

Trabajo de Fin de Grado



Universidad Zaragoza

Usos de los probióticos en el tratamiento de las enfermedades digestivas

The use of probiotics in gastrointestinal diseases

Autor

Violeta González Guillén (6º Grado Medicina Zaragoza)

Director

Dr. Juan J. Sebastián Domingo (Hospital Royo Villanova)

INDICE

Introducción.....	7
Los probióticos en la diarrea aguda.....	16
Los probióticos en la enfermedad inflamatoria intestinal (EII):.....	22
Enfermedad de Crohn (EC).....	25
Colitis ulcerosa (CU).....	28
Reservoritis.....	32
Los probióticos en los trastornos funcionales del intestino:.....	36
Síndrome del intestino irritable (SII).....	36
Estreñimiento crónico funcional.....	41
Los probióticos en la erradicación de Helicobacter Pylori (HP).....	43
Los probióticos en la enfermedad celiaca.....	47
Los probióticos en el esófago de Barrett (EB).....	49
Los probióticos en otras situaciones (miscelánea):.....	50
Cáncer colorrectal (CCR).....	50
Enfermedad diverticular del colon.....	51
Colitis colágena.....	52

Intolerancia a la lactosa.....	52
Enfermedades hepáticas.....	53
Pancreatitis.....	54
Alergia.....	54
Infecciones por protozoos.....	54
Conclusiones.....	56
Bibliografía.....	60

RESUMEN

Estudios recientes han mostrado una correlación entre los cambios en el microbioma gastrointestinal y las enfermedades digestivas. También se ha sugerido que los probióticos influyen en el equilibrio de las especies bacterianas. Los efectos positivos del consumo de probióticos se atribuyen a su capacidad para regular la permeabilidad intestinal, normalizar el microbioma gastrointestinal del huésped, mejorar la función inmune de la barrera intestinal y equilibrar el balance entre citocinas proinflamatorias y antiinflamatorias. Se ha comprobado que los probióticos son beneficiosos para los pacientes con enfermedades inflamatorias o infecciosas del tracto gastrointestinal. Existe evidencia para el uso terapéutico de los probióticos en la diarrea aguda infecciosa en niños, en infecciones intestinales recurrentes inducidas por *Clostridium difficile* y en la reservoritis postoperatoria. Se está adquiriendo evidencia adicional en otras enfermedades gastrointestinales tales como la enfermedad inflamatoria intestinal, el síndrome del intestino irritable y la gastritis crónica causada por la infección por *Helicobacter pylori*, donde el uso de probióticos parece prometedor. Desafortunadamente, las deficiencias metodológicas de algunos ensayos clínicos llevados a cabo obligan a ser cautos y a no considerar concluyentes algunos de los resultados. Además, incluso cuando los resultados de los ensayos apoyan los efectos beneficiosos de un probiótico particular para una indicación específica, los beneficios logrados por el probiótico no son extrapolables a otros probióticos debido al hecho de que no todas las cepas probióticas individuales tienen la misma eficacia y a que sus efectos son dependientes de la cepa. Este trabajo resume la evidencia que apoya el uso de ciertos probióticos específicos para el tratamiento o prevención de ciertas enfermedades gastrointestinales.

PALABRAS CLAVE

Probióticos; microbioma gastrointestinal; microbiota; Lactobacillus; Bifidobacterium; citoquinas; enfermedades gastrointestinales; diarrea; enfermedad inflamatoria intestinal; síndrome del intestino irritable; *Helicobacter Pylori*.

ABSTRACT

Recent studies have shown a correlation between changes in the gastrointestinal microbiome and diseases. It has also suggested that probiotics influence the balance of bacterial species. The positive effects by consumption of probiotics are attributed to their ability to regulate intestinal permeability, normalize host gastrointestinal microbiome, improve gut immune barrier function and equilibrate the balance between proinflammatory and antiinflammatory cytokines. It has been shown that probiotics are beneficial for patients with inflammatory or infectious diseases of the gastrointestinal tract. Evidence exists for the therapeutic use of probiotics in acute infectious diarrhea in children, intestinal recurrent *Clostridium difficile*-induced infections and postoperative pouchitis. Additional evidence is being acquired in other gastrointestinal diseases such as inflammatory bowel disease, irritable bowel syndrome and chronic gastritis caused by *Helicobacter pylori* infection, where the use of probiotics seems to be promising. Unfortunately, methodological deficiencies of some clinical conducted trials forced to be cautious and not to consider conclusive some of the results. Furthermore, even when results from trials support the beneficial effects of a particular probiotic for a specific indication, the benefits achieved by the probiotic are not extrapolated to other probiotics due to the fact that not all individual probiotic strains have the same efficacy and their effects are strain-dependent. This work summarizes the evidence that supports the use of certain probiotics for the treatment or prevention of certain gastrointestinal diseases.

