



UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE CUENCA

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

**“EFECTOS DEL USO DE PROBIÓTICOS EN DIARREA
INFECCIOSA EN ADULTOS”**

**TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE MÉDICO**

AUTOR: CINTHIA MICHELLE VERA PERALTA

DIRECTOR: DRA. NANCY ESPERANZA VANEGAS COBEÑA

CUENCA – ECUADOR

2021

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO



UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

**“EFECTOS DEL USO DE PROBIÓTICOS EN DIARREA
INFECCIOSA EN ADULTOS”**

**TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE MÉDICO**

AUTOR: CINTHIA MICHELLE VERA PERALTA

DIRECTOR: DRA. NANCY ESPERANZA VANEGAS COBEÑA

CUENCA - ECUADOR

2021

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO

DECLARATORIA DE AUTORÍA Y RESPONSABILIDAD

CINTHIA MICHELLE VERA PERALTA portador(a) de la cédula de ciudadanía N° **0105480750**. Declaro ser el autor de la obra: “**EFFECTOS DEL USO DE PROBIÓTICOS EN DIARREA INFECCIOSA EN ADULTOS**”, sobre la cual me hago responsable sobre las opiniones, versiones e ideas expresadas. Declaro que la misma ha sido elaborada respetando los derechos de propiedad intelectual de terceros y eximo a la Universidad Católica de Cuenca sobre cualquier reclamación que pudiera existir al respecto. Declaro finalmente que mi obra ha sido realizada cumpliendo con todos los requisitos legales, éticos y bioéticos de investigación, que la misma no incumple con la normativa nacional e internacional en el área específica de investigación, sobre la que también me responsabilizo y eximo a la Universidad Católica de Cuenca de toda reclamación al respecto.

Cuenca, **23 de noviembre de 2021**



F:
CINTHIA MICHELLE VERA PERALTA
C.I. **0105480750**

RESUMEN

Antecedentes: La diarrea es considerada una de las causas más importantes de morbilidad y mortalidad a nivel mundial. En los últimos años, se ha propuesto el consumo de probióticos para el tratamiento de la diarrea infecciosa.

Objetivo: Describir el uso de probióticos en diarrea infecciosa en adultos y establecer su efecto en la duración de la patología y el tiempo de hospitalización.

Materiales y métodos: Se realizó un estudio bibliográfico narrativo, donde se incluyen artículos científicos: meta-análisis, revisiones sistemáticas, ensayos clínicos controlados, estudios de cohortes, desde el año 2016 hasta el año 2021, en idiomas inglés y español.

Resultados: la fisiopatología de la diarrea infecciosa involucra dos mecanismos: daño al borde en cepillo veloso del intestino (diarrea osmótica) y liberación de toxinas (diarrea secretora). El riesgo de diarrea infecciosa está relacionado a factores sociodemográficos, hábitos personales, ambientales.

El uso de probióticos presenta muchas ventajas como el prevenir infecciones asociadas a *Clostridium difficile* o diarrea del viajero, Los probióticos tienen la capacidad de disminuir el tiempo de hospitalización y el tiempo de duración de la diarrea infecciosa.

Por otro lado, el uso de probióticos involucra cierto riesgo para la salud, debido a sus efectos adversos al poseer la capacidad de generar toxinas y albergar genes de resistencia antimicrobiana.

Conclusiones: el uso de probióticos confiere tanto efectos benéficos como adversos, pero hay que evaluar el contexto clínico para su administración al paciente. Otorgan particularmente disminución del tiempo de la enfermedad y de los días de hospitalización.

PALABRAS CLAVE: DIARREA INFECCIOSA, FACTORES DE RIESGO, FISIOPATOLOGÍA, TERAPÉUTICA, PROBIÓTICOS, EFECTOS ADVERSOS.

ABSTRACT

Background: Diarrhea is considered one of the most important cause of morbidity and mortality worldwide. In recent years, probiotics have been proposed for the treatment of infectious diarrhea.

Objective: To describe the use of probiotics in infectious diarrhea in adults and to establish their effect on the duration of the pathology and hospitalization time.

Materials and methods: A narrative bibliographic study was conducted, including scientific articles: a meta-analysis, systematic reviews, controlled clinical trials, cohort studies, from 2016 to 2021, in English and Spanish.

Results: the pathophysiology of infectious diarrhea involves two mechanisms: damage to the villous brush border of the intestine (osmotic diarrhea) and toxin release (secretory diarrhea). The risk of infectious diarrhea is related to sociodemographic factors, personal habits, environmental factors.

The use of probiotics has many advantages such as preventing infections associated with *Clostridium difficile* or traveler's diarrhea. Probiotics can reduce the time of hospitalization and the duration of infectious diarrhea.

On the other hand, the use of probiotics involves certain health risks, due to their adverse effects because of their ability to generate toxins and harbor antimicrobial resistance genes.

Conclusions: the use of probiotics confers both beneficial and adverse effects, but the clinical context for their administration to the patient must be evaluated. In particular, they reduce the time of illness and the number of days of hospitalization.

KEYWORDS: INFECTIOUS DIARRHEA, RISK FACTORS, PATHOPHYSIOLOGY, THERAPEUTICS, PROBIOTICS, ADVERSE EFFECTS.

ÍNDICE

Resumen	1
Abstract	6
Índice	7
Capítulo I	8
1.1 Introducción	8
1.2 Planteamiento del problema	10
1.3. Pregunta de investigación	11
1.4 Justificación	12
Capítulo II	13
2 Objetivos	13
2.1 Objetivo general	13
2.2 Objetivos específicos	13
Capítulo III	14
3. Desarrollo y metodología	14
3.1 Protocolo de investigación	14
3.2 Criterios de inclusión y exclusión	14
3.3 Adquisición de la evidencia	14
3.4 Selección de estudios.	15
3.5 Búsqueda de información	15
3.6 Características de los estudios incluidos	16
Capítulo IV	17
4 Resultados	17
Capítulo V	32
5.1 Discusión	32
5.2 Limitaciones	37
5.3 implicaciones en la práctica clínica	37
Capítulo VI	38
6.1 Conclusiones	38
6.2 Recomendaciones	38
Capítulo VII	39
7 Referencias bibliográficas	39
Capítulo VIII	43
8 Anexos	43
8.1 Anexo N° 1. Mapa mental de los resultados identificados a través de la búsqueda exhaustiva en base de datos	43
8.2 Anexo N° 2. Evaluación del riesgo de sesgo para los estudios incluidos en la revisión bibliográfica	44
8.3 Anexo N° 4	45

CAPÍTULO I

1.1 INTRODUCCIÓN

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define la diarrea como tres o más deposiciones sueltas o acuosas, de connotación aguda cuando dura <14 días (1,2), persistente cuando dura entre 2-4 semanas (3) y crónica más de 4 semanas (4). Como causas conviene considerar: infecciosas (virus, bacterias, parásitos, fúngica), no infecciosas (intoxicación alimentaria, asociada a fármacos o tóxicos, isquemia intestinal, enfermedad inflamatoria intestinal e intolerancia a alimentos que contengan gluten o lactosa, etc.) (5).

Existen dos grandes mecanismos esquemáticos de diarrea aguda: 1- diarreas secretoras, hidroelectrolíticas, sin lesión macroscópica intestinal (toxinas del estafilococo aureus, etc.), 2- diarreas lesionales, menos abundantes, pero a menudo asociadas a la emisión de moco y sangre en caso de afectación ileal y/o cólica directa por el germen (Salmonela, Shigella, Campylobacter, Escherichia coli enteroinvasiva) o su toxina (E. coli enterohemorrágica, Clostridium difficile) (3). Además, el estado basal del paciente es de gran relevancia al momento de dar tratamiento a la diarrea, por ejemplo, en pacientes inmunocomprometidos (VIH, cáncer, uso de fármacos, etc.), o inmunocompetentes (3,5).

En países industrializados, la tendencia es muy diferente, y las muertes por diarrea infecciosa se producen principalmente entre las personas mayores (1). En EEUU se estima una incidencia de 1,6 episodios por persona/año, en Canadá y países de Europa occidental estiman la incidencia anual entre 0,1 y 3,5 episodios por persona/año. Los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) han calculado 47,8 millones de casos al año en los EEUU, con un coste estimado de más de 150 millones de dólares para la economía sanitaria (2015) (2).

En América Latina el Global Burden Diseases (Diarrhoeal Diseases), en su publicación indica que la incidencia de la enfermedad diarreica se ha mantenido constante en las tres últimas décadas, pero ha disminuido la mortalidad durante este mismo periodo debido a mejores tratamientos (6,7). En

el 2018 en Sudamérica, hubo una incidencia de 18,9 episodios por 1000 personas, provocando 0,2 muertes por 100000 casos, pero en la región andina (Ecuador, Perú y Bolivia), las muertes ascendieron a 23,5 por 100000 casos (8). En Ecuador según el Instituto Nacional de Estadísticas y Censos (INEC), para el 2019, la diarrea de origen infeccioso se ubicó entre las primeras cinco causas de morbilidad, con alrededor de 23 mil pacientes afectados (9).

1.2 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La infección diarreica aguda es una de las principales causas de atención en consulta externa, hospitalizaciones y disminución en la calidad de vida (2). Claramente, familia del Caliciviridae (sobresaliendo los Norovirus), bacterias como la Salmonella y el Campylobacter ocupan un lugar alto en todas las medidas de carga de la enfermedad diarreica, los norovirus, representan una gran fracción de ella (gastroenteritis víricas), atribuyéndosele el 75% de casos en el ámbito clínico y de urgencias, según Riddle et al. 2018 (10).

A partir de los datos de la Organización Mundial del Turismo, se estima que hay alrededor de 536 millones de viajeros que se dirigen a regiones de riesgo (países en desarrollo), los cuales pueden sufrir diarrea del viajero, donde la incidencia varía, oscilando entre el 10% y 40% de ellos, alrededor de 50 a 200 millones de casos al año (10), predominando la etiología bacteriana, hasta el 90% de los casos, la Escherichia coli, especialmente la E. coli enterotoxigénica, es el patógeno más común en todo el mundo, entre 30% al 60% de los casos, especialmente en África y América Latina según Leung et al. 2019 (11).

