAL. GASTROPEDIATRA. TUTOR DE TESIS.



Firma: \_\_\_\_\_

**DRA. MÓNICA ARACELI MARTÍNEZ LÓPEZ**

RESIDENTE DE LA ESPECIALIDAD DE PEDIATRÍA. TESISISTA



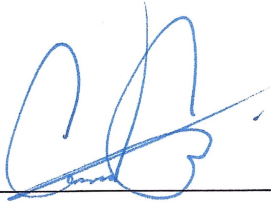
Firma: \_\_\_\_\_



**AUTORIZACIONES**

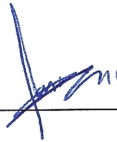
**DR. ARMANDO ANAYA CORONA  
DIRECTOR MÉDICO DEL HOSPITAL STAR MÉDICA INFANTIL PRIVADO**

Firma: \_\_\_\_\_



**DRA. MARISOL FONSECA FLORES  
JEFA DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN DEL HOSPITAL STAR MÉDICA INFANTIL PRIVADO**

Firma: \_\_\_\_\_



**DR. DANIEL MONTAÑO RIOS  
TUTOR DE TESIS**

Firma: \_\_\_\_\_



## **AGRADECIMIENTOS**

A Dios por darme la vida y siempre acompañarme en mi camino, por darme serenidad en los momentos difíciles.

A mi abuela Nila por haber sido siempre mi mayor ejemplo de lucha, por cuidar siempre cada paso que doy desde el cielo.

A mis padres por esforzarse por siempre darme lo mejor, por ser un gran ejemplo de amor incondicional, de sacrificio, por no dejarme sola ni un segundo, papá gracias por ser el más valiente cuando las cosas no van bien y enseñarme que por más difícil que sea la situación si luchas se puede salir adelante, mamá gracias por siempre preocuparte por que tenga que comer y ropa limpia que vestir, gracias a los dos, sin ustedes, sin su amor, sin su apoyo no sería lo que soy ahora.

A cada uno de los familiares y amigos que siempre estuvieron diciéndome “si puedes”, gracias por confiar en mi.

A todos mis profesores que fueron espejo y motivación para formarme como profesionalista.

A mis compañeros con los que he compartido estos años de risas, llanto, desesperación, de ansiedad, enojo, frustración pero de muchas ganas de llegar a la meta: Areli, Thanya, Brenda, Sideny, Paloma, Carlos, Alex, Anna, Ichel, Paula, Ligia, Ariadna, gracias por ser una familia estos tres años.

Al doctor Montaña por su tiempo, paciencia y apoyo en este trabajo.

¡Gracias!

## ÍNDICE

<b>INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>4</b>
<b>RESUMEN</b> .....	<b>4</b>
<b>ANTECEDENTES</b> .....	<b>5</b>
<b>PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b> .....	<b>9</b>
<b>JUSTIFICACIÓN</b> .....	<b>9</b>
<b>OBJETIVO GENERAL</b> .....	<b>9</b>
<b>METODOLOGÍA</b> .....	<b>9</b>
<b>DISEÑO DE ESTUDIO</b> .....	<b>9</b>
<b>POBLACIÓN</b> .....	<b>9</b>
<b>TAMAÑO DE LA MUESTRA</b> .....	<b>10</b>
<b>CRITERIOS DE INCLUSIÓN</b> .....	<b>10</b>
<b>CRITERIOS DE EXCLUSIÓN</b> .....	<b>10</b>
<b>CRITERIOS DE ELIMINACIÓN</b> .....	<b>10</b>
<b>DEFINICIÓN DE VARIABLES</b> .....	<b>10</b>
<b>PROCEDIMIENTO</b> .....	<b>11</b>
<b>ANÁLISIS ESTADÍSTICO</b> .....	<b>11</b>
<b>RESULTADOS</b> .....	<b>11</b>
<b>DISCUSIÓN</b> .....	<b>16</b>
<b>CONCLUSIÓN</b> .....	<b>16</b>
<b>REFERENCIAS</b> .....	<b>17</b>

# INTRODUCCIÓN

## RESUMEN

Las enfermedades diarreicas han sido un importante problema de salud a lo largo de la historia de la humanidad. Antes del advenimiento de la medicina moderna, la diarrea severa a menudo era fatal y los brotes de enfermedades se propagaban rápidamente, afectando a grandes poblaciones. En la actualidad, a pesar del éxito de intervenciones como la terapia de rehidratación oral e intravenosa, las enfermedades diarreicas siguen siendo una causa importante de mortalidad y morbilidad en todo el mundo, especialmente en niños y adultos mayores. En todo el mundo, más de 500 000 niños menores de 5 años murieron a causa de enfermedades diarreicas en 2017. Las causas subyacentes de la diarrea en los niños son numerosas y varían según la edad y la ubicación geográfica, entre otros factores. <sup>(1)</sup>

Independientemente de la etiología, la evaluación y el tratamiento de un lactante o un niño con diarrea requieren una comprensión de la fisiología del transporte de líquidos y electrolitos en el tracto gastrointestinal. Este tema se centra en la fisiopatología de la absorción y secreción de líquidos en la diarrea y una clasificación de la diarrea relevante para las evaluaciones diagnósticas.

Diarrea: la diarrea se puede definir usando una o ambas de las siguientes medidas:

La diarrea se define típicamente por la frecuencia y consistencia de las heces. Una definición común es la evacuación de tres o más heces blandas o líquidas por día, o una evacuación más frecuente de lo normal para el individuo.<sup>(2)</sup> El gráfico de heces de Bristol se puede utilizar para codificar la consistencia de las heces. Las heces diarreicas normalmente corresponden a los tipos 6 y 7 en la tabla de heces de Bristol. <sup>(3)</sup>

Peso o volumen de las heces: en entornos hospitalarios donde se puede medir el volumen de las heces, la diarrea se define como un volumen de heces de más de 20 gramos/kg/día en bebés y niños pequeños (<10 kg) o más de 250 gramos/día en niños mayores o adolescentes.