KEY WORDS

Probiotics; gastrointestinal microbiome; microbiota; Lactobacillus; Bifidobacterium; cytokines; gastrointestinal diseases; diarrhea; inflammatory bowel disease; irritable bowel syndrome; Helicobacter Pylori.

INTRODUCCIÓN

El tracto gastrointestinal (TGI) humano alberga un complejo y dinámico ecosistema microbiano, el microbioma gastrointestinal, que se estima en más de 400 especies de bacterias diferentes¹ y que es responsable de funciones importantes, entre ellas actividades metabólicas, efectos tróficos sobre el epitelio intestinal e interacciones con el sistema inmune del huésped².

La microbiota actúa como barrera y previene la colonización de microorganismos oportunistas y patógenos (FIGURA 1)². El término microbioma se refiere a la totalidad de los microbios, sus elementos genéticos y las interacciones medioambientales en un entorno definido³. El microbioma intestinal es indispensable en la interacción entre el epitelio intestinal y el sistema inmune de la mucosa, y afecta al desarrollo y la homeostasis de la inmunidad mucosa normal³.

FIGURA 1

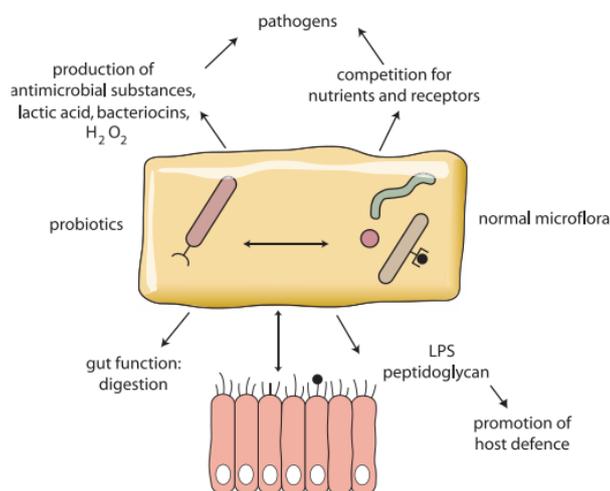


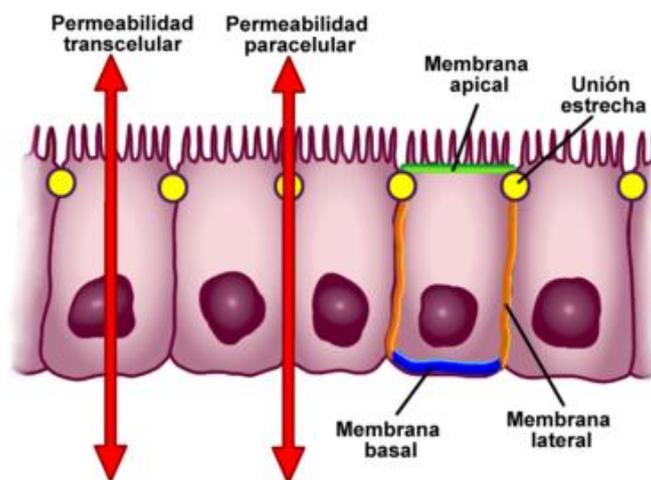
Fig. 1 The normal microflora and probiotics interact with the host in metabolic activities and immune function, and prevent colonization of opportunistic and pathogenic microorganisms.

La mucosa del TGI está continuamente expuesta a un ambiente rico en sustancias extrañas, tales como alimentos y antígenos microbianos³. Muchos microbios son

necesarios para la salud, pero también pueden desarrollarse enfermedades debido a la interacción entre los microbios intestinales y el huésped⁴. La causa de muchas enfermedades gastrointestinales (GI) es un desequilibrio de la microbiota intestinal⁵ que implica una respuesta inmune aberrante a los microbios del intestino³.

Las perturbaciones en la función de la barrera epitelial intestinal (FIGURA 2), cuando hay una permeabilidad intestinal defectuosa o una destrucción bacteriana inmune innata, pueden conducir a una respuesta inflamatoria causada por el aumento de la captación de antígenos bacterianos y alimenticios que estimulan el sistema inmune mucoso⁴. Por tanto, la capacidad de restaurar un equilibrio microbiano intestinal es interesante para la prevención y tratamiento de estos trastornos intestinales inmunomediados³. En este sentido, estudios recientes confirman que el uso de ciertos probióticos es importante para la prevención y el tratamiento de ciertas enfermedades GI^{1, 5, 6}.