La infección por Clostridium difficile es la causa más importante de enfermedad gastrointestinal relacionada con el sistema hospitalario que conlleva morbimortalidad elevadas, según el estudio mexicano de Martínez et al. 2018 (12) identificaron una prevalencia en pacientes hospitalizados del 48,2% de diarrea infecciosa por C. difficile, destacando los servicios de Medicina Interna, Cirugía General y Cuidados Intensivos, con tasa de mortalidad de 25%, y estancia hospitalaria media de 20 días, en Estados Unidos según McDonald et al. (13), la prevalencia de infección por C. difficile ha aumentado de manera proporcional, asociada a 15000-30000 muertes, con exceso de costes de los cuidados agudos de los pacientes, que superaron los 4800 millones de dólares en 2018.

En adultos sanos, la composición fecal es estable en el tiempo, con predominio de dos grupos bacterianos: los Bacteroidetes y Firmicutes (que representan más del 90% de los microbios), el resto son Actinobacteria, Proteobacteria, Verrucomicrobia y Fusobacteria (15). A medida que ha sido comprendida la

importancia del microbioma humano en la relación salud/enfermedad, también ha aumentado el interés y estudio en el uso de bacterias y levaduras con carácter útil para la salud. En este espacio entran en juego los **probióticos**, los que se definen como microorganismos vivos que, cuando se administran en cantidades adecuadas, confieren beneficios a la salud del huésped (2,16).

La terapia más importante para la diarrea aguda es la rehidratación oral. Sin embargo, ésta no produce una disminución sustancial de la duración del episodio diarreico ni tampoco una disminución del volumen de las deposiciones (17), con lo mencionado anteriormente, denota la importancia del estudio de terapias complementarias. El uso de probióticos es uno de los métodos que se encuentra ganando relevancia en el control de los posibles patógenos. La razón de su uso radica en la idea de que estos organismos vivos ayudan a reestablecer la homeostasis intestinal bacteriana. Por lo que se intenta con esta revisión bibliográfica, describir los efectos del uso de probióticos en la diarrea aguda en pacientes adultos.

1.3. Pregunta de investigación

¿Cuáles son los efectos del uso de probióticos en diarrea infecciosa en adultos?

1.4 JUSTIFICACIÓN

Las enfermedades diarreicas son una causa importante morbilidad en el adulto en el mundo, por lo general consecuencia de la exposición a alimentos o agua contaminados. En todo el mundo, 780 millones de personas carecen de acceso al agua potable, y 2500 millones a sistemas de saneamiento apropiados. La diarrea causada por infecciones es frecuente en países en desarrollo según la OMS (7). Acorde a las prioridades de investigación 2013-2017 del Ministerio de Salud pública del Ecuador (MSP) (Infecciones comunes: la diarrea) (19), y basado en los valores de incidencia y prevalencia en la región andina de la enfermedad diarreica en adultos, éste se perfila como un problema de salud pública aún no resuelto, debido a que puede llegar a presentar una mortalidad significativa de no ser tratada con los recursos necesarios y en el tiempo indicado.

Conforme a lo señalado, y pese a los indiscutibles avances que se han comprobado en el método diagnóstico, esta problemática sigue siendo un tema creciente y relevante, para el cual es fundamental que el equipo de salud tenga información actualizada acerca de los aspectos multidimensionales de factores de riesgo, diagnóstico y con énfasis en el tratamiento con el uso de probióticos para combatir esta entidad patológica, con el propósito de disminuir su incidencia, y aunque se desconocen cifras exactas en Ecuador, es fundamental entender que el conocimiento médico conlleva una gran responsabilidad, y el personal sanitario necesita tener acceso libre a información para su continua formación.

La realización de este trabajo de investigación se llevó por etapas, las cuales debieron ser aprobadas para poder llegar al siguiente nivel, contando con el apoyo de tutores y asesores y el diseño de un cronograma de trabajo, quienes conjuntamente consiguieron la factibilidad de este trabajo. Finalmente, esta revisión bibliográfica de la literatura científica estará disponible en la base de datos del repositorio de la Universidad Católica de Cuenca, beneficiando al personal sanitario al brindarle información actualizada, y principalmente a las personas adultas con diarrea de origen infeccioso.

CAPÍTULO II

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo general

Establecer el efecto del uso de probióticos en diarrea infecciosa en adultos.

2.2 Objetivos específicos

1. Describir desde el punto de vista fisiopatológico la diarrea en el adulto.
2. Enumerar y describir los factores de riesgo de diarrea aguda infecciosa en adultos.
3. Conocer los agentes causales de la diarrea infecciosa aguda en adultos (bacteriano, parasitario, viral)
4. Establecer los efectos benéficos y adversos de los probióticos en la diarrea infecciosa aguda en pacientes adultos.
5. Establecer la relación entre el uso de probióticos y la duración de la diarrea infecciosa en adultos.
6. Establecer la relación entre el uso de probiótico y los días de hospitalización.

CAPÍTULO III

3. DESARROLLO Y METODOLOGÍA

3.1 Protocolo de investigación

3.1.1 Tipo de estudio

Estudio bibliográfico narrativo.

3.2 Criterios de inclusión y exclusión

3.2.1 Criterios de inclusión:

- Población/indicaciones clínicas: se incluyeron estudios con poblaciones adultas diagnosticadas de diarrea infecciosa (aguda) y a quienes se les prescribió probióticos.
- Tiempo de publicación: artículos desde el año 2016 al 2021.
- Idioma: se incluyeron bibliografía en los idiomas inglés y español.
- Tipos de publicación: se incluyó artículos científicos: meta-análisis, revisiones sistemáticas, ensayos clínicos controlados, estudios de cohortes.

3.2.2 Criterios de exclusión:

- Tipos de publicación: se excluyó cartas, editoriales, publicaciones en congresos, erratas, tesis de pregrado o posgrado (literatura gris).
- Estudios con pacientes con patologías no gastrointestinales.

3.3 Adquisición de la evidencia

3.3.1 Búsqueda bibliográfica

Se realizó una revisión de bibliografía sobre uso de probióticos en diarrea en adultos. Fueron incluidos documentos científicos desde el año 2016 en adelante, obtenidos de las bases de datos PubMed, Cochrane, Science Direct, Redalyc, Scielo y Medigraphic.

3.3.2 Los términos de búsqueda

Se diseñaron búsquedas concatenadas para las bases de datos utilizando una estructura de búsqueda con términos del Medical Subject Headings (MeSH) para búsqueda bibliográfica en inglés y Descriptores en Ciencias de la Salud (DeCS) para bibliografía en español.

Términos MeSH: diarrhea, acute disease, adult, diarrhea/epidemiology, diarrhea/physiopathology, diarrhea/therapy probiotics/therapeutic use.

Términos DeCS: diarrea infecciosa, adulto, factores de riesgo, fisiopatología, terapéutica, probióticos.

3.4 Selección de estudios.

Cribado de resúmenes y textos completos.

Mediante el método STROBE, se evaluó y seleccionó los diferentes artículos de rigor científico, los cuales cumplieron especificaciones de los criterios de inclusión y exclusión definidos en el protocolo de estudio. En el proceso de selección de estudios se obtuvieron referencias bibliográficas en ocasiones duplicadas, «literatura gris» como por ejemplo los resúmenes de congresos y publicaciones con actualizaciones de una misma serie, entre otros condicionantes, las cuales fueron eliminadas.

Tras la selección de los resúmenes se pasó a un segundo escalón seleccionando los “textos completos” de los trabajos identificados previamente, en base a la lista de comprobación de los ítems para incluir en la publicación. Todo este proceso de la selección de estudios fue colocado en un diagrama de flujo, que estratifica la pérdida de estudios en la identificación-cribado-elegibilidad-selección de los artículos científicos (20).

3.5 Búsqueda de información

La búsqueda de documentos se realizó con base a los términos MeSH y lenguaje libre en español; obteniendo 458 artículos in extenso, fueron recopilados 344 artículos de Pubmed, 3 de Cochrane, 102 de Science Direct, 6 de Scielo, 1 de Redalyc, y 2 de Medigraphic. Se eliminaron 15 archivos por ser duplicados. Posterior a la revisión de las fichas bibliográficas se eliminaron 418 artículos por no cumplir con los criterios de inclusión (sin desenlace de interés,

conferencias, reporte de caso, comunicados, discusión, editorial, capítulo de libro, errata). Los 25 artículos restantes en idioma inglés fueron estudiados y aceptados para la elaboración de esta revisión bibliográfica (Anexo N° 1)

3.6 Características de los estudios incluidos

Los estudios incluidos en la revisión bibliográfica se ordenaron con base a su importancia y relevancia clínica, de los cuales se extrae en forma resumida las partes principales de cada uno, siendo estos: autor/es, año, revista, número participantes, diseño, intervención, comparación y resultados.

CAPÍTULO IV

4 RESULTADOS

4.1 Fisiopatología de la diarrea.

Los agentes infecciosos (protozoarios, helmintos, parásitos, bacterias, hongos, virus) son la causa habitual de la gastroenteritis aguda. Estos agentes causan diarrea por varios mecanismos, incluyendo la adherencia, la invasión de la mucosa, la producción de enterotoxinas y/o la producción de citotoxinas (5). Estos mecanismos provocan un aumento de la secreción de líquido y/o una disminución de la absorción. Esto produce un aumento del contenido de líquido luminal que no puede reabsorberse adecuadamente, lo que conduce a la deshidratación con la pérdida de electrolitos y nutrientes (21,22).

Los 2 mecanismos principales responsables de la diarrea aguda son (5,21):

- 1) Daño al borde del cepillo velloso del intestino, que causa una mala absorción del contenido intestinal y conduce a una diarrea osmótica.
- 2) Liberación de toxinas que se unen a los receptores de enterocitos específicos y causan la liberación de iones de cloruro en la luz intestinal, lo que lleva a diarrea secretora.

Los microorganismos pueden producir toxinas que facilitan la infección. Las enterotoxinas, generadas por algunas bacterias (*Escherichia coli* enterotoxigénica, *Vibrio cholerae*, *Staphylococcus aureus*, *Clostridium perfringens*, *salmonella*, *Bacillus cereus*, etc.) actúan directamente sobre los mecanismos de secreción y producen una diarrea acuosa (agua de arroz) típica y abundante (21). No se produce una invasión de la mucosa. El intestino delgado es el principal afectado, y la elevación de los niveles de monofosfato de adenosina (AMP) es el mecanismo patogénico común (22).