Más de 400 especies de bacterias habitan en el intestino humano y un equilibrio de estos microorganismos es importante para la función gastrointestinal normal <sup>(4)</sup>. El tratamiento con antibióticos puede alterar la resistencia a la colonización de la flora gastrointestinal, dando como resultado una variedad de síntomas, en particular, diarrea. En particular, los antibióticos como las aminopenicilinas, las cefalosporinas y la clindamicina que actúan sobre los microorganismos anaerobios se asocian con mayor frecuencia con la diarrea. <sup>(5;6;7)</sup> Además de evacuaciones intestinales acuosas frecuentes, urgencia y dolor abdominal tipo cólico, la diarrea asociada a antibióticos (DAA) se asocia con microflora intestinal alterada, de la mucosa y metabolismo de vitaminas y minerales <sup>(8)</sup>. Si es grave, la DAA puede dar lugar a trastornos electrolíticos, disminución del volumen, colitis pseudomembranosa, megacolon tóxico y, en raras ocasiones, la muerte <sup>(9)</sup>.

Los informes en la población general indican que la incidencia de la DAA varía del 5% al 62% y ocurre en cualquier momento desde el inicio del tratamiento hasta dos meses después del final del tratamiento <sup>(10)</sup>. Se ha informado que la incidencia de diarrea en niños que reciben antibióticos de amplio espectro oscila entre el 11% y el 40%. El crecimiento excesivo de muchos enteropatógenos se ha asociado con la diarrea inducida por antibióticos. El sobrecrecimiento de *Clostridium difficile* (*C. difficile*) es el agente bacteriano más asociado con la DAA <sup>(10)</sup>. La diarrea por *C. difficile* se asocia con los eventos adversos más graves y ocurre con mayor frecuencia en adultos mayores, inmunocomprometidos y hospitalizados, pero también ocurre en niños <sup>(10)</sup>.

## ANTECEDENTES

Hace más de un siglo, Elie Metchnikoff (un científico ruso, premio Nobel, y profesor en el Instituto Pasteur en París) postuló que las bacterias ácido lácticas (BAL) eran beneficiosas para la salud, y capaces de promover la longevidad. Metchnikoff sugirió que la “autointoxicación intestinal” y el envejecimiento resultante podrían suprimirse modificando la microbiota intestinal y reemplazando los microbios proteolíticos — que producen sustancias tóxicas como fenoles, indoles, y amoníaco derivados de la digestión proteica — por microbios útiles. Diseñó una dieta con leche fermentada con una bacteria a la que bautizó “Bacilo búlgaro.”

Este concepto siguió evolucionando. Frecuentemente, los trastornos del tracto intestinal eran tratados con bacteria no patogénicas viables para modificar o sustituir la microbiota intestinal. En 1917, antes de que Alexander Fleming descubriera la penicilina, el científico alemán Alfred Nissle aisló una cepa no patogénica de *Escherichia coli* a partir de las heces de un soldado de la Primera Guerra Mundial que no presentó enterocolitis durante un brote severo de shigelosis. Esa cepa resultó ser *Escherichia coli* cepa Nissle 1917, y constituye uno de los pocos ejemplos de un probiótico que no es BAL. <sup>(11)</sup>

Henry Tissier (del Instituto Pasteur) aisló un *Bifidobacterium* de un lactante alimentado a pecho con el objetivo de administrárselo a lactantes que padecieran diarrea. Su hipótesis era que ese germen desplazaría a las bacterias proteolíticas que provocarían diarrea. En Japón, el Dr. Minoru Shirota aisló la cepa Shirota de *Lactobacillus casei* para enfrentar los brotes de diarrea. Hay un producto probiótico con esta cepa que se comercializa desde 1935. <sup>(11,12)</sup>

### **Géneros, especies y cepas utilizados como probióticos**

Las cepas de probióticos se identifican según su género, especie, subespecie (si corresponde) y una designación alfanumérica que identifique una determinada cepa. En la comunidad científica, hay un acuerdo en cuanto a la nomenclatura aplicable a los microorganismos—por ejemplo, *Lactobacillus casei* DN-114 001 o *Lactobacillus rhamnosus* GG. La comunidad científica no controla los nombres comerciales. Según las pautas de la OMS/FAO, los fabricantes de probióticos deben registrar sus cepas con un depositario internacional, quien le otorga una designación adicional a las cepas. <sup>(11)</sup>

En el caso de los probióticos es importante usar las designaciones de las cepas, ya que el enfoque más robusto sobre la evidencia de los probióticos es poder atribuirle beneficios a determinadas cepas o combinaciones de cepas de probióticos a una dosis eficaz. <sup>(11)</sup>

Un concepto que surge del campo de los probióticos es reconocer que es probable que algunos mecanismos de la actividad probiótica sean compartidos entre las diferentes cepas, especies, o incluso géneros. Muchos probióticos pueden funcionar de manera similar con respecto a su capacidad de promover la resistencia a la colonización, regular el tránsito intestinal, o normalizar la microbiota alterada.



## Microbiota colonizante

Las funciones tanto de probióticos como de prebióticos están entrelazadas con los microbios que colonizan al ser humano. Los prebióticos sirven como fuente de alimento para los miembros beneficiosos de la comunidad de gérmenes comensales, promoviendo así la salud. La interacción entre los probióticos y las células anfitrionas, o los probióticos y los microbios residentes, ofrece un medio clave para influir en la salud del huésped.