FIGURA 2



Los probióticos se definen como “microorganismos vivos (o sus componentes⁷) que, administrados en adecuadas cantidades, confieren un beneficio sobre la salud en el

huésped²⁻¹⁰. Su uso está muy extendido y el impacto económico resultante es enorme^{5,9}.

Los probióticos pueden ser ingeridos bajo el estado de cualquier suplemento alimenticio o como fármacos^{3, 5, 7}. Sin embargo, la mayoría de los productos comerciales derivan de las fuentes de alimentos, especialmente productos lácteos cultivados y fermentados⁴. Están disponibles en múltiples formulaciones que pueden contener sólo uno o una combinación de varios probióticos, y cuya cantidad varía ampliamente entre productos³.

Los microorganismos más usados como probióticos pertenecen al grupo de bacterias de ácido láctico (*Lactobacillus* (IMAGEN 1)) y *Bifidobacterium* (IMAGEN 2)), constituyentes importantes de la microbiota GI humana normal (TABLA 1)^{1-4, 7}; Otros menos usados, pero que también están siendo investigados por sus posibles funciones probióticas, son cepas de *Streptococcus*, *Escherichia coli*, *Bacillus*²⁻⁴. También se emplean algunas levaduras no patógenas (*Saccharomyces boulardii* (IMAGEN 3)) que, normalmente, no se encuentran en el TGI^{1-4, 10}.

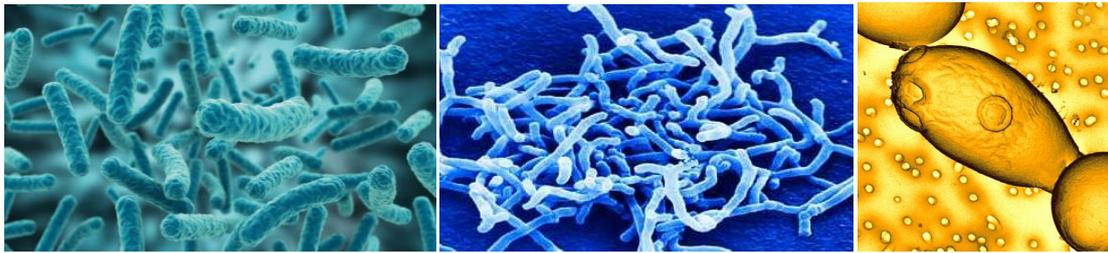
TABLA 1

Table 1			
Probiotics used in experimental studies.			
Lactobacilli	Bifidobacteria	Others	Fungi
<i>L. acidophilus</i>	<i>B. bifidum</i>	<i>Streptococcus thermophilus</i>	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>
<i>L. casei</i>	<i>B. infantis</i>	<i>Enterococcus faecium</i>	<i>Saccharomyces boulardii</i>
<i>L. delbrueckii subsp Bulgaricus</i>	<i>B. longum</i>	<i>Lactococcus lactis</i>	
<i>L. reuteri</i>	<i>B. thermophilum</i>	<i>Propionibacterium freudenreichii</i>	
<i>L. brevis</i>	<i>B. adolescents</i>	<i>Escherichia coli</i> Nissle 1917	
<i>L. cellobiosus</i>	<i>B. lactis</i>	<i>Bacillus clausii</i>	
<i>L. curvatus</i>	<i>B. animalis</i>	<i>Bacillus oligonitrophilis</i>	
<i>L. fermentum</i>	<i>B. breve</i>		
<i>L. plantarum</i>			
<i>L. rhamnosus (GG)</i>			
<i>L. salivarius</i>			
<i>L. gasseri</i>			
<i>L. johnsonii</i>			
<i>L. helveticus</i>			
<i>L. farciminis</i>			

IMAGEN 1

IMAGEN 2

IMAGEN 3



Los efectos probióticos pueden ser directos o indirectos, a través de la modulación de la microbiota endógena o del sistema inmune⁷.

Los probióticos mejoran el equilibrio nutricional y microbiológico del TGI¹. Actúan como vectores que entregan sus componentes activos en varios sitios diana del TGI⁶ y cuyo destino y efectos difieren entre cepas⁷. La mayoría de los efectos ocurren sólo cuando se ingieren microorganismos vivos⁶, pero, a veces, puede no ser necesario administrarlos vivos para lograr beneficios⁴.