La producción de citotoxinas por parte de otras bacterias (*Shigella dysenteriae*, *Vibrio parahaemolyticus*, *Clostridium difficile*, *E. coli* enterohemorrágica) da lugar a la destrucción de las células de la mucosa, lo que provoca heces

sanguinolentas con células inflamatorias. Se produce una disminución de la capacidad de absorción (13,21).

La invasión de los enterocitos es el método preferido por microbios como Shigella, Campylobacter y E coli enteroinvasiva que causan destrucción y diarrea inflamatoria. Del mismo modo, las especies de Salmonella y Yersinia también invaden las células, pero no causan la muerte celular. Por lo tanto, no suele producirse disentería. Sin embargo, estas bacterias invaden el torrente sanguíneo a través de la lámina propia y pueden causar fiebres entéricas como la fiebre tifoidea (21,23).

4.2 Factores de riesgo de diarrea aguda infecciosa en adultos.

Como se evidencia en la tabla N°1, existen múltiples factores de riesgo que comprometen a una persona adulta a adquirir una diarrea aguda infecciosa, entre ellas figuran el sexo del paciente (mayor frecuencia de casos en hombres), la edad de paciente (menores a 64 años) (24), hábitos higiénicos (lavado de manos, uñas cortas), la profesión (obreros/agricultores), factores climáticos (temperatura entre 21 °C a 31.8 °C, humedad del ambiente, precipitaciones pluviales, presión atmosférica), la ingesta de alimentos/agua contaminados, antecedentes de viajes (a países en desarrollo, especialmente).

Tabla N° 1. Factores de riesgo de diarrea aguda infecciosa en adultos. (Autor: Michelle Vera)

Autor	Año	Diseño	Participantes	Intervención (grupos de pacientes)	Comparación (otra característica)	Resultados				
						Variable	OR	IC 95%	Valor p	
Mama M. et al. (25)	2016	Estudio transversal	345	Trabajadores de una planta de procesamiento de alimentos		Variable	OR	IC 95%	Valor p	
						Uñas no cortadas	1.84	1.05–3.23	0.033	
						Lavarse las manos después de ir al baño Sólo con agua	2.08	1.24–3.49	0.066	
						Tocar los alimentos con las manos desnudas	5.34	2.71–10.52	0.000	
Gong X. et al. (26)	2019	Estudio retrospectivo	9573	Pacientes con diarrea infecciosa (vírica o bacteriana)		Picos estacionales de diarrea infecciosa tanto en verano (pico de bacterias, E. coli y Vibrio parahaemolyticus, etc.) como en invierno (pico de virus, Norovirus, etc.).			<0,001	
						La infección vírica representó el 60,19%. Cinco patógenos predominantes: Norovirus, Rotavirus, E. coli, Vibrio parahaemolyticus y Salmonella				
Wang H. et al. (27)	2019	Metaanálisis y meta regresión	301593	Pacientes con otras causas de diarrea infecciosa		Variable	OR	IC 95%		
						La temperatura que presentaba el mayor riesgo de diarrea infecciosa era de 16,7 °C	2,29	1,53- 3,46		
						Cuando la temperatura disminuía (hasta 6,2 °C), el riesgo de infección diarrea se retrasaba 2 días, encontrándose el mayor riesgo en el 5º día	1,057	1,030-1,084		
						Cuando la temperatura aumentaba (alrededor de 16,7 °C), aumentaba el riesgo de producirse infección diarrea en el primer día	1,081	1,045-1,118		
La temperatura de referencia era de 16,7 °C. – la temperatura de menor riesgo era 6,2°C										
Lin S. et al. (28)	2019	Estudio retrospectivo	12083	2329 casos de diarrea por norovirus		Frecuencia de diarrea infecciosa viral	Variable	%	Valor p	
							Hombres	20,78%	<0,05	
							Mujeres	17,73%		
							30 y 44 años	21,51%		
							Temporada de invierno	26,5%		
							Haber viajado	19%		
El riesgo de diarrea infecciosa por norovirus aumenta en temporada de invierno, haber tenido antecedentes de viajes, ser hombre, tener entre 30 a 44 años										
Liu Z. et al. (24)	2016	Estudio retrospectivo	3709	Pacientes con disentería bacilar		Variables	RR	IC 95%		
						Inundaciones	1,52	1,08-2,12		
						Mujeres	1,65	1,06-2,56		
						Agricultores	1,23	0,73-2,08		
						< 64 años	1,46	0,94-2,27		
						El aumento del riesgo de infecciones bacilares se da en periodos de inundaciones, el ser mujer, desarrollar actividades de agricultura y tener menos de 64 años.				
Hawash Y. et al. (29)	2017	Un estudio transversal prospectivo	163	Pacientes con diarrea		Variable	Valor p			
						Giardia duodenalis, en menores de 40 años	0.006			
						Cryptosporidium, en mayores de 40 años	0.036			
						Infecciones protozoarias como giardiasis se producen en personas menores de 40 años y la criptosporidiosis en mayores de 40 años				
Wang	2019	Estudio	167691	Pacientes con diarrea		Variable	Valor de referencia	RR	IC 95%	

H. et al. (30)		retrospectivo		infecciosa (cólera, la disentería bacilar, la fiebre tifoidea y la paratifoidea)		Temperatura media	31.85 °C	1.23	1.20–1.25
						Rango (variabilidad) de temperatura diurna	0.90 °C	1.19	1.15–1.23
						Humedad relativa	99.70%	1.23	1.21–1.25
						Precipitación fluvial	169.43 mm	1.20	1.13–1.26
						Presión atmosférica.	954.70 hpa	1.43	1.37–1.50
						Hombres	60.68%		
hay aumento del riesgo de diarrea infecciosa cuando existen condiciones climáticas como la temperatura elevada (23% mayor riesgo), variación de temperatura habitual alrededor de 1 °C, humedad ambiental, precipitación pluvial y presión atmosférica elevadas (43% mayor riesgo). Además, los casos fueron más frecuentes en hombres.									
Stoney R. et al. (31)	2017	Estudio de cohorte prospectivo	628	Pacientes con diarrea del viajero	Pacientes sin diarrea del viajero	Variable	Reporto diarrea del viajero Mediana (rango)	No diarrea del viajero Mediana (rango)	Valor p
						Duración del viaje (días) (Asia, América Central y Latina, África)	13 (4–65)	11 (3–36)	< 0.0001
						Pacientes que permanecen mayor tiempo de viaje, tienen mas riesgo de diarrea infecciosa. En las personas de acuerdo al número de días se encontró una mediana de 13 días y los que no presentaron tienen una mediana de 11 días. Con destinos más frecuentes como Asia, América Central y Latina, África			
McCrickard L. et al. (32)	2018	Estudio retrospectivo	12819	Pacientes con infección por Shigella spp.		Variable	OR	IC 95%	Valor p
						Hombres vs mujeres (18–49)	1.32	1.15–1.52	< 0.001
						Hombres vs mujeres (Shigella flexneri)	1.39	1.10–1.75	0.005
						Raza (blancos vs negros)	1.36	1.22–1.52	< 0.001
Los hombres presentan 32% más riesgo frente a mujeres, especialmente infección por S. flexneri, donde las personas blancas presentan 1.36 veces mas riesgo y por ende mayor probabilidad de diarrea infecciosa.									
Chen C. et al. (33)	2019	Estudio observacional retrospectivo	1926	Pacientes con infección por Shigella		Variable	IC 95%	Valor p	Aumento de la incidencia
						Verano		< 0.001	
						Temperaturas alrededor de 21 °C	3 – 13	< 0.001	8%
						Humedad relativa del 70-74%.	2 - 11	< 0.05	5%
						Incidencia	Hombres	8/100000 habitantes	
							Mujeres	9/100000 habitantes	
La incidencia de shigelosis es mayor en mujeres, con riesgo significativamente mayor cuando la temperatura ambiental se encuentra alrededor de 21 °C (especialmente verano) y cuando la humedad ambiental es elevada entre 70% a 74%									
Ma Y. et al. (34)	2021	Estudio retrospectivo	45691	Pacientes con disentería bacilar		Variable	RR	IC 95%	Valor p
						Mujer	1,272	1.057–1.531	< 0.05
						Hombre	1,515	1.262–1.818	< 0.05
						15-64 años	1.266	1.252–1.878	< 0.05
						Estudiante	1.857	1.196–2.884	< 0.05
						Trabajador	1.593	1.040–2.441	< 0.05
El riesgo de disentería bacilar fue casi el doble en hombres frente a mujeres (M: 27% vs H: 51%), entre los 15 a 64 años existe 1.26 veces mayor riesgo de diarrea infecciosa, especialmente al ser estudiante y trabajador (RR: 1.85 y 1.59, respectivamente).									
Njuguna C. et al.	2016	Casos y controles	805	284 casos de diarrea aguda	521 controles sanos	Variable	RR	IC 95%	Valor p
						Presencia de coliformes en el agua	2,56	1,21-5,4	0,014

(35)						Existe mayor riesgo de diarrea aguda con la ingesta de agua contaminada.			
						Variable	OR	IC 95%	Valor p
Van den Beld M. et al. (36)	2019	Estudio transversal multicéntrico	254	Pacientes con diarrea infecciosa (Shigella spp. y Escherichia coli enteroinvasiva)		Coinfección otro patógeno entérico (Campylobacter jejuni, Salmonella spp. y Yersinia enterocolitica)	2.72	1.15–6.38	<0.05
						Historia de los viajes	4.62	1.57–13.57	<0.05
						Sur América	3.07	1.04–9.04	<0.05
						Agua/alimentos contaminados	3.04	1.44–6.42	<0.05
						Sexo entre hombres	3.22	1.70–6.09	<0.05
						Existe un mayor riesgo de diarrea infecciosa cuando una persona realiza viajes (en especial América Latina), al ingerir agua o alimentos contaminados y al existir coinfección. Además, se ha evidenciado que mantener relaciones sexuales homosexuales (entre hombres) aumenta el riesgo.			
Duarte J. et al. (37)	2019	Estudio retrospectivo	8080	Pacientes con diarrea infecciosa		Variable	OR	IC 95%	Valor p
						Nivel del río (2 a 14 metros de aumento)	1.07	1.06 - 1.10	<0.001
Se evidencia que modificaciones ambientales como aumento del caudal del río (aledaño a la zona), produce un ligero incremento en el riesgo de padecer diarreas infecciosas.									
Liu Z. et al. (38)	2020	Estudio retrospectivo	396134	Pacientes con disentería bacilar		Hay asociación positiva entre la temperatura y la disentería bacilar, cuando las temperaturas se elevan (21 a 25 °C) encima de la media local (16 a 20 °C), representando aumento entre el 13% al 16% de la carga normal de la enfermedad.			