El intestino contiene gran cantidad de gérmenes, localizados fundamentalmente en el colon, y comprenden cientos de especies. Las estimaciones sugieren que hay más de 40 trillones de células bacterianas alojadas en el colon de un ser humano adulto (incluyendo una pequeña proporción de arqueas - menos de 1%). También se encuentran hongos y protistas, que contribuyen poco en términos del número de las células, mientras que los virus/fagos pueden exceder en número a las células bacterianas. En conjunto, los microbios del intestino agregan en promedio 600.000 genes a cada ser humano.

A nivel de las especies y cepas, la diversidad microbiana entre individuos es bastante llamativa: cada individuo aloja su propio patrón distintivo de composición bacteriana, determinado parcialmente por el genotipo del huésped como resultado de la colonización inicial al nacimiento por transmisión vertical, y por hábitos de la dieta.

En adultos sanos, la composición fecal es estable con el tiempo. En el ecosistema del intestino humano predominan dos divisiones bacterianas -*Bacteroidetes* y *Firmicutes*- que representan más del 90% de los microbios. El resto son *Actinobacteria*, *Proteobacteria*, *Verrucomicrobia* y *Fusobacteria*.

La interacción normal entre las bacterias intestinales y su huésped constituye una relación simbiótica.

La presencia de un gran número de estructuras linfoides organizadas en la mucosa del intestino delgado (placas de Peyer) e intestino grueso (folículos linfoides aislados) refleja la importante influencia de las bacterias intestinales en la función inmunitaria. El epitelio que recubre estas estructuras está especializado en captar y hacer un muestreo de los antígenos, y contiene centros germinales linfoides que inducen respuestas inmunes adaptativas o adquiridas. En el colon, los microorganismos proliferan fermentando los sustratos disponibles de la dieta o a partir de secreciones endógenas y contribuyen a la nutrición del huésped.

## Flora intestinal

El intestino humano es el hábitat natural de un gran número de estas bacterias que constituyen la *flora intestinal* o *microbiota* (colectividad de comunidades microbianas que pueblan superficies mucosas). Esta flora intestinal está compuesta por alrededor de  $10^{14}$  bacterias de 400 especies distintas y que llegan a alcanzar un peso de entre 300 y 600 gr. Mientras que el estómago y el intestino delgado contienen sólo un escaso número de bacterias adheridas al epitelio o en tránsito, más del 95% vive en la luz del colon.

La presencia de bacterias vivas en la luz del colon tiene un impacto importante en la fisiología del individuo: intervienen en el mantenimiento del epitelio colónico, en la integridad de la mucosa y en la absorción de vitaminas y minerales entre otras funciones. El hombre no podría vivir sin su flora. Animales de experimentación criados en condiciones de asepsia total, es decir, que no han adquirido su flora natural, no se desarrollan normalmente. La flora normal es un elemento clave en el desarrollo y el mantenimiento de la inmunidad sistémica y de las mucosas.

En algunas ocasiones, algunos elementos de la flora intestinal pueden ser fuente de infección y producir enfermedades, sobre todo cuando hay una alteración física o funcional de la barrera mucosa intestinal.

## Desarrollo de la flora intestinal normal

En la vida intrauterina, el intestino es un medio estéril, pero al nacer el recién nacido adquiere bacterias como bifidobacterias y lactobacilos del canal del parto. Los niños nacidos mediante cesárea se colonizan inicialmente por bacterias procedentes del medio ambiente hospitalario. En recién nacidos por vía vaginal, encontramos bacterias en sus heces en el primer día de vida, generalmente *Escherichia coli* y *Enterococcus* spp. inicialmente, seguidos de *Bifidobacterium* spp. en los primeros 5 días. <sup>(12)</sup>

La composición de la flora intestinal del lactante es la siguiente: los niños que reciben lactancia materna tienen una flora en la que predominan bifidobacterias y bacterias productoras de ácido láctico, con pocos bacteroides, coliformes y clostridios. Por el contrario, los que reciben fórmulas infantiles tienen un mayor número de bacteroides, clostridios y otras bacterias entéricas. <sup>(12)</sup>

A los 2 años de edad la flora establecida es ya prácticamente definitiva y permanece estable durante la vida del individuo. (Tabla 1)

Existen, sin embargo, grandes variaciones cualitativas y cuantitativas entre individuos. Se conoce muy poco sobre los factores que controlan esta heterogeneidad. El uso de antibióticos o algunos cambios dietéticos producen cambios transitorios en esta composición. <sup>(12)</sup>

**Tabla 1.** Composición de la flora del colon <sup>(12)</sup>

<b>Géneros predominantes UFC/g)</b>	<b>bacterianos (<math>10^{10}</math>-<math>10^{12}</math>)</b>	<b>Géneros bacterianos menos frecuentes (<math>10^8</math>-<math>10^9</math>) UFC/g)</b>	
<i>Bacteroides</i>	Bacilo Gram -	<i>Escherichia</i>	Bacilo Gram -
<i>Eubacterias</i>	Bacilo Gram +	<i>Klebsiella</i>	Bacilo Gram -
<i>Bifidobacterias</i>	Bacilo Gram +	<i>Proteus</i>	Bacilo Gram -
<i>Peptoestreptococo</i>	Coco Gram +	Enterococos	Bacilo Gram -
<i>Clostridio</i>	Bacilo Gram +	<i>Vilonella</i>	Coco Gram +
<i>Fusobacterias</i>	Bacilo Gram -	Micrococos	
<i>Enterobacterias</i>	Bacilo Gram -	Bacterias productoras de metano	
<i>Lactobacilos</i>	Bacilo Gram +	Anaerobios	