Para que un probiótico sea efectivo, debe sobrevivir al ambiente ácido del estómago y transitar a través del intestino, lo que en parte explica el requerimiento de altas concentraciones ingeridas³. Su supervivencia durante el tránsito GI varía ampliamente^{3, 4, 6}, ya que depende de los géneros, especies, cepas, dosis ingerida, factores relacionados con el huésped (secreciones ácidas, biliares y pancreáticas) y del vector (alimentos, microencapsulación...)⁶.

Los probióticos difieren en su capacidad de resistir los ácidos gástricos y biliares (algunos son destruidos en el tránsito intestinal y otros sobreviven hasta las heces⁶), de colonizar el TGI y en la influencia que ejercen en las citoquinas secretadas por las células epiteliales intestinales⁴. Como resultado, los beneficios clínicos observados en unos no son necesariamente generalizables a otros⁴ y hay muchas combinaciones posibles para alcanzar concentraciones terapéuticas en el sitio diana⁶.

Al alcanzar el intestino delgado, los microbios interactúan con las células del huésped, alterando posteriormente las vías de transducción de señal intracelular^{1, 3}. El mecanismo de esta interacción no está claro, pero puede implicar la unión directa al receptor o efectos indirectos a través de productos de la vía secretora³. Además, tanto los productos bacterianos secretados (péptidos, ácidos grasos de cadena corta, bacteriocinas, óxido nítrico...) como los componentes estructurales invariables (ADN, proteínas...) de las bacterias pueden mediar en las respuestas específicas del huésped¹.

La capacidad de los probióticos de alcanzar el intestino en cantidades suficientes para ser efectivas ha sido demostrada por la detección de especies activas en las heces³. Los efectos de los probióticos en el ecosistema endógeno son difíciles de evaluar por su variabilidad interindividual en la composición de la microbiota⁶ y por la gran variedad de mecanismos de acción, que son únicos para cada cepa^{1, 3, 9}. Algunos de esos efectos son comunes a varias especies probióticas y otros son específicos de especies³.

La capacidad de adhesión a la mucosa intestinal también varía entre las cepas, favoreciendo la exclusión competitiva de patógenos y la inmunomodulación⁶.

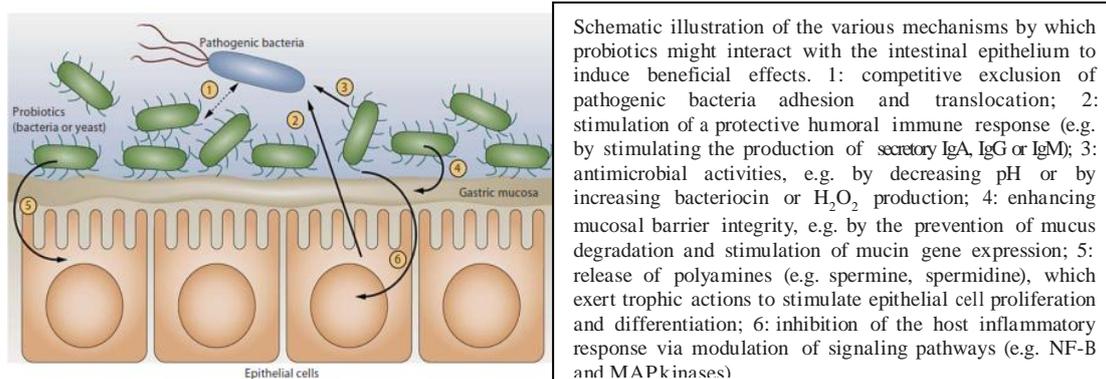
El probiótico apropiado debe, por tanto, ser seleccionado para cada indicación³. Aunque los probióticos son percibidos y provocan respuestas de las células inmunes y/o intestinales⁶, sus mecanismos de acción no están totalmente aclarados^{4, 8}. Sus efectos biológicos generales bien conocidos y descritos son¹:

1. Capacidad para la modulación de la respuesta inmune del huésped^{1-4, 6, 9}. Los efectos específicos, aunque ampliamente examinados³, todavía no están claros². La interferencia entre microbios intestinales y células del sistema inmune está implicada en la regulación de las respuestas inflamatorias intestinales e inmunes⁶.