4.3 Los probióticos

Los probióticos son microorganismos vivos o muertos que otorgan beneficio a un huésped, cuando son administrados en cantidades adecuadas. Para el uso de probióticos en la práctica clínica, estos deben tener evidencia de beneficio y con estudios basados en humanos. El *Bifidobacterium* y las cepas de bacterias lácticas son las bacterias más utilizadas que presentan propiedades probióticas y se incluyen en muchos alimentos funcionales y suplementos dietéticos (15). Se ha demostrado que los probióticos previenen y mejoran el curso de trastornos digestivos como la diarrea aguda, nosocomial o por antibióticos, dermatitis atópica (eczema), rinitis alérgica y algunas patologías intestinales inflamatorias en los adultos (39). Además, los probióticos pueden ser integrados como colaboradores en el tratamiento de trastornos metabólicos como la obesidad, síndrome metabólico, enfermedad del hígado graso no alcohólico (40).

Mecanismos de acción de los probióticos

Los probióticos afectan la microbiota intestinal al intervenir en 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 ecosistema 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 sus usos más ampliamente reconocidos de los probióticos (Tabla 2) (15,41).

Además, los probióticos reducen la intolerancia a la lactosa incrementando la actividad lactásica del intestino, de esta manera el trofismo intestinal mejora. Se ha evidenciado que los probióticos inducen de un pH ácido menor de 4, a causa de la formación de ácidos grasos de cadena corta (acetatos, butiratos, etc.) los cuales llegan a concentraciones que pueden impedir el crecimiento de

patógenos. Lactobacilos y bifidobacterias tienen la capacidad de producir antibióticos naturales de amplio espectro (lactocinas, helveticinas, curvacinas, nicinas y bifidocinas), antagonizando a los patógenos, se ha probado que estas bacterias probióticas también promueven la maduración e integridad intestinal, contribuyendo a la modulación de la inmunidad intestinal (15).

También, los probióticos mantienen la capacidad de incrementar la expresión de mucinas (MUC2 y MUC3) las cuales estimulan y ayudan al recubrimiento intestinal de una capa mucoide, muy eficaz en la lucha antibacteriana. Tienen la capacidad de adherirse a los enterocitos y colonocitos, impactando la composición del ecosistema intestinal, incrementando el efecto barrera no dependiente del sistema inmunológico. En ocasiones compiten con diversos patógenos en su adhesión al epitelio por medio de ciertos determinantes adhesivos, ocupando sus lugares de nidación e inhibiendo el crecimiento de especies enteropatógenicas (15).

Lactobacillus, Bifidobacterium, Saccharomyces boulardii y algunas de las especies E. coli y Bacillus se encuentran entre las especies de probióticos más utilizadas, mientras que, agentes nuevos como el Clostridium butyricum, son aprobados recientemente en la Unión Europea (15,40). En cuanto a la identificación de las cepas probióticas se utiliza el género, especie, subespecie (si corresponde) y una designación alfanumérica que identifique una determinada cepa—por ejemplo, Lactobacillus casei DN-114001 o Lactobacillus rhamnosus GG. (15,41). La viabilidad de la cepa (expresado en unidades formadoras de colonias o UFC) hasta el final de la vida útil del producto, y el uso de la identificación de las cepas probióticas, son aspectos importantes para su calidad, las cuales van en dependencia del fabricante (15,42).

Normalmente, los productos en venta aportan alrededor de 1 a 10 mil millones de UFC/dosis, pero hay cierto productos que necesitan mas y otros menos concentraciones para obtener su eficacia, por lo que es difícil establecer una dosis general, peor su dosificación se basa en estudios en humanos, cuyos resultados hayan demostrado beneficio para la salud (Tabla N° 3) (15). Hay que tener en cuenta que en las diarreas primero se trata la causa sumado a la

hidratación y la administración de probióticos como coadyuvantes para disminuir el tiempo de tratamiento

Tabla N° 2. Mecanismos de acción de los probióticos (15,40,41).

Mecanismo de acción
<p>1. Colonización y normalización de comunidades microbianas intestinales alteradas</p> <p>2. Exclusión competitiva de patógenos y producción de bacteriocinas Se refiere a la situación en la que una especie bacteriana compete por los sitios receptores en el tracto intestinal con más fuerza que otras especies. La reducción del pH luminal, competencia por las fuentes nutricionales y producción de bacteriocinas (proteínas o toxinas peptídicas que inhiben el crecimiento de bacterias similares o de cepas cercanas) o sustancias similares, son algunos de los principales mecanismos.</p> <p>3. Actividades enzimáticas y producción de ácidos grasos volátiles -Actividades enzimáticas: las actividades enzimáticas de los probióticos en la luz intestinal pueden desempeñar un papel en los efectos biológicos de estos probióticos, siendo la actividad β-galactosidasa la más típica. Además, los probióticos interactúan con los ácidos biliares en la luz del intestino modificando el metabolismo de los ácidos biliares y, a su vez, influyendo en la absorción del colesterol. La hidrolasa de sales biliares es una enzima producida por especies bacterianas de varios géneros asociadas al tracto gastrointestinal y por la mayoría de los probióticos conocidos; esta enzima puede participar en la primera reacción de desconjugación de las sales biliares. -Ácidos grasos volátiles: existe una mayor producción de butirato fecal, de ácido propiónico y acético, las cuales disminuyen la cantidad total de 6 géneros de Clostridiales, (Faecalibacterium, Blautia, Anaerostipes, Pseudobutyrvibrio, Clostridium y Butyrivibrio)</p> <p>4. Adhesión celular y producción de mucina La adhesión a la mucosa intestinal es necesaria para la colonización y posterior interacción entre las cepas probióticas administradas y el huésped. Esta interacción específica es necesaria para la modulación del antagonismo contra los patógenos y para las acciones en el sistema inmunitario. Las células epiteliales intestinales secretan mucina para evitar la adhesión de bacterias patógenas.</p> <p>5. Modulación del sistema inmunitario La microbiota intestinal modula el sistema inmunitario mediante la producción de moléculas con funciones inmunomoduladoras y antiinflamatorias capaces de estimular las células inmunitarias. Estos efectos inmunomoduladores se deben a la interacción de las bacterias probióticas con las células epiteliales y dendríticas y con los monocitos/macrófagos y linfocitos. -Modulación de la IgA y de la producción de citoquinas La IgA es secretada por los linfocitos B intestinales y se expresa en la superficie basal del epitelio intestinal como transportador de anticuerpos, además, estimulando de forma potente la producción de IgA, mejorando así la función de barrera. -Interacción de los probióticos con los receptores tipo Toll (RTT) y la cascada de señalización celular Los RTT son una familia de receptores de reconocimiento de patrones evolutivamente conservados que reconocen una amplia gama de componentes microbianos. Comprende una familia de receptores tipo Toll incluye 11 proteínas (RTT1-RTT11), y la activación de los RTT se produce tras la unión del ligando a las repeticiones extracelulares ricas en leucina. -Interacción con el eje cerebro-intestino La microbiota intestinal, el sistema de señalización cerebro-intestinal y la interacción de la microbiota con los receptores genéticos han demostrado estar asociados con la salud de la persona y con el desarrollo del comportamiento a corto y largo plazo. El papel de la microbiota intestinal en la salud y la enfermedad en los primeros años de vida se ha vuelto muy relevante debido a la evidencia de que la microbiota intestinal puede influir en muchos aspectos del comportamiento humano</p>

Fuente: Plaza et al. (40).

Tabla N° 3. Dosis recomendadas de probióticos para tratamiento de diarrea aguda en adultos.

Trastorno	Cepa de probiótico	Dosis recomendada
Diarrea aguda en adultos	Lactobacillus paracasei B 21060 o L. rhamnosus GG	10 ⁹ UFC, dos veces al día
	Saccharomyces boulardii CNCM I-745, cepa de S. cerevisiae	5x10 ⁹ UFC/cápsula o 250 mg dos veces al día
Diarrea del viajero	<ul style="list-style-type: none"> •L. rhamnosus GG •Saccharomyces boulardii 	<ul style="list-style-type: none"> •2x10⁹ UFC diarias, empezar 2 días antes de la salida y continuar hasta el regreso. •5x10⁹⁻¹⁰ UFC diarias, empezar 5 días antes de la salida
Diarrea por Clostridium difficile	L. acidophilus y L. bulgaricus	10 ¹⁰ UFC diarias x 4 semanas con vancomicina y/o metronidazol

Fuentes: Islam et al. (39) y Guarner et al. (15).

4.4 Efectos (benéficos y adversos) de los probióticos en la diarrea infecciosa aguda en pacientes adultos.

4.1.1 Entre los beneficios detectados (ver tabla N° 4) en el uso de probióticos se involucra.

- Inhiben el crecimiento de bacterias patógenas, reduciendo el riesgo de infección por *Clostridium difficile* en adultos hospitalizados. En particular, se ha demostrado que algunos compuestos producidos por *L. plantarum* y *L. acidophilus* inhiben el crecimiento de *C. difficile* mediante la producción de péptidos antimicrobianos conocidos como bacteriocinas (43).
- Además, se ha demostrado que *L. plantarum* 299v disminuye el pH luminal a niveles cercanos a 4, mediante la síntesis de ácidos grasos de cadena corta fecales en pacientes con diarrea, contribuyendo a la vez, a reducir los efectos adversos de los antibióticos. También, *Lactobacillus casei* cepa Shirota (LcS) inhibía su crecimiento por aumento de la concentración de ácido acético y la acidez fecal (15,44).
- Tiene efecto antibacteriano (*L. brevis* fg104) contra *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella typhimurium* y *S. aureus*, siendo capaz de competir (52%), inhibir (47%) y desplazar (21%) la adhesión de *S. aureus* a las células (49).
- Mejora la inflamación gastrointestinal y tendencia a la mejora en el dolor cólico, según investigaciones se ha propuesto que algunos metabolitos de los probióticos parecen desempeñar un papel en la modulación de diversas vías de señalización y metabólicas en las células, como las vías metabólicas que regulan la proliferación celular, la diferenciación, la apoptosis o la inflamación (15,50).
- Ejercen efecto sobre el sistema inmunológico, por ejemplo, el uso de *E. faecalis* T-110 (muerto por calor) puede ser una contramedida contra la disfunción inmunitaria relacionada con la edad y las infecciones intestinales, especialmente la infección por *C. difficile* en personas de edad avanzada (46).