## Resistencia a la colonización

La microflora normal del intestino tiene la capacidad de impedir la implantación de patógenos. Esta función se conoce como efecto barrera intestinal. Esta resistencia a la colonización es un mecanismo inespecífico de defensa, mediado por mecanismos indirectos como el reconocimiento de los microbios a los que se ve expuesto tras el parto, y por mecanismos directos: competición por el mismo sustrato o por el mismo nicho ecológico, producción de sustancias tóxicas (bacteriocinas) o consumo de un microbio más pequeño (predación) o de mayor tamaño (parasitismo). El funcionamiento íntimo de estos mecanismos es poco conocido. <sup>(13)</sup>

## Mecanismo de acción de los probióticos

Los prebióticos afectan a las bacterias intestinales aumentando el número de bacterias anaerobias beneficiosas y disminuyendo la población de microorganismos potencialmente patógenos. Los probióticos afectan el ecosistema intestinal al afectar los mecanismos inmunológicos de la mucosa, interactuando con microorganismos comensales o potencialmente patógenos, generando productos metabólicos finales, como ácidos grasos de cadena corta, y comunicándose con las células del huésped utilizando señales químicas. Estos mecanismos pueden conducir al antagonismo de patógenos potenciales, a un mejoramiento del ambiente intestinal, a un reforzamiento de la barrera

intestinal, a la regulación negativa de la inflamación y a la regulación positiva de la respuesta inmunitaria a provocaciones antigénicas. Se cree que estos fenómenos median la mayoría de los efectos beneficiosos, como reducir la incidencia y gravedad de la diarrea, lo que constituye la base de uno de los usos más ampliamente reconocidos de los probióticos. <sup>(13)</sup>

#### **Beneficios inmunológicos**

- Activan a los macrófagos locales para que aumenten la presentación de antígenos a los linfocitos B y que aumenten la secreción de inmunoglobulina A (IgA) tanto a nivel local como sistémico.
- Modulan el perfil de citoquinas
- Inducen tolerancia a antígenos alimentarios

#### **Beneficios no inmunológicos**

- Digieren el alimento y compiten con los patógenos por nutrientes
- Alteran el pH local para crear un ambiente local desfavorable para los patógenos
- Eliminan los radicales superóxidos
- Estimulan la producción de mucina por parte del epitelio
- Mejoran la función de la barrera intestinal
- Compiten por la adherencia de los patógenos
- Modifican las toxinas de los patógenos

#### **Diarrea asociada a antibióticos**

La diarrea asociada a antibióticos es una de las complicaciones más comunes del uso de antibióticos en niños dada la alteración del equilibrio biológico de la microbiota intestinal que puede llevar al crecimiento de bacterias patógenas como los bacilos de *C. difficile*. Se estima que tiene una incidencia del 11%, los menores de 2 años son los más afectados con una incidencia hasta del 18% y los antibióticos más asociados son los betalactámicos. <sup>(14,15)</sup>

El tratamiento con antibióticos altera la microflora intestinal, lo que resulta en un abanico de síntomas, especialmente diarrea. <sup>(14)</sup>

En un estudio de 650 niños no hospitalizados tratados con antibióticos, el 11% presentó un cuadro de diarrea en los 7 días siguientes; la frecuencia fue aún mayor (18%) en los niños menores de dos años. La incidencia de diarrea llegó hasta el 23% con algunos antibióticos, como amoxicilina-clavulánico; otras aminopenicilinas, las cefalosporinas y la clindamicina también se asocian con frecuencia con diarrea. El tratamiento más eficaz de la DAA es la retirada del antibiótico que la desencadena tan pronto como sea posible. <sup>(15)</sup>

La DAA a menudo se define como 1 a 3 deposiciones blandas en un período de 24 a 48 horas después de la exposición a los antibióticos. La AAD contribuye significativamente a la falta de adherencia a la terapia antibiótica. <sup>(16)</sup>

Los antibióticos son una causa importante de disbiosis en la microbiota gastrointestinal (GI). Las alteraciones inducidas por antibióticos incluyen reducción en la diversidad microbiana y rutas metabólicas alteradas. En consecuencia, la DAA a menudo se asocia con una reducción de la resistencia a la colonización, lo que puede conducir a la colonización y/o al crecimiento excesivo de microbios patógenos y a cambios a largo plazo en la estructura de la microbiota. <sup>(17)</sup>

Los cambios inducidos por antibióticos en la microbiota gastrointestinal pueden conducir a la pérdida de anaerobios que producen ácidos grasos de cadena corta y a la alteración del metabolismo de los carbohidratos y la bilis con un desequilibrio osmótico concomitante. <sup>(18)</sup>

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En el año 2016, la ESPGHAN revisó los datos de más de 21 estudios clínicos aleatorizados, con alrededor de 3255 pacientes que estaban incluidos dentro los metaanálisis previamente mencionados. Se encontró que el uso de probióticos redujo el riesgo de diarrea asociada a antibióticos en un 52% (RR: 0,48; IC 95%: 0,37-0,61) con una incidencia de 21,2% frente a 9,1% en pacientes que no recibieron probióticos. <sup>(19)</sup>

Por lo que sería importante valorar la administración de probióticos desde el inicio de esquemas antibióticos para así reducir la incidencia de casos de diarrea asociada al uso de antibióticos y sus días de estancia hospitalaria.

## JUSTIFICACIÓN

La diarrea se define como una disminución de la consistencia de las heces, que suele acompañarse de un aumento en el número de deposiciones. Es un trastorno muy frecuente que puede ser producido por numerosas causas, entre las cuales se encuentra el uso de antibióticos. Se admite que entre un 5 y un 20% de los pacientes tienen un cuadro diarreico después de haberlos tomado. Los antibióticos pueden dar lugar a una diarrea por dos mecanismos: el primero es su propio efecto tóxico directo en el intestino, y el segundo, una alteración de la flora intestinal, reduciéndose ciertas poblaciones de bacterias intestinales con funciones particulares sobre el metabolismo de los azúcares o permitiendo que puedan multiplicarse bacterias resistentes que producen la diarrea (como el *Clostridium difficile*).