Algunos de los efectos serían¹:

- Producción aumentada de anticuerpos, especialmente de la clase Ig A^{3,6}
- Actividad aumentada de células natural killer (NK)
- Modulación de la función y fenotipo de las células dendríticas (células del sistema inmunitario capaces de fagocitar patógenos y procesar material antigénico, que devuelven a su superficie y presentan a los linfocitos T y B¹¹)
- Modulación de las vías NF-κB (factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras κ de las células B activadas) y AP-1 (proteína activadora 1, un factor de transcripción), lo que explica que las células inmunocompetentes no secreten las mismas citoquinas inflamatorias o inmunorreguladoras cuando se enfrentan a diferentes microorganismos o probióticos (FIGURA 3)⁶
- Liberación de citoquinas alterada. Algunos probióticos inducen citoquinas protectoras (antiinflamatorias) y suprimen las proinflamatorias⁴
- Inducción de células T reguladoras. Algunas cepas pueden interactuar directamente con las células T o modificar la respuesta inmune indirectamente, a través de las células presentadoras de antígeno³
- Inducción de PPAR-γ (receptor de peroxisoma-proliferador-activado gamma, un factor de transcripción)
- Modulación de la apoptosis

FIGURA 3



2. Función aumentada de la barrera intestinal epitelial^{1, 4}. Las células afectadas por los probióticos no son sólo las inmunes, sino también los enterocitos y las productoras de moco, por lo que ocasionan una modulación de la permeabilidad intestinal, producción de moco y renovación celular⁶. Los probióticos modifican la composición y espesor de la mucosa, y reparan las uniones estrechas tras la desorganización por procesos inflamatorios³. Dentro de estos efectos destaca la producción aumentada de IgA¹.
3. Efectos antimicrobianos^{1, 9}. Algunos probióticos interactúan con patógenos intestinales por la competencia de nutrientes esenciales y pueden disminuir la capacidad de aquellos para secretar, inactivar o inhibir la adhesión de las toxinas y sus efectos⁶. Algunos de dichos efectos serían¹:
- Descenso del pH luminal, por modificación de las condiciones ecológicas^{6,9}
 - Estimulación de la inmunidad innata, incluyendo la secreción de defensinas y capacidad fagocitaria de los leucocitos polimorfonucleares⁶. Ciertas cepas probióticas también pueden producir perforinas, que inducen muerte celular microbiana, por la formación de poros en su pared celular³
 - Secreción de ciertos péptidos antimicrobianos (peróxido de hidrógeno, bacteriocinas, defensinas...)
 - Secreción de ciertas enzimas^{3,6}
 - Bloqueo de la adhesión bacteriana e inhibición de su crecimiento o unión/invasión epitelial⁴, al competir probióticos y bacterias patógenas por los sitios de adhesión microbianos en la colonización intestinal^{2, 3, 6, 9}
 - Liberación de óxido nítrico (en los macrófagos funciona como un potente agente microbicida, que destruye los microorganismos ingeridos)

4. Modulación de la percepción del dolor. Algunas cepas de *Lactobacillus* parecen inducir la expresión de receptores de microopioides y cannabinoides en las células epiteliales intestinales, mediando funciones analgésicas en el intestino, de una manera similar a la morfina^{4, 12}.

Hay una evidencia creciente acerca de los beneficios en la salud por el consumo de probióticos². Los estudios se centran en la manipulación de la microbiota intestinal con intención terapéutica y en el uso de los mismos como tratamiento en ciertas enfermedades GI^{2, 4}.

Los efectos beneficiosos de los probióticos en la función GI se atribuyen a la normalización de la permeabilidad, restauración de la microbiota, mejora de la función inmunológica de la barrera, regulación a la baja de la respuesta inmune proinflamatoria y reequilibrio de citoquinas proinflamatorias y antiinflamatorias (TABLA 2)³. Sin embargo, por el momento, la evidencia que apoya su uso es algo limitada³. Los estudios iniciales de especies probióticas seleccionadas han sugerido eficacia potencial en varias enfermedades GI (FIGURA 4), aunque el beneficio terapéutico se ha sugerido en una gran variedad de trastornos, que iremos analizando a lo largo de este trabajo^{3, 4}.

TABLA 2

Citoquinas proinflamatorias	Citoquinas antiinflamatorias
TNF α , IFN- γ , G-CSF, GM-CSF	IL-4, IL-5, IL-9, IL-10, IL-11, IL-1, IL-6
IL-1 β , IL-6, IL-12, IL-18, IL-2, IL-15,	y TFG- β
LIF	Antagonistas de los receptors de la IL-
Oxido-nítrico sintetasa, ciclooxigenasa	1 β (IL-1ra)
2	Receptores solubles para IL-1, TNF α : R-I y R-II, IL-8

FIGURA 4

Box 1. Possible therapeutic uses for probiotics

Considerable beneficial effects
Acute (viral) gastroenteritis¹
Antibiotic-associated diarrhea¹
IBS¹
Pouchitis¹
Travelers' diarrhea¹

Possible beneficial effects
Chronic constipation
Cystic fibrosis
Helicobacter pylori gastritis¹
Ulcerative colitis¹

Anecdotal reports only
Acute pancreatitis
Collagenous colitis
Colorectal cancer
Crohn's disease¹
Diarrhea associated with artificial nutrition
Lactose intolerance
Non-alcoholic steatohepatitis

¹ Conditions discussed in this review.