4.4.2 Efectos adversos

Los efectos adversos en el uso de probióticos, éstos tienen capacidad de producir varias toxinas y de albergar genes móviles de resistencia antimicrobiana (*Bacillus*) indicando un riesgo potencial para la salud. Se identificaron cuatro genes principales de toxinas (*ces*, *nhe*, *hbl* y *cytK1*), la presencia de Cereulide (una toxina emética producida por *B. cereus* frecuentemente implicada en la intoxicación alimentaria), identificando, además, enterotoxina no hemolítica (*Nhe*) (toxica emética y síndrome diarreico), la hemolisina BL (*Hbl*) y la citotoxina K1 (*CytK1*) (síndrome diarreico) (45).

Además, se ha encontrado que la mayoría de los eventos adversos fueron espasmos musculares, náuseas, fiebre, heces blandas, alteración del gusto, flatulencia y confusión, este último se produce debido a que muchas colonias de bacterias probióticas que se reproducen en el intestino delgado liberan a grandes cantidades de ácido D-láctico, producidos por la fermentación de los azúcares de los alimentos por parte de la bacteria *Lactobacillus*, que puede producir acidosis metabólica y toxicidad para las células cerebrales (41).

Tabla N° 4. Efectos (benéficos y adversos) de los probióticos en la diarrea infecciosa aguda en pacientes adultos.

Autor	Año	Diseño	Participantes	Intervención	Comparación	Resultados			
						Variable	RR	IC 95%	
Shen N. et al. (43)	2017	Revisión sistemática	6261	Cohorte de 3277 con uso de probióticos	Cohorte de 2984 Sin probióticos	Probióticos administrados en los 2 días siguientes al inicio de los antibióticos	0.32	0.22-0.48	
						Administración posterior	0.70	0.40-1.23	
						La administración de probióticos más cerca de la primera dosis de antibióticos reduce el riesgo de infección por Clostridium difficile en >50% en adultos hospitalizados			
						Se observó una incidencia significativamente menor de fiebre y una mejora de los movimientos intestinales en el grupo de leche fermentada con Lactobacillus casei cepa Shirota (LcS) en comparación con el grupo de placebo. El número de Bifidobacterium y Lactobacillus fue significativamente mayor (p < 0,01), el número de bacterias destructivas como Clostridium difficile fue significativamente menor (p < 0,05), y la concentración de ácido acético fecal y la acidez total fueron significativamente mayores en el grupo de LcS.			
Cui Y. et al. (45)	2020	Evaluación sistemática	65 pacientes aislados con de Bacillus spp	Probióticos Bacillus		En conjunto, la capacidad de producir varias toxinas y de albergar genes móviles de resistencia antimicrobiana en los probióticos Bacillus indica un riesgo potencial para la salud, no solo humana, sino del medioambiente en general.			
Inatomi T. et al. (46)	2020	Estudio experimental	20 hámsteres	10 hámsteres sin probiótico	10 hámsteres con probiótico (Enterococcus faecalis T-110 muerto por calor)	El uso de E. faecalis T-110 muerto por calor puede ser una contramedida contra la función inmunitaria relacionada con la edad y las infecciones intestinales, especialmente la infección por C. difficile, en humanos de edad avanzada			
McFarland L. et al. (47)	2019	Sistemática y metaanálisis	5541	Pacientes con diarrea del viajero (DV) y uso de probiótico	Pacientes con diarrea del viajero (DV) y sin uso de probiótico	Variable	RR	IC 95%	Valor p
						Saccharomyces boulardii CNCM I-745	0,79	0,72-0,87	0,001
Ma Y. et al. (48)	2020	Sistemática y metaanálisis	4692	Pacientes con diarrea por Clostridium difficile más uso de probiótico	Pacientes con diarrea por Clostridium difficile más uso de placebo	Probióticos y diarrea por Clostridium difficile	0,33	0,17-0,61	0,023
						Lactobacillus casei	0,19	ICr 0,06-0,63	
						El uso de probióticos redujo las tasas de incidencia de la diarrea asociada a Clostridium difficile			
Hojjati M. et al. (49)	2020	Estudio experimental		Uso del Lactobacillus brevis gp104		El efecto antibacteriano de L. brevis fg104	Escherichia coli ATCC 25922, Pseudomonas aeruginosa PTCC 1707, Salmonella typhimurium PTCC 1609 y S. aureus ATCC 25923		
						L. brevis gp104 vs S. aureus	<ul style="list-style-type: none"> • Competir (52%) • Inhibir (47%) • Desplazar (21%) la adhesión 		
Grubb D. et al. (50)	2020	Ensayo aleatorizado, paralelo, doble ciego y controlado con placebo	68	Probiótico (Bifidobacterium animalis subsp. lactis) + PreforPro (bacteriófago prebiótico) n:12	Probiótico solo Bifidobacterium animalis subsp. Lactis. n:10	B. lactis con PreforPro	Mejoras dentro del grupo en la inflamación gastrointestinal (p = 0,01)	Tendencia a la mejora en el dolor de colon (p = 0,08)	
						Sin mejoras en el grupo que sólo consumía el probiótico.			
						Mayor aumento de Lactobacillus y taxones microbianos productores de ácidos grasos de cadena corta en las heces de los participantes que tomaron PreforPro + B. lactis			

Kunishima K. et al. (51)	2019	Estudio in vitro		Uso de la cepa probiótica cepa probiótica de Clostridium butyricum MIYAIRI 588.	CTX-M-15 positivo, E. coli BLEE y Enterobacteriaceae resistentes a los carbapenems	Clostridium butyricum MIYAIRI 588 suprimió la transcripción del gen blaCTX-M durante la fase de crecimiento de E. coli.
Plaza J. et al. (40)	2019	Revisión bibliográfica				Los probióticos desempeñan un papel en el mantenimiento de la homeostasis energética y la regulación de la funcionalidad en los tejidos. Del mismo modo, los metabolitos probióticos son capaces de interactuar con el eje cerebro-intestino y desempeñan un papel en el comportamiento social de la persona.

4.5 Relación entre el uso de probióticos y la duración de la diarrea infecciosa en adultos

Existe evidencia de que merma el tiempo de duración de la diarrea infecciosa, con una resolución promedio de 3,04 días con probiótico, frente a 3,52 días, sin probiótico (ver tabla N° 5).

4.6 Relación entre el uso de probiótico y los días de hospitalización

Según la evidencia (ver tabla N° 6), la duración de hospitalización en pacientes con diarrea infecciosa sin tratamiento probiótico es 3,66 días (días promedio), mientras que cuando se administró probióticos, este período se redujo a 3.16 días, siendo de 12 a 18,03 horas más corta con el uso de probióticos.

Tabla N° 5. Relación entre el uso de probióticos y la duración de la diarrea infecciosa en adultos.

Autor	Año	Diseño	Participantes	Grupo de pacientes	Comparación	Resultados			
						Variable	Media en días	DE	Valor p
Sharif A. et al. (52)	2017	Ensayo clínico aleatorio de doble ciego	50	Pacientes con diarrea y tratamiento con probiótico	Pacientes con diarrea y con placebo (control)	Probióticos	3.04	1.16	0.03
						Control	3.52	1.01	
						El uso de probióticos redujo el tiempo de diarrea infecciosa			
Hom J. et al. (53)	2016	Revisión sistemática	10159	Probiótico	Placebo o sin probiótico	Resultado	Número de participantes	Tamaño del efecto (IC 95%)	
						Duración media de la diarrea, (72 horas)	4,555	-24.8 (-33.6 a -15.9)	
						Diarrea que dura >4 días	2,853	0.41 (0.32 a 0.53)	
						Frecuencia media de deposiciones en el día 2	2,751	-0.80 (-1.14 a -0.45)	
Los probióticos han demostrado tener efectos clínicos beneficiosos en la diarrea infecciosa aguda al reducir la duración y la frecuencia de la diarrea									
Ansari F. et al. (54)	2020	Revisión sistemática y metaanálisis	3082			Los probióticos mejoran los síntomas de la gastroenteritis viral, incluida la duración de la diarrea (diferencia media de 0,7 días, IC del 95%: 0,31 a 1,09 días)			

Tabla N° 6. Relación entre el uso de probiótico y los días de hospitalización

Autor	Año	Diseño	Participantes	Grupo de pacientes	Comparación	Resultados			
						Variable	Media en días	DE	
Collinson S. et al. (1)	2020	Revisión sistemática	412	Pacientes con uso de probióticos	Pacientes sin uso de probióticos	Pacientes con uso de probióticos	Duración de hospitalización más corta -18,03 horas	IC 95% -27,28 a -8,78	
Ansari F. et al. (54)	2020	Revisión sistemática y metaanálisis	3082			Los probióticos mejoran la duración de la hospitalización (diferencia media de 0,76 días, IC del 95%: 0,61 a 0,92 días).			
Sharif A. et al. (52)	2017	Ensayo clínico aleatorio de doble ciego	50	Pacientes con diarrea y tratamiento con probiótico	Pacientes con diarrea y con placebo	Variable	Media en días	DE	Valor p
						Probióticos	3.16	1.18	
						Control	3.66	0.91	
El uso de probióticos puede ser eficaz para reducir la duración de en la diarrea.									