Entre los antibióticos que causan con mayor frecuencia la selección de estas bacterias están la clindamicina, la ampicilina, la amoxicilina y las cefalosporinas (independientemente de que se administren por vía oral o intravenosa). Menos frecuentemente se atribuye a otras penicilinas, quinolonas, eritromicina, trimetoprim-sulfametoxazol, cloranfenicol y tetraciclinas. <sup>(20)</sup>

Actualmente de enero del 2022 a enero del 2023 más de 800 pacientes por neumonía asociada a la comunidad la mayoría con administración de esquemas de antibióticos quienes presentan diarrea asociada al uso de los mismos.

No se conoce realmente si el uso de probióticos disminuye los días de sintomatología y de estancia hospitalaria en pacientes con diarrea asociada a antibióticos en pacientes con neumonía.

## OBJETIVO GENERAL

Determinar si la administración de probióticos de manera temprana reduce la incidencia de diarrea asociada a uso de antibióticos y sus días de estancia hospitalaria, así como las comorbilidades asociadas a esta.

## **METODOLOGÍA**

### DISEÑO DE ESTUDIO

Se llevará a cabo un estudio observacional, transversal, descriptivo y retrospectivo.

### POBLACIÓN

Pacientes pediátricos de Hospital Infantil Privado Star Médica hospitalizados por neumonía adquirida en la comunidad por más de diez días de enero del 2022 a enero del 2023.

## TAMAÑO DE LA MUESTRA

Se obtendrá un total de 65 pacientes con diagnóstico de neumonía adquirida en la comunidad con más de diez días de estancia hospitalaria, de los cuales 51 recibieron esquema antibiótico. Este protocolo aún no ha sido autorizado, no puede tener datos recabados.

## CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes pediátricos
- Diagnóstico de neumonía adquirida en la comunidad de acuerdo con CIE 10
- Acceso a expediente clínico
- Pacientes con 10 o más días de hospitalización
- Uso de antibióticos orales o intravenosos
- Administración de antibióticos por vía oral o vía intravenosa

## CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes que no recibieron antibióticos

## CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

- Expediente clínico incompleto

## DEFINICIÓN DE VARIABLES

### **Variables dependientes**

- Diarrea

### **Variables independientes**

- Diagnóstico de neumonía adquirida en la comunidad
- Uso de antibióticos
- Días de uso de antibiótico
- Uso de probióticos

**Género:** Diferencia biológica entre los sujetos de una misma especie, caracterizada por la presencia de gónadas o células reproductoras masculinas y femeninas respectivamente.

- Tipo de variable: cualitativa nominal
- Categorías: masculino, femenino

**Edad:** Tiempo que ha vivido una persona desde que nació al momento del ingreso hospitalario.

- Tipo de variable: cuantitativa discreta
- Categorías: años, meses

**Diagnóstico:** Infección del tracto respiratorio inferior adquirida en la comunidad que produce tos y/o dificultad respiratoria.

- **Tipo de variable:** cualitativa nominal
- **Categorías:** Neumonía viral, neumonía bacteriana

**Antibiótico:** Sustancia química producida por un ser vivo o derivado sintético, que mata o impide el crecimiento de ciertas clases de microorganismos sensibles.

- **Tipo de variable:** cualitativa ordinal
- **Categorías:** Betalactámicos, glucopéptidos, aminoglucósidos, fluoroquinolonas, macrólidos, tetraciclinas

**Probióticos:** Suplementos que contienen bacterias o levaduras potencialmente beneficiosas.

- **Tipo de variable:** cualitativa ordinal
- **Categorías:** Saccharomyces boulardii, Bacillus clausii, Lactobacillus rhamnosus GG, Bifidobacterium lactis, Lactobacillus rauteri

## PROCEDIMIENTO

1. Se seleccionarán a los pacientes con diagnóstico de neumonía adquirida en la comunidad del período de enero del 2022 a enero del 2023 hospitalizados por más de diez días en el Hospital Infantil Privado Star Médica
2. A los pacientes que cumplan con los criterios de selección se solicitará el expediente al hospital, se identificarán las variables de este estudio y se registrarán en la hoja de vaciado de datos, posteriormente se registrarán en una base de datos diseñada para este estudio.

## ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se determinará la distribución de todas las variables del estudio para realizar una estadística descriptiva por medio de la mediana y la media como medidas de tendencia central y de las proporciones y desviación estándar como medidas de dispersión.

Por medio de la prueba t de Student se determinará si existe relación significativa con una p menor a 0.05 entre el uso de probióticos y la disminución de diarrea asociada a antibióticos.

## **RESULTADOS**

Se estudiaron un total de 66 niños con diagnóstico de neumonía adquirida en la comunidad de distinta etiología con estancia hospitalaria de más de diez días de enero 2022 a enero 2023.

Datos demográficos:

En el cuadro 1 se muestra la distribución por género de los pacientes incluidos en el estudio.