La amplia disponibilidad de los probióticos como productos de venta libre y la falta de síntesis de datos respecto a su eficacia, han conducido a llevar a cabo numerosas revisiones del uso de los mismos, cuyo objetivo es resumir las diferencias entre aquellos como suplementos alimenticios y como fármacos, responder cuestiones relacionadas con la calidad de los probióticos y evaluar la eficacia, efecto y mecanismos de acción en relación con la prevención y el tratamiento de algunos trastornos^{1, 2, 5, 7}. Sin embargo, la complejidad de las interacciones entre la microbiota GI, las distintas cepas probióticas, agentes patógenos y el huésped, hace difícil la predicción del resultado en los sujetos individuales².

Existen, por tanto, dudas con respecto a la fiabilidad de algunos probióticos disponibles en el mercado actual, siendo necesarios más estudios para una mejor comprensión de sus efectos clínicos. Es difícil saber si un probiótico particular proporcionará algún beneficio de salud o no, debido a que la calidad de las diferentes cepas es distintiva y no siempre se ha evaluado por completo^{2,5}.

Debido al número y heterogeneidad de los estudios, y a la diversidad de los diseños, de las cepas probióticas, dosis, formulaciones y de aplicaciones, en la TABLA 3 se presenta una selección de los estudios que reflejan el conocimiento actual y más concluyente en los diferentes ámbitos de aplicación⁷.

TABLA 3

Table 1. Most representative studies of probiotic uses in different GI diseases

Pathology	Probiotic daily dose	Study design	Study extent		Total number of subjects	Biological effect – improvement	References
			total	treatment			
IBD-pouchitis	VSL#3 (lyophilized): 1.8 × 10 ¹² (antibiotics)	R, DB, PC	36 weeks	4 weeks	40	maintenance of antibiotic-induced remission	Gionchetti et al. [1]
IBD-pouchitis	VSL#3 (lyophilized): 1.8 × 10 ¹² (antibiotics)	R, DB, PC	48 weeks	4 weeks	36	maintenance of antibiotic-induced remission in refractory pouchitis	Mimura et al. [2]
IBD-CD	VSL#3 (lyophilized): 6 × 10 ¹¹ (mesalamine)	R, PC	48 weeks	12 weeks	40	maintenance of surgical-induced remission	Campieri et al. [11]
IBD-UC	<i>E. coli</i> Nissle 1917: 1 × 10 ¹¹ (mesalamine)	R, PC	48 weeks	48 weeks	116	maintenance of remission, probiotic equal to mesalamine	Rembacken et al. [12]
IBS	<i>L. acidophilus</i> LB (heat-killed): 2 × 10 ¹⁰	R, DB, PC, CV	14 weeks	6 weeks	18	abdominal pain, bloating or gas, stools/day, consistency, mucus content, general physical state	Halpern et al. [25]
IBS	<i>L. salivarius</i> UCC4331: 1 × 10 ¹⁰ or <i>B. infantis</i> 35624: 1 × 10 ¹⁰	R, DB, PC	16 weeks	8 weeks	67	abdominal pain/discomfort, bloating/distension, bowel movement difficulty and normalization of IL-10/IL-12 ratio: <i>B. infantis</i> only	O'Mahony et al. [33]
<i>H. pylori</i>	<i>L. johnsonii</i> La1 (live or heat-killed): >1.6 × 10 ⁹ or <i>L. paracasei</i> ST11 (live or heat-killed): >1.6 × 10 ⁹	R, DB, PC	4 weeks	4 weeks (except weekends)	326	<i>H. pylori</i> density	Cruchet et al. [48]
<i>H. pylori</i>	<i>L. johnsonii</i> La1: 2.5 × 10 ⁸ -2.5 × 10 ⁹ for 3 weeks and 1.25 × 10 ⁸ -1.25 × 10 ⁹ for 13 weeks	R, DB, PC	18 weeks	16 weeks	50	antral gastritis, mucus thickness in antrum and corpus, <i>H. pylori</i> density in antrum	Pantoflickova et al. [49]
<i>H. pylori</i>	<i>L. johnsonii</i> La1: >1.8 × 10 ⁹ (clarithromycin)	R, DB, PC	7-11 weeks	3 weeks	53	inflammation and gastritis activity, <i>H. pylori</i> density in the antrum and corpus	Felley et al. [57]
<i>H. pylori</i>	<i>L. rhamnosus</i> GG: 6 × 10 ⁹ (triple therapy)	R, DB, PC	7 weeks	2 weeks	60	triple therapy side effects: diarrhea, bloating, nausea and taste disturbances	Armuzzi et al. [59, 60]
Diarrhea	<i>L. paracasei</i> ST11: 5 × 10 ⁹	R, DB, PC ¹	7 days	5 days	230	non-rotavirus diarrhea (no effect on rotavirus)	Sarker et al. [71]
Diarrhea	<i>L. rhamnosus</i> GG: 1 × 10 ¹⁰	R, DB, PC	7 days	1 day	287	rotavirus diarrhea duration (no effect on bacterial pathogens)	Guandalini et al. [79]
Diarrhea	<i>L. rhamnosus</i> GG: 1 × 10 ¹⁰	R, DB, PC ¹	7 days	7 days	124	no effect on severe diarrhea in a developing country	Costa-Ribeiro et al. [82]
Diarrhea	<i>L. rhamnosus</i> GG: 4 × 10 ¹⁰	R, DB, PC	15 months	15 months	204	incidence of diarrhea in non-breast-fed children	Oberhelman et al. [86]