CAPÍTULO V

5.1 DISCUSIÓN

En el estudio de Li J. et al., (55) el 52,05% de los casos con diarrea infecciosa fueron hombres, con mayor prevalencia a la edad de 50 a 69 años (31,9%) seguido de los 30 a 49 años (26,98%), detectando un total de 7 tipos de bacterias y 5 tipos de virus. La tasa de positividad para bacterias fue del 12,61% (vibrio parahaemolyticus, E. coli, Vibrio cholera, S. aureus, Clostridium perfringens, Salmonella, Bacillus cereus, Shigella). La tasa de positivos por virus fue del 31,80%, siendo principalmente norovirus y rotavirus. Según Njuguna C. et al., (35) la Shigella fue el patógeno bacteriano más frecuente aislado en el 23,6% de los casos, mientras que la Entamoeba histolytica fue el patógeno protozoario más prevalente con el 10,2% de casos,

Mientras que Hawash Y. et al. (29) manifiestan en su estudio que, de manera general, el 20,8% presentaron protozoos, 19,6% virus, 2,8% bacterias y 9,8% mixtas). Los rotavirus (19,6%), Giardia duodenalis (16,5%) y Cryptosporidium spp. (8,5%) fueron los patógenos más detectados. También se detectaron Adenovirus (4,2%), Salmonella (3%), Escherichia coli productora de toxina Shiga (3%) y Entamoeba histolytica (2,4%), los datos mencionados con anterioridad ponen de manifiesto que un perfil epidemiológico con respecto a la diarrea infecciosa varía según condiciones sociodemográficas, cultura, hábitos higiénicos, etc., de la población estudiada.

Entre los factores de riesgo se describen los ambientales, Lin S. et al. (28), expresan que el aumento de casos de diarrea infecciosa se manifiesta en la temporada de invierno. Mientras Chen C. et al., (33) manifiestan mayores casos en verano. En contraste, Gong X. et al. (26), encontraron que los picos estacionales de diarrea infecciosa se dan tanto en verano (pico de bacterias, E. coli y Vibrio parahaemolyticus, etc.) como en invierno (pico de virus, Norovirus, etc.).

Liu Z. et al. (38), encontraron asociación positiva entre la temperatura y la enfermedad de disentería bacilar, con temperaturas por encima de la media local (18 °C) que representan entre el 13% y el 16% más de la carga normal de

la enfermedad. Así lo manifiestan otros varios autores como Chen C. et al. (33), donde temperaturas alrededor de 21 °C incrementan en un 8% la tasa normal de los casos de diarreas infecciosas. Wang H. et al. (30) manifiestan que la temperatura media de 31.85 °C otorga un riesgo de 1,23 veces, y si el rango de temperatura diurna varía con un aumento de 0.90 °C, da 1,19 veces mayor probabilidad de tener diarrea infecciosa, además, situando en este contexto la importancia y relevancia que otorga el cambio climático.

Wang H. et al. (27), encontraron en su estudio en China, que la temperatura ambiental que correspondía al mayor riesgo de diarrea infecciosa era de 16.7 °C (OR 2,29), cuando la temperatura ambiental disminuía a alrededor de 6.2 °C, el riesgo de diarrea infecciosa se retrasaba 2 días, encontrándose el mayor riesgo en el 5^{to} día. Mientras que, si la temperatura alcanzaba los 16,7 °C, el riesgo de diarrea infecciosa aumentaba al primer día, además, el menor riesgo de diarrea infecciosa se registraba con la temperatura de 6.2 °C.

Chen C. et al. (33) señalan a otro factor de riesgo, la humedad ambiental, donde una humedad del 70-74% aumenta en un 5% la prevalencia de casos. Wang H. et al. (30) manifiestan en su estudio que la humedad relativa del 99.70% incrementa en 1.23 veces el riesgo de sufrir diarrea infecciosa. Otros factores de riesgo ambientales los manifiestan Wang H. et al. (30) en su estudio, donde las precipitaciones pluviales de 169.43 mm otorgan un riesgo de 1.20 veces, y la presión atmosférica 954.70 hpa (1.43 veces). También Liu Z. et al. (24), revelan que las inundaciones aumentan el riesgo de sufrir diarrea infecciosa en 1,52 veces. De manera semejante, Duarte J. et al. (37) expresaron en su estudio que el nivel del caudal de río, en la localidad en donde se desarrolló su estudio, el riesgo aumentó en 1,07 veces de adquirir diarrea infecciosa.

Wang H. et al. (30), Lin S. et al. (28), manifiestan que los hombres tienen mayor prevalencia de diarreas infecciosas, según el estudio de Ma Y. et al. (34), el riesgo es mayor en hombres (RR 1,52) frente a las mujeres (RR 1,27). En contraparte el estudio de Liu Z. et al. (24) y McCrickard L. et al. (32) revelan que las mujeres presentan un riesgo mayor de adquirir una diarrea infecciosa

(1,65 y 1.32 respectivamente). Además, McCrickard L. et al. (32) destacan que las mujeres tienen mayor riesgo de infección por *Shigella flexneri* (OR 1.39)

Ma Y. et al. (34) y Liu Z. et al. (24) expresan mayor riesgo de diarrea infecciosa en el rango de edad de 15-64 años (OR 1.27 y 1.46, respectivamente). Además, Hawash Y. et al. (29) aluden que las infecciones fueron mayores en adultos <40 años para *Giardia* y en los >40 años para *Cryptosporidium*. Entre las profesiones que figuran como factores de riesgo según Liu Z. et al. (24) se encuentran los agricultores (OR 1.23), Ma Y. et al. (34) señalan a los obreros y estudiantes (OR 1.59 y 1.86 respectivamente).

Según el estudio de Lin S. et al. (28), el tener antecedentes de viajes es un factor de riesgo, Stoney R. et al. (31) manifiestan que una duración del viaje (mediana de 13 días) aumenta las posibilidades de diarrea infecciosa, McCrickard L. et al. (32) argumentan que este factor aumenta en 4.62 veces y en especial si se ha viajado a Sudamérica (OR 3.07). Además, este mismo autor encontró que los individuos de raza negra tienen un riesgo de 1,36 veces mayor frente a personas blancas.

Los hábitos personales se consideran como factores de riesgo, entre ellos figuran según Mama M. et al. (25) las uñas no cortadas dan un riesgo de 1.84 veces mayor de diarreas infecciosa, o el tocar los alimentos con las manos contaminadas (5.34 veces). Beld M. et al. (36) ratifican que el uso de agua y/o alimentos contaminados expone a 3.04 veces adquirir diarrea infecciosa, de manera semejante Njuguna C. et al. (35) expresaron que la presencia de coliformes en el agua da un riesgo de 2,56 veces. También Beld M. et al. (36), encontraron que el sexo entre hombres confiere un riesgo de 3.22 veces.

Los probióticos son microorganismos vivos que confieren beneficios a la salud del huésped cuando se administran en cantidades adecuadas; sin embargo, las bacterias muertas y sus componentes también pueden presentar propiedades probióticas. El *Bifidobacterium* y las cepas de bacterias lácticas son las bacterias más utilizadas que presentan propiedades probióticas y se incluyen en muchos alimentos funcionales y suplementos dietéticos. Se ha demostrado que los probióticos previenen y mejoran el curso de trastornos digestivos como la diarrea aguda, nosocomial y asociada a los antibióticos; trastornos alérgicos

como la dermatitis atópica (eczema) y rinitis alérgica; y la diarrea asociada a *Clostridium difficile* y trastornos intestinales inflamatorios en los adultos (40).

Dentro de los efectos benéficos de los probióticos, ponen de manifiesto McFarland L. et al. (47) que el *Lactobacillus acidophilus* obtuvo resultados significativos en la reducción de la incidencia de diarrea del viajero, cuando se lo comparó frente a otros probióticos como *Saccharomyces boulardii* y *L. rhamnosus* GG. *L. rhamnosus* GG y una mezcla de probióticos compuesta por *L. acidophilus*, *Lactobacillus bulgaricus*, *B. bifidum* y *Streptococcus thermophilus* también produjeron un importante efecto protector frente al placebo (56). Mientras Ma Y. et al. (48) exponen que las cepas de lactobacilos, especialmente *L. casei*, tienen un buen efecto en la prevención de la diarrea asociada a *C. difficile*, ya que aumenta la expresión del marcador de activación CD69 en las células T y NK circulantes e induce un aumento de las concentraciones de IFN- γ , IgA1 e IgA2 en la mucosa salival de adultos sanos (40).

Inatomi T et al. (46) expresan en su estudio que el uso de *E. faecalis* T-110 muerto por calor puede ser una contramedida contra la función inmunitaria relacionada con la edad y las infecciones intestinales, especialmente la infección por *C. difficile*, en humanos de edad avanzada. Hojjati M. et al. (49) destacan que el *Lactobacillus brevis* gp104 fue capaz de competir (52%), inhibir (47%) y desplazar (21%) la adhesión de *S. aureus* a las células Caco-2 (línea de células inmortalizadas de adenocarcinoma colorrectal humano). Demostrando propiedades prometedoras por sus potenciales beneficios para la salud para su aplicación como nuevos agentes bioterapéuticos y de bioconservación.

Además, como afirma Kunishima K. et al. (51) el *Clostridium butyricum* MIYAIRI 588 suprimió la transcripción del gen blaCTX-M (relacionados con la resistencia a ceftazidima) reduciendo la resistencia a la ceftazidima durante la fase de crecimiento de *E. coli*. Sugiriendo que cierta microbiota intestinal afecta a las actividades de resistencia a los antibióticos de los organismos, pero que se necesitan más estudios para identificar el mecanismo o mecanismos

específicos de estas acciones entre los organismos resistentes a los antimicrobianos y la microbiota intestinal.

Como expresan Grubb D. et al. (50) el uso de *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* (*B. lactis*) más bacteriófago prebiótico (PreforPro) han demostrado mejoras en la inflamación gastrointestinal y tendencia a la mejora en el dolor cólico. Shen N. et al. (43) comunican que la administración de probióticos más cerca de la primera dosis de antibióticos reduce el riesgo de infección por *Clostridium difficile* en >50% en adultos hospitalizados. Además, una revisión sistemática de la Colaboración Cochrane (14) sugiere que los probióticos reducen significativamente el riesgo de Diarrea asociada a *C. difficile* (DACD) en un 64% (56).

Dentro de los efectos negativos del uso de probióticos los mencionan Cui Y. et al. (45) aduciendo que los probióticos (los *Bacillus*) poseen la capacidad de producir varias toxinas y de albergar genes móviles de resistencia antimicrobiana, indicando un riesgo potencial para la salud óptima para las personas, animales y medio ambiente. Se identificaron cuatro genes principales de toxinas (*ces*, *nhe*, *hbl* y *cytK1*), la presencia de Cereulide (una toxina emética producida por *B. cereus* frecuentemente implicada en la intoxicación alimentaria), identificando, además, enterotoxina no hemolítica (Nhe) (toxina emética y síndrome diarreico), la hemolisina BL (Hbl) y la citotoxina K1 (CytK1) (síndrome diarreico).