SEXO	FRECUENCIA (%)
MUJER	26 (39%)
HOMBRE	40 (61%)
TOTAL	66 (100%)

**Cuadro 1. Muestra la distribución por género de los pacientes incluidos en el estudio.**

El rango de edad fue desde 19 días de vida hasta los 175 meses, teniendo una mediana de 22 meses.(Cuadro 2)

**Cuadro 2.**

	<i>Promedio</i>	<i>Mediana</i>	<i>Mínimo</i>	<i>Máximo</i>
<i>Edad en meses</i>	33.5	22	0	175

Los días de estancia hospitalaria fueron desde 10 días hasta 42 días, teniendo una mediana de 11 días. (Cuadro 3)

**Cuadro 3.**

<b>Días de estancia hospitalaria</b>	<b>Frecuencia (%)</b>
10 días	24 (35.8%)
11 días	11 (16.4%)
12 días	5 (7.4%)
13 días	2 (2.9%)
14 días	5 (7.4%)
15 días	5 (7.4%)
17 días	3 (4.4%)
18 días	3 (4.4%)
20 días	2 (2.9%)
22 días	1 (1.4%)
24 días	1 (1.4%)
26 días	1 (1.4%)
28 días	1 (1.4%)
32 días	1 (1.4%)
42 días	1 (1.4%)

De los 67 pacientes del estudio, a 59 se les realizaron hisopado para detección del microorganismo causante de neumonía, los cuales se agrupan en el cuadro 4.

**Cuadro 4.**

<b>MICROORGANISMO AISLADO</b>	<b>FRECUENCIA (%)</b>
INFLUENZA	3 (4.4%)
INFLUENZA, RINOVIRUS, ENTEROVIRUS, METAPNEUMOVIRUS	1 (1.4%)
METAPNEUMOVIRUS	6 (8.9%)
PARAINFLUENZA 3	1 (1.4%)
PARAINFLUENZA 3, RINOVIRUS, ENTEROVIRUS	3 (4.4%)
PARAINFLUENZA 4	1 (1.4%)
PSEUDOMONAS AERUGINOSA	2 (2.9%)
RINOVIRUS, ADENOVIRUS	1 (1.4%)
RINOVIRUS, ADENOVIRUS, PSEUDOMONAS AERUGINOSA	1 (1.4%)
RINOVIRUS, ENTEROVIRUS	3 (4.4%)
RINOVIRUS, ENTEROVIRUS, METAPNEUMOVIRUS, VSR	1 (1.4%)
SARS COV-2	4 (5.9%)
SARS COV-2, METAPNEUMOVIRUS, VSR	1 (1.4%)
SARS COV-2, PARAINFLUENZA 3	1 (1.4%)
STAPHYLOCOCCUS AUREIS, PSEUDOMONAS AERUGINOSA	1 (1.4%)
STREPTOCOCCO PNEUMONIAE	1 (1.4%)
VSR	15 (22.3%)
VSR, ADENOVIRUS	2 (2.9%)
VSR, CORONAVIRUS OC43, ADENOVIRUS	1 (1.4%)
VSR, INFLUENZA	1 (1.4%)
VSR, RINOVIRUS, ENTEROVIRUS	5 (7.4%)
VSR, ADENOVIRUS, PARAINFLUENZA 3	2 (2.9%)
VSR, PARAINFLUENZA 3	1 (1.4%)
SIN HISOPADO	9 (13.4%)

Se administró tratamiento antibiótico a 51 (76.1%) de los cuales 27 (52%) recibieron doble esquema antibiótico, 16 pacientes (23.8%) no recibieron antibiótico. (Cuadro 5 y 6)

**Cuadro 5.**

USO DE ANTIBIÓTICO	FRECUENCIA (%)
SI	51 (76.1%)
NO	16 (23.8%)

**Cuadro 6.**

USO DE DOBLE ESQUEMA ANTIBIÓTICO	FRECUENCIA (%)
SI	27 (52.9%)
NO	24 (47.1%)

**Cuadro 7. Muestra la distribución de esquemas antibióticos utilizados en los 51 pacientes que recibieron antibióticos.**

ESQUEMA UTILIZADO	FRECUENCIA (%)
AMOXICILINA + CEFTRIAXONA	1 (1.9%)
CEFEPIME	1 (1.9%)
CIPROFLOXACINO + AZITROMICINA	1 (1.9%)
CEFTRIAXONA	10 (19.6%)
CEFTRIAXONA + AMPICILINA	1 (1.9%)
CEFTRIAXONA + CEFIXIMA	2 (3.9%)
CEFTRIAXONA + CLINDAMICINA	9 (17.6%)
CEFUROXIMA	3 (5.8%)
CLARITROMICINA	4 (7.8%)
CEFUROXIMA + OSELTAMIVIR	2 (3.9%)
CEFTRIAXONA + CLARITROMICINA	4 (7.8%)
MEROPENEM + VANCOMICINA	2 (3.9%)
CEFEPIME + VANCOMICINA	2 (3.9%)
AMOXICILINA+ ÁCIDO CLAVULÁNICO	2 (3.9%)
CEFIXIMA	2 (3.9%)
MEROPENEM	1 (1.9%)
MEROPENEM + OSELTAMIVIR	1 (1.9%)
CEFALOTINA	1 (1.9%)
CEFTRIAXONA + VANCOMICINA	1 (1.9%)
CEFTRIAXONA + AMIKACINA	1 (1.9%)



El rango de días de uso de esquema antibiótico tuvo una mínima de 2 días, máximo de 14 días con un promedio de 6.44 días. (Cuadro 8 y Cuadro 9)

**Cuadro 8.**

	<b>Promedio</b>	<b>Mediana</b>	<b>Mínimo</b>	<b>Máximo</b>
<b>Días de uso de antibiótico</b>	6.44 días	5 días	2 días	14 días

**Cuadro 9.**

	<b>Días</b>	<b>Frecuencia (%)</b>
<b>Días de uso de antibiótico</b>	2	3 (5.8%)
	3	4 (7.8%)
	5	22 (43.1%)
	6	2(3.9%)
	7	5 (9.8%)
	8	1 (1.9%)
	10	12 (23.5%)
	11	1 (1.9%)
	14	1 (1.9%)

En el cuadro 10 se muestran los pacientes que presentaron diarrea secundario a la administración de antibiótico, teniendo 31 (60.7%).