¹ Objective quantitative diarrhea criteria.

R = Randomized; DB = double-blind; PC = placebo control; CD = Crohn's disease; UC = ulcerative colitis; CV = crossover.

DIARREA

Diarrea infecciosa

En los niños, se ha demostrado que los probióticos son eficaces en la prevención y el tratamiento de la diarrea aguda infecciosa^{3, 13, 14}, que disminuyen la duración y gravedad de la misma, especialmente cuando es causada por rotavirus (TABLA 4)^{2, 4, 5, 14}.

TABLA 4

Table 2 Double-blind placebo-controlled studies on the effect of probiotics in the treatment of acute diarrhoea in children

Probiotic strain/placebo probiotic and/or ORS	Pathogen (%)			Number of children	Duration of diarrhoea (days)	P-value	Comments	Reference
	RV	Bacteria	n.i.					
<i>Lactobacillus acidophilus</i> LB	49	-	-	38	1.1	>0.05	Hospitalized children	[41]
Placebo				23	1.1		ORS when required	
LGG + ORS	52	-	48	61	1.6	0.59	Hospitalized children	[42]
ORS	48	-	52	63	1.6			
LGG fermented milk + ORS	92	-	-	24	1.4	<0.001	Hospitalized children	[43]
LGG freeze-dried + ORS	74	-	-	23	1.4			
Placebo + ORS	79	-	-	24	2.4			
LGG	100	-	-	22	1.1	0.001	Hospitalized children	[44]
Placebo				17	2.5			
LGG + ORS	38	17	31	147	2.4	0.03	86% hospitalized children	[45]
ORS	32	19	39	140	3.0		14% outpatients	
LGG + ORS	10	-	-	20	1.9 ^a	<0.05	Hospitalized children	[46]
ORS	26	-	-	19	3.3 ^a		41% ab prior admission	
<i>Streptococcus thermophilus</i> + <i>L. acidophilus</i> + <i>L. bulgaricus</i>	-	2	98	53	2.7	>0.05	Hospitalized children	[47]
Placebo	-	2	98	41	2.1		28% ab prior admission	
<i>L. rhamnosus</i> 19070-2 + <i>L. reuteri</i> DSM 12246 + ORS	58	6	29	30	3.4	0.07	Hospitalized children	[48]
ORS				39	4.2			
<i>L. rhamnosus</i> 19070-2 + <i>L. reuteri</i> DSM 12246	58	5	23	24	3.2	0.05	Children attending day care centres	[49]
Placebo				19	4.8			
<i>L. reuteri</i> SD 2112 + ORS	63	-	27	19	1.7	0.07	Hospitalized children	[50]
ORS	86	-	14	21	2.9			
LGG + ORS	22	19	59	59	2.7	0.02	Hospitalized children	[51]
ORS	33	23	44	64	3.8		21% treated with ab	
<i>L. acidophilus</i> LB + ORS	51	2	47	37	1.8	0.03	Hospitalized children	[52]
ORS	44	-	56	36	2.4		55% ab prior admission	
<i>L. reuteri</i> high dose + ORS	100	-	-	21	1.5	0.01	Hospitalized children	[53]
<i>L. reuteri</i> low dose + ORS	100	-	-	20	1.9			
Placebo + ORS	100	-	-	25	2.5			

RV, rotavirus; n.i., no identity confirmed; LGG, *Lactobacillus* GG; ORS, oral rehydration solution; ab, antibiotics.
^aFigures regard subgroup of children with nonbloody diarrhoea.