La duración de la diarrea infecciosa en adultos se ve modificada por el uso de probióticos, según manifiesta los estudios realizados por Sharif A. et al. (52), Hom J. et al. (53) y Ansari F. et al. (54) mencionan que la duración media de la diarrea en los pacientes es de 3,52 días, y cuando se introdujo probióticos a la terapia, ésta mermó el tiempo de duración de la diarrea infecciosa, con una resolución entre 11,4 a 24,8 horas menos, afirmando que el consumo de probióticos es eficaz para reducir la diarrea .

Collinson S. et al. (1) y Ansari F. et al. (54) sostienen que la duración de la hospitalización en los estudios de pacientes hospitalizados fue en promedio más corta en los grupos de probióticos que en los grupos de control (-18,03 horas). De la misma manera Sharif A. et al. (52) notifica que las diferencias en

la duración media de la hospitalización en los consumidores de probióticos (3,16 días) y en el grupo de control (3,66 días), permitiendo afirmar que el consumo de probióticos es eficaz para reducir la duración de la diarrea.

5.2 LIMITACIONES

Hubo limitación en cuanto al acceso a bibliografía de mayor poder estadístico debido a la condición económica, pues el acceso a parte de la bibliografía es pagado, además de la restricción a bases de datos más robustas como SCOPUS, no se despliega todo el texto.

5.3 IMPLICACIONES EN LA PRÁCTICA CLÍNICA

Tomar en cuenta los factores ambientales, sexo, edad o hábitos higiénicos y efectos adversos para el correcto diagnóstico y el respectivo tratamiento por parte del personal médico.

El uso de probióticos confiere tanto efectos benéficos como adversos, pero hay que evaluar el contexto clínico para su administración. Como se mencionó otorgan particularmente disminución del tiempo de la enfermedad y disminuyen los días de hospitalización, afectando positivamente (paralelamente) a la carga económica que involucran los cuidados del paciente al sistema de salud.

CAPÍTULO VI

6.1 CONCLUSIONES

- Existen múltiples factores de riesgo que pueden desencadenar una infección diarreica aguda, destacando los factores ambientales (aguas/alimentos contaminados, humedad ambiental, temperatura ambiental, precipitaciones pluviales, presión atmosférica) higiene personal, antecedentes de viajes, etc.
- Los agentes causales de mayor prevalencia en la diarrea aguda en adultos lo encabezan las bacterias (E. coli, Salmonella, Shigella, S. aureus, Clostridium perfringens, Bacillus cereus, vibrio parahaemolyticus).
- Los probióticos reducen el riesgo de infección por Clostridium difficile en adultos hospitalizados, tienen efecto antibacteriano, y mejoran la inflamación gastrointestinal y tendencia a la disminuir en el dolor cólico.
- Los probióticos tienen la capacidad de disminuir el tiempo de duración de la diarrea infecciosa y el tiempo de hospitalización.
- También existen efectos adversos a tomar en cuenta como el uso de probióticos Bacillus, puede producir perjuicios sistémicos en la salud debido a su capacidad de generar toxinas y albergar genes móviles de resistencia antimicrobiana. Además, de provocar náuseas, fiebre, heces blandas, alteración del gusto, flatulencia y estado de confusión.

6.2 RECOMENDACIONES

Se recomienda realizar estudios locales o nacionales para identificar factores de riesgo de diarrea infecciosa en adultos, además de, anexar el tratamiento con probióticos para identificar su impacto en los costos para el sistema de salud.

Implementar el uso temprano de probióticos en el tratamiento de diarrea aguda con el fin de reducir la duración y el tiempo de hospitalización.

CAPÍTULO VII

7 REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Collinson S, Deans A, Padua A, et al. Probiotics for treating acute infectious diarrhoea. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020(12):3048–68.
2. Riddle M, Dupont H, Connor B. ACG clinical guideline: Diagnosis, treatment, and prevention of acute diarrheal infections in adults. *Am J Gastroenterol.* 2016;111(5):602–22.
3. Pariente A. Diarrea aguda. *EMC - Tratado Med.* 2018;22(2):1–4.
4. Boluda E, Sacristán R. Diarrea crónica. *Pediatr Integr.* 2019;23(8):386–91.
5. Arco R, Lázaro J, Díaz P. Diagnostic and therapeutic protocol for acute diarrhea. *Med.* 2019;12(87):5135–9.
6. Herrera I, Comas A, Mascareñas A. Impacto de las enfermedades diarreicas agudas en America Latina. *Rev Latinoam Infectol Pediátrica.* 2018;31(1):8–16.
7. WHO. WHO methods and data sources for global burden of disease estimates 2000-2011. 2016.
8. Troeger C, Blacker B, Khalil I, et al. Estimates of the global, regional, and national morbidity, mortality, and aetiologies of diarrhoea in 195 countries: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Infect Dis.* 2018;18(11):1211–28.
9. Herrera M. Registro Estadístico de Camas y Egresos Hospitalarios 2019. En: *Inec.* 2019. 11–3.
10. Riddle M. Current management of acute diarrheal infections in adults. *Polish Arch Intern Med.* 2018;128(11):685–92.
11. Leung A, Leung A, Wong A, et al. Travelers' Diarrhea: A Clinical Review. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov.* 2019;13(1):38–48..
12. Martínez A, Estrada L, Tomé P, Salazar J. Diarrea por *Clostridium difficile* en pacientes hospitalizados. *Med Interna Mex.* 2018;34(1):9–18.
13. McDonald L, Gerding D, Johnson S, et al. Clinical Practice Guidelines for *Clostridium difficile* Infection in Adults and Children: 2017 Update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA). *Clin Infect Dis.* 2018;66(7):1–48.
14. Goldenberg J, Yap C, Lytvyn L, et al. Probiotics for the prevention of *Clostridium difficile*-associated diarrhea in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;1(12):23-7.
15. Guarner F, Sanders M, Eliakim R, et al. Guías Mundiales de la Organización Mundial de Gastroenterología Enfermedad celíaca. Organización Mundial de Gastroenterología. 2017. 4:1-35.

16. Kaku N, Matsumoto N, Sasaki Det al. Effect of probiotics on gut microbiome in patients with administration of surgical antibiotic prophylaxis: A randomized controlled study. *J Infect Chemother*. 2020;26(8):795–801.
17. Ponce J, García M, Barriga N, et al. Morbimortalidad producida por enfermedad diarreica. *RECIMUNDO*. 2019;3(4):212–32.
18. Secretaría Nacional de Planificación y Desarrollo. Plan Nacional de Desarrollo 2017-2021. 2021. 1–84.
19. Ministerio de Salud Pública del Ecuador. Prioridades de investigación en salud, 2013-2017. 2013. 1–38.
20. Equator Network. Observational studies. *Study Designs*. 2018.
21. Diskin A. Emergent Treatment of Gastroenteritis: Background, Pathophysiology, Etiology. *Medscape*. 2017.
22. Arévalo R, Arévalo D, Villarroel C, Fet al. Enfermedad Intestinal Infecciosa (Diarrea). *Rev Med La Paz*. 2019;25(1):1–13.
23. Shane A, Mody R, Crump J, et al. 2017 Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Infectious Diarrhea. *Clin Infect Dis*. 2017;65(12):45–80.
24. Liu Z, Li J, Zhang Y, et al. Distributed lag effects and vulnerable groups of floods on bacillary dysentery in Huaihua, China. *Sci Rep*. 2016;6(1):249–56.
25. Mama M, Alemu G. Prevalence, antimicrobial susceptibility patterns and associated risk factors of Shigella and Salmonella among food handlers in Arba Minch University, South Ethiopia. *BMC Infect Dis*. 2016;16(1):686-91.
26. Gong X, Chen H, Xiao W, et al. Seasonality and etiological characteristics of infectious diarrhea in outpatients of 18 or above-year-old in Shanghai, 2014-2017. *Chinese J Endem*. 2019;40(8):889–94.
27. Wang H, Liu Z, Lao J, et al. Lag effect and influencing factors of temperature on other infectious diarrhea in zhejiang province. *Chinese J Endem*. 2019;40(8):960–4.
28. Lin S, Pan H, Xiao W, et al. Epidemiologic characteristics of norovirus among adult patients with infectious diarrhea, in Shanghai, 2013-2018. *Chinese J Endem*. 2019;40(8):883–8.
29. Hawash Y, Ismail K, Almeahadi M. High frequency of enteric protozoan, viral, and bacterial potential pathogens in community-acquired acute diarrheal episodes: Evidence based on results of Luminex gastrointestinal pathogen panel assay. *Korean J Parasitol*. 2017;55(5):513–21.
30. Wang H, Di B, Zhang T, et al. Association of meteorological factors with infectious diarrhea incidence in Guangzhou, southern China: A time-series study (2006–2017). *Sci Total Environ*. 2019;672(6):7–15.
31. Stoney R, Han P, Barnett E, et al. Travelers' diarrhea and other