**Cuadro 10.**

		<b>Frecuencia (%)</b>
<b>Diarrea secundaria a uso de antibióticos</b>	SI	31 (60.7%)
	NO	20 (39.21%)
	<b>TOTAL</b>	<b>51 (100%)</b>

De estos pacientes que presentaron diarrea secundaria a uso de antibióticos, se obtuvo una mínima de 2 días de sintomatología (6.4%) y una máxima de 7 días (3.2%) con un promedio 3.7 días. (Cuadro 11 y 12)

**Cuadro 11.**

	<b>Promedio</b>	<b>Mediana</b>	<b>Mínimo</b>	<b>Máximo</b>
<b>Días de diarrea</b>	3.7 días	4 días	2 días	7 días

**Cuadro 12.**

		<b>Frecuencia (%)</b>
<b>Días de diarrea</b>	2 días	2 (6.4%)
	3 días	13 (41.9%)
	4 días	10 (32.2%)
	5 días	4 (12.9%)
	6 días	1 (3.2%)
	7 días	1 (3.2%)

Del total de pacientes que presentaron diarrea asociada al uso de antibióticos a 26 (83.8%) se le administró probióticos. (Cuadro 13)

**Cuadro 13.**

<i>Uso de probióticos</i>	<i>Frecuencia (%)</i>	
	SI	26 (83.8%)
NO	5 (16.1%)	
<b>TOTAL</b>	<b>31 (100%)</b>	

**Cuadro 14. Muestra la distribución de probióticos utilizados en los 26 pacientes que los recibieron.**

<b>PROBIÓTICO UTILIZADO</b>	<b>FRECUENCIA (%)</b>
LACTOBACILLUS RAUTERII	1 (3.8%)
BACILLUS CLAUSII	8 (30.7%)
SACCHAROMYCES BOULARDII	13 (50%)
LACTOBACILLUS RHAMNOSUS GG	3 (11.5%)
BIFIDOBACTERIUM LACTIS	1 (3.8%)

De los pacientes con sintomatología de diarrea que usaron probióticos 24 (92.3%) presentaron mejoría posterior a la administración de los mismos, independientemente de la dosis y probiótico utilizado. (Cuadro 15)

**Cuadro 15.**

<i>Mejoría de sintomatología de diarrea</i>	<i>Frecuencia (%)</i>	
	SI	24 (92.3%)
NO	2 (7.6%)	
<b>TOTAL</b>	<b>26 (100%)</b>	

**Cuadro 16. Comparación de la relación entre uso de antibióticos y la aparición de diarrea asociada con t de Student.**

<b>Cuadro 16.</b>	Media	Desviación estándar	Valor mínimo	Valor máximo	p	
<b>Uso de antibiótico</b>	0.77273	0.42228	0	1	0.00013	Aceptado
<b>Diarrea</b>	0.45455	0.50175	0	1		

**Cuadro 17. Comparación entre el uso de probióticos y la mejoría de sintomatología de diarrea asociada al uso de antibióticos con t de Student.**

<b>Cuadro 17.</b>	Media	Desviación estándar	Valor mínimo	Valor máximo	p	
<b>Uso de probióticos</b>	0.39394	0.49237	0	1	0.72219	Rechazado
<b>Mejoría</b>	0.36364	0.48473	0	1		

## DISCUSIÓN

En nuestro estudio se incluyeron 66 pacientes de los cuales 40 (61%) fueron hombres y 26 (39%) mujeres que al momento de ingreso a hospitalización tuvieron diagnóstico de neumonía adquirida en la comunidad, con un mínimo de 10 días de estancia hospitalaria, máximo de 42 días con una mediana de 11 días. El rango de edad fue amplio y se demuestra al comparar el promedio de esta con la mediana, los cuales se encuentran muy dispersos, con una mínima de 19 días y una máxima de 175 meses. Se excluyeron posteriormente en el estudio 16 pacientes (23.8%) los cuales no recibieron antibiótico. En cuanto a la etiología causante de neumonía los microorganismos aislados fue en su mayoría causa viral, siendo virus sincitial respiratorio el más frecuente con un total de 15 (22.3%). Del total de pacientes que recibieron antibiótico 51 pacientes (76.1%), 27 (52.9%) recibieron doble esquema antibiótico. En cuanto a los antibióticos utilizados el más frecuente fue Ceftriaxona en 10 pacientes (19.6%) y Ceftriaxona + Clindamicina en 9 pacientes (17.6%). El rango de días de administración de esquema antibiótico tuvo una mínima de 2 días y un máximo de 14 días con un promedio de 6.44 días de administración. De estos pacientes, 31 (60.7%) presentaron sintomatología de diarrea en algún momento de la administración del esquema antibiótico, con un rango de duración de sintomatología desde 2 días hasta un máximo de 7 días. Como parte del manejo integral de los pacientes a 26 (83.8%) se les administró algún tipo de probiótico, presentando mejoría de síntomas 24 pacientes (92.3%).

El objetivo principal del estudio fue registrar la aparición de diarrea en pacientes con neumonía que recibieron esquemas antibióticos y el uso de probióticos como medida para reducir dicha sintomatología. Esto para conocer si existe beneficio al agregar probióticos en el manejo de diarrea asociada al uso de antibióticos y así reducir los días de estancia hospitalaria y las complicaciones asociadas a la misma.

Mediante un análisis t de Student se compararon la incidencia de diarrea con el uso de antibióticos con una  $p < 0.5$  por lo que podemos asegurar que dada la alteración del equilibrio biológico de la microbiota intestinal lo que resulta en un abanico de síntomas, especialmente diarrea.