Lactobacillus rhamnosus GG (LGG) redujo el riesgo de diarrea por rotavirus, aunque no en todos los estudios^{2, 3, 15}; *L. casei* DN-114001 disminuyó la incidencia de la misma¹⁴, pero en otro estudio sólo la gravedad²; *L. casei* shirota¹⁴ y la mezcla de *B. bifidum*, y *S. thermophilus* también fueron eficaces^{1,3}.

LGG, *Saccharomyces boulardii* y *L. reuteri* redujeron la duración de la diarrea y la frecuencia de deposiciones^{2, 3, 5, 13, 14}; *L. acidophilus* (LB), *E. coli* Nissle 1917, VSL#3 y otras mezclas probióticas también han demostrado ser eficaces^{2-4, 14}.

Diversas revisiones han concluido que los probióticos reducen tanto la duración como el riesgo de diarrea aguda en niños (TABLA 5)^{2, 5, 13}. Los más estudiados han sido LGG y *S. boulardii*^{4,5}, que, además, también redujeron la frecuencia de las deposiciones^{3-5, 15}.

TABLA 5

Table 1. Current evidence for treatment or prevention with probiotics.

Outcome or subgroup title	No. of studies	No. of participants	Statistical method	Effect size
Acute gastroenteritis ³				
1 Mean duration of diarrhea	35	4555	Mean Difference (IV, Random, 95% CI)	-24.76 [-33.61, -15.91]
1.1 <i>Lactobacillus rhamnosus</i> strain GG	11	2072	Mean Difference (IV, Random, 95% CI)	-26.69 [-40.50, -12.88]
1.2 <i>S. boulardii</i>	7	944 (children)	Weighted Mean Difference (95% CI)	-1.08 [-1.64, 0.53]
1.3 <i>Lactobacillus reuteri</i>	1	74 (children)	Mean Difference (95% CI)	-1.2 [-2.1, 0.03]
Acute gastroenteritis ³				
2 Diarrhea lasting ≥4 days	29	2853	Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)	0.41 [0.32, 0.53]
2.1 <i>Lactobacillus rhamnosus</i> strain GG	4	572	Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)	0.59 [0.40, 0.87]
2.2 <i>Enterococcus</i> LAB SF68	4	333	Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)	0.21 [0.08, 0.52]
2.3 <i>S. boulardii</i>	6	606	Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)	0.37 [0.21, 0.65]
Acute gastroenteritis ³				
3 Mean stool frequency on day 2	20	2751	Mean Difference (IV, Random, 95% CI)	-0.80 [-1.14, -0.45]
3.1 <i>Lactobacillus rhamnosus</i> strain GG	6	1335	Mean Difference (IV, Random, 95% CI)	-0.76 [-1.32, -0.20]
Antibiotic associated diarrhea ²⁰				
4 Incidence of diarrhea	63	12,000	Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)	0.58 [0.50, 0.68]
4.1 <i>S. boulardii</i>	15	4035	Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)	0.48 [0.35, 0.65]
CDI ²²				
5 Incidence of diarrhea	20	3818	Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)	0.34 [0.24, 0.49]
5.1 <i>S. boulardii</i>	6	1232	Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)	0.39 [0.19, 0.82]
5.2 <i>Lactobacillus rhamnosus</i> strain GG	5	1131	Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)	0.63 [0.30, 1.33]
Nosocomial diarrhea ²³				
6 Rate of diarrhea				
6.1 <i>Lactobacillus rhamnosus</i> strain GG	3	1092	Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)	0.37 [0.23, 0.59]
7 Rate of symptomatic <i>Rotavirus</i> gastroenteritis				
7.1 <i>Lactobacillus rhamnosus</i> strain GG	3	1092	Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)	0.49 [0.28, 0.86]
<i>Helicobacter pylori</i> infection ²⁹				
8 Eradication rate				
8.1 <i>S. boulardii</i>	5	1307	Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)	1.13 [1.05, 1.21]
9 Therapy-related adverse effects				
9.1 <i>S. boulardii</i>	5	1307	Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)	0.46 [0.30, 0.70]
10 Therapy-related diarrhea				
10.1 <i>S. boulardii</i>	5	1307	Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)	0.47 [0.32, 0.69]
IBS ³²				
11 Global IBS symptoms	20	1404	Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)	0.77 [0.62, 0.94]
Radiation induced bowel disease ³⁴				
12 Incidence of diarrhea	6	904	Odds Ratio (95% CI)	0.44 [0.22, 0.92]
Traveler's diarrhea ³¹				
13 Incidence of diarrhea	12	4709	Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)	0.85 [0.79, 0.91]
IBD ⁴