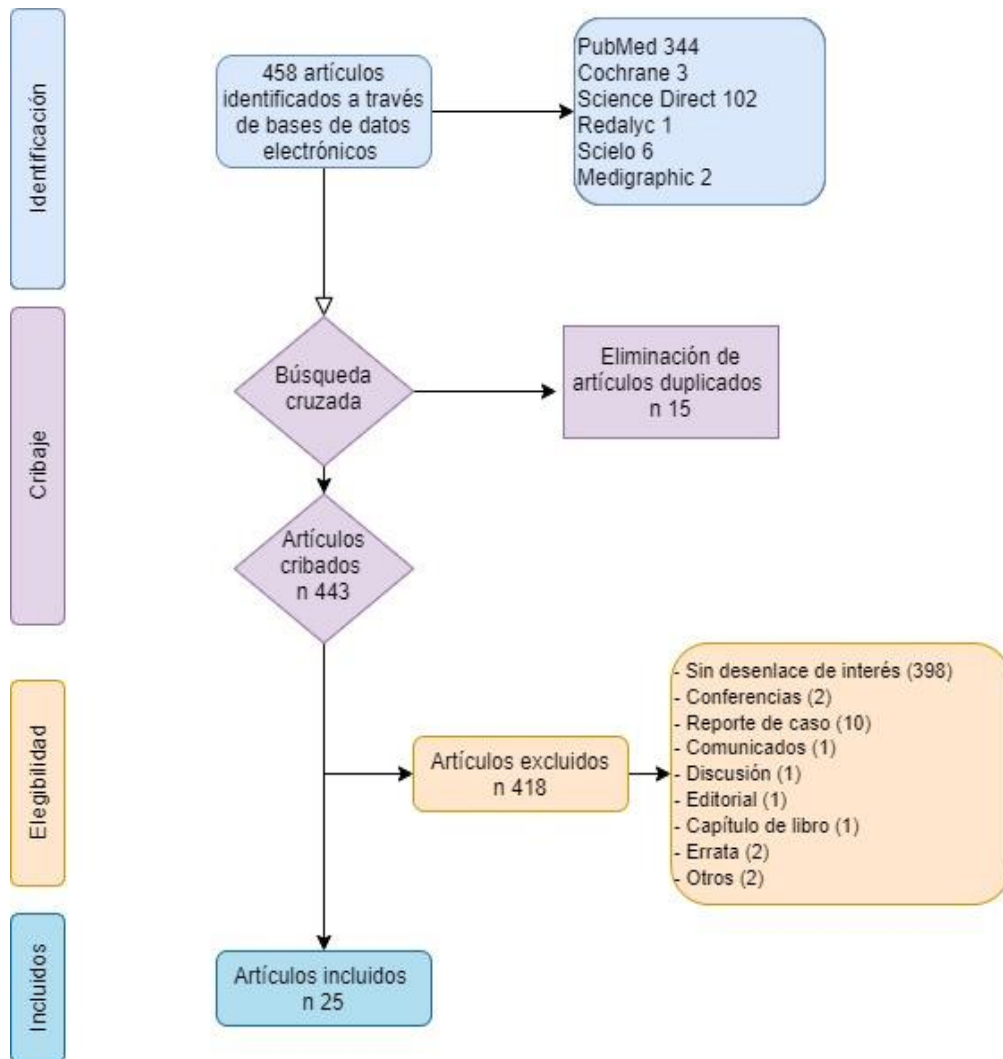
- gastrointestinal symptoms among boston-area international travelers. *Am J Trop Med Hyg.* 2017;96(6):1388–93.
32. McCrickard L, Crim S, Kim S, et al. Disparities in severe shigellosis among adults — Foodborne diseases active surveillance network, 2002–2014. *BMC Public Health.* 2018;18(1):221-5.
 33. Chen C, Lin C, Chen K, et al. Epidemiologic features of shigellosis and associated climatic factors in Taiwan. *Med (United States).* 2019;98(34):169–74.
 34. Ma Y, Wen T, Xing D, et al. Associations between floods and bacillary dysentery cases in main urban areas of Chongqing, China, 2005–2016: a retrospective study. *Environ Health Prev Med.* 2021;26(1):49-52.
 35. Njuguna C, Njeru I, Mgamb E, et al. Enteric pathogens and factors associated with acute bloody diarrhoea, Kenya. *BMC Infect Dis.* 2016;16(1):477-81.
 36. Van Den M, Warmelink E, Friedrich A, et al. Incidence, clinical implications and impact on public health of infections with *Shigella* spp. and enteroinvasive *Escherichia coli* (EIEC): Results of a multicenter cross-sectional study in the Netherlands during 2016-2017. *BMC Infect Dis.* 2019;19(1):1037-42.
 37. Duarte J, Diaz F, Batista A, et al. Climate variability and hospitalizations due to infectious diarrheal diseases in a municipality of the western brazilian amazon region. *Cienc e Saude Coletiva.* 2019;24(8):2959–70.
 38. Liu Z, Tong M, Xiang J, et al. Daily temperature and bacillary dysentery: Estimated effects, attributable risks, and future disease burden in 316 Chinese cities. *Environ Health Perspect.* 2020;128(5):57-65.
 39. Islam S. Clinical Uses of Probiotics. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(5):e2658.
 40. Plaza J, Ruiz F, Gil M, et al. Mechanisms of Action of Probiotics. *Adv Nutr.* 2019;10(6):49–66.
 41. Lopez A, Lamas A, Mondragón A, et al. Probiotic effects against virus infections: New weapons for an old war. *Foods.* 2021;10(1):130-6.
 42. van Zyl W, Deane S, Dicks L. Molecular insights into probiotic mechanisms of action employed against intestinal pathogenic bacteria. *Gut Microbes.* 2020;12(1):1831–9.
 43. Shen N, Maw A, Tmanova L, et al. Timely Use of Probiotics in Hospitalized Adults Prevents *Clostridium difficile* Infection: A Systematic Review With Meta-Regression Analysis. *Gastroenterology.* 2017;152(8):1889–900.
 44. Nagata S, Asahara T, Wang C, et al. The Effectiveness of *Lactobacillus* Beverages in Controlling Infections among the Residents of an Aged Care Facility: A Randomized Placebo-Controlled Double-Blind Trial. *Ann Nutr Metab.* 2016;68(1):51–9.

45. Cui Y, Wang S, Ding S, et al. Toxins and mobile antimicrobial resistance genes in *Bacillus* probiotics constitute a potential risk for One Health. *J Hazard Mater.* 2020;382(9):21–6.
46. Inatomi T, Otomaru K. Effects of heat-killed *Enterococcus faecalis* T-110 supplementation on gut immunity, gut flora, and intestinal infection in naturally aged hamsters. *PLoS One.* 2020;15(12):1–8.
47. McFarland L, Goh S. Are probiotics and prebiotics effective in the prevention of travellers' diarrhea: A systematic review and meta-analysis. *Travel Med Infect Dis.* 2019;27(9):11–9.
48. Ma Y, Yang J, Peng X, et al. Which probiotic has the best effect on preventing *Clostridium difficile*-associated diarrhea? A systematic review and network meta-analysis. *J Dig Dis.* 2020;21(2):69–80.
49. Hojjati M, Behabehani B, Falah F. Aggregation, adherence, anti-adhesion and antagonistic activity properties relating to surface charge of probiotic *Lactobacillus brevis* gp104 against *Staphylococcus aureus*. *Microb Pathog.* 2020;147(6):104-20.
50. Grubb D, Wrigley S, Freedman K, et al. Phage-2 study: Supplemental bacteriophages extend bifidobacterium animals subsp. *lactis* bl04 benefits on gut health and microbiota in healthy adults. *Nutrients.* 2020;12(8):1–15.
51. Kunishima H, Ishibashi N, Wada K, et al. The effect of gut microbiota and probiotic organisms on the properties of extended spectrum beta-lactamase producing and carbapenem resistant *Enterobacteriaceae* including growth, beta-lactamase activity and gene transmissibility. *J Infect Chemother.* 2019;25(11):894–900.
52. Sharif A, Kashani H, Nasri E, et al. The Role of Probiotics in the Treatment of Dysentery: a Randomized Double-Blind Clinical Trial. *Probiotics Antimicrob Proteins.* 2017;9(4):380–5.
53. Hom J. Do probiotics reduce the duration and symptoms of acute infectious diarrhea? *Ann Emerg Med.* 2016;58(5):445–6.
54. Ansari F, Pashazadeh F, Nourollahi E, et al. A Systematic Review and Meta-Analysis: The Effectiveness of Probiotics for Viral Gastroenteritis. *Curr Pharm Biotechnol.* 2020;21(11):1042–51.
55. Li J, Pan H, Xiao WJ, et al. Epidemiological and etiological surveillance study of infectious diarrhea in Shanghai in 2013-2015. *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi.* 2017;51(12):1113–7.
56. Sebastián J. Revisión del papel de los probióticos en la patología gastrointestinal del adulto. *Gastroenterol Hepatol.* 2017;40(6):417–29.

CAPÍTULO VIII

8 ANEXOS

8.1 Anexo N° 1. Mapa mental de los resultados identificados a través de la búsqueda exhaustiva en base de datos.



8.2 Anexo N° 2. Evaluación del riesgo de sesgo para los estudios incluidos en la revisión bibliográfica

Posibles riesgos de sesgo Estudios incluidos	Generación de secuencia aleatoria	Ocultamiento de la secuencia	Cegamiento de los participantes y del personal	Cegamiento de los evaluadores	Manejo de los datos de resultados incompletos	Notificación selectiva
Wang H. et al. 2019	+	+	+	?	+	+
McFarland L. et al. 2019	+	+	+	+	-	+
Ma Y. et al. 2020	+	+	?	?	?	+
Collinson S. et al. 2020	+	+	+	+	?	?
Shen N. et al. 2017	-	?	+	+	-	?
Cui Y. et al. 2020	-	-	+	+	-	-
Sharif A. et al. 2017	-	-	+	+	?	?
Grubb D. et al. 2020	+	?	?	?	+	+



Bajo riesgo de sesgo



Riesgo incierto de sesgo



Alto riesgo de sesgo

8.3 Anexo N° 4

8.3.1 Financiamiento

Este trabajo de revisión bibliográfica fue autofinanciado.

8.3.2 Aspectos éticos

Se declara no tener conflictos de intereses.

8.3.3 Recursos humanos

Autora: Cinthia Michelle Vera Peralta

Directora: Dra. Nancy Esperanza Vanegas Cobeña

Asesora metodológica: Dra. Catalina Torres Médicis

8.3.4 Cronograma de trabajo

Tiempo Actividades	Mayo	Junio	Noviembre
Aprobación del tema	X		
Elaboración del protocolo	X	X	
Recopilación de los artículos científicos		X	
Análisis crítico		X	
Elaboración del informe final		X	X
Sustentación de la revisión bibliográfica			X

AUTORIZACIÓN DE PUBLICACIÓN EN EL REPOSITORIO INSTITUCIONAL

CINTHIA MICHELLE VERA PERALTA portador(a) de la cédula de ciudadanía N° **0105480750**. En calidad de autor/a y titular de los derechos patrimoniales del trabajo de titulación **“EFECTOS DEL USO DE PROBIÓTICOS EN DIARREA INFECCIOSA EN ADULTOS”** de conformidad a lo establecido en el artículo 114 Código Orgánico de la Economía Social de los Conocimientos, Creatividad e Innovación, reconozco a favor de la Universidad Católica de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos y no comerciales. Autorizo además a la Universidad Católica de Cuenca, para que realice la publicación de éste trabajo de titulación en el Repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Cuenca, **23 de noviembre de 2021**

F: 
CINTHIA MICHELLE VERA PERALTA
C.I. **0105480750**