En la diarrea asociada a antibióticos existe una fuerte evidencia de la eficacia de *S. boulardii* o *L. rhamnosus* GG en adultos o niños que están recibiendo antibioticoterapia. Por lo que en nuestro estudio comparamos el uso de probióticos con la mejoría de sintomatología asociada diarrea, sin embargo mediante el análisis de t de Student obtuvimos una  $p > 0.5$  resultando no significativa.

## CONCLUSIÓN

Si bien se han publicado numerosos estudios clínicos que evalúan diferentes probióticos en el tratamiento de la gastroenteritis aguda, las pruebas difieren en relación con las cepas probadas, las dosis, la calidad metodológica, las definiciones de diarrea y los resultados obtenidos. La mayoría de los estudios muestran efectos estadísticamente significativos en términos de beneficio clínico, con mayor efecto sobre la diarrea viral.

El uso de probióticos en niños no solo se ha investigado para prevenir la DAA sino también para tratarla tras el inicio de la patología: su uso se ha asociado a una reducción de la duración media de la DAA de 18 h, sin embargo no ha habido efecto demostrado en el número de deposiciones por día.

Por lo que se requieren mayores estudios en cuanto al uso de probióticos en la prevención de DAA de manera temprana así como centrarse en las cepas de probióticos que han demostrado ser beneficiosas, como LGG o *S. boulardii*, y en las dosis que han demostrado ser más eficaces.

## REFERENCIAS

1. GBD 2017 Diarrhoeal Disease Collaborators. Quantifying risks and interventions that have affected the burden of diarrhoea among children younger than 5 years: an analysis of the Global Burden of Disease Study 2017. Lancet Infect Dis 2020; 20:37.
2. Stotzer PO, Abrahamsson H, Bajor A, et al. Are the definitions for chronic diarrhoea adequate? Evaluation of two different definitions in patients with chronic diarrhoea. United European Gastroenterol J 2015; 3:381.
3. Lane MM, Czyzewski DI, Chumpitazi BP, Shulman RJ. Reliability and validity of a modified Bristol Stool Form Scale for children. J Pediatr 2011; 159:437.
4. Madsen KL. The use of probiotics in gastrointestinal disease. Canadian Journal of Gastroenterology 2001;15(12):817-22.
5. McFarland LV. Deciphering meta-analytic results: a mini-review of probiotics for the prevention of paediatric antibiotic-associated diarrhoea and Clostridium difficile infections. Beneficial Microbes 2015;6(2):189-94.
6. Owens RC, Donskey CJ, Gaynes RP, Loo VG, Muto CA. Antimicrobial-associated risk factors for Clostridium difficile infection. Clinical Infectious Diseases 2008;46 Suppl 1:S19-31
7. Wistrom J, Norrby SR, Myhre EB, Eriksson S, Granstrom G, Lagergren L, et al. Frequency of antibiotic-associated diarrhoea in 2462 antibiotic-treated hospitalized patients: a prospective study. Journal of Antimicrobial Chemotherapy 2001;47(1):43-50.
8. Saavedra JM. Probiotics plus antibiotics: regulating our bacterial environment. Journal of Pediatrics 1999;135(5):535-7.
9. Berrington A, Borriello SP, Brazier J, Duckworth G, Foster K, Freeman R, et al. National Clostridium difficile Standards Group: Report to the Department of Health. Journal of Hospital Infection 2004;56 Suppl 1:1-38.
10. LaRosa M, Bottaro G, Gulino N, Gambuzza F, Di Forti F, Ini G, et al. Prevention of antibiotic-associated diarrhea with Lactobacillus sporogens and fructo-oligosaccharides in children: A multicentric double-blind vs placebo study. Minerva Pediatrica 2003;55(5):447-52.
11. (S/f). Worldgastroenterology.org. Recuperado el 15 de mayo de 2023, de <https://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/probiotics-and-prebiotics-spanish-2017.pdf>
12. Hill C, Guarner F, Reid G, Gibson GR, Merenstein DJ, Pot B, et al. Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2014 Aug;11(8):506–14.
13. Heavey PM, Rowland IR. The gut microflora of the developing infant: microbiology and metabolism. Microbial Ecology in Health and Disease. 1999;11:75-83.
14. Lievin V, Peiffer I, Hudault S, Rochat F, Bras-sart D, Neeser JR, et al. Bifidobacterium strains from resident infant human gastrointestinal microflora exert antimicrobial activity. Gut. 2000;47:646-52.
15. Guarino A, Guandalini S, Lo Vecchio A. Probiotics for prevention and treatment of diarrhea. J Clin Gastroenterol. 2015;49 Suppl 1:S37-45.
16. Rohde CL, Bartolini V, Jones N. The use of probiotics in the prevention and treatment of antibiotic-associated diarrhea with special interest in Clostridium difficile-associated diarrhea. Nutr Clin Pract 2009; 24: 33-40.
17. Turck D, Bernet JP, Marx J, Kempf H, Giard P, Walbaum O, et al. Incidence and risk factors of oral antibiotic-associated diarrhea in an outpatient pediatric population. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2003; 37: 22-26.
18. McFarland LV, Ozen M, Dinleyici EC, Goh S. Comparison of pediatric and adult antibiotic-associated diarrhea and Clostridium difficile infections. World J Gastroenterol 2016; 22:3078–104.
19. Zarrinpar A, Chaix A, Xu ZZ, et al. Antibiotic-induced microbiome depletion alters metabolic homeostasis by affecting gut signaling and colonic metabolism. Nat Commun 2018; 9:2872.
20. Szajewska H, Canani RB, Guarino A, et al. Probiotics for the prevention of antibiotic-associated diarrhea in children. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2016;62(3):495-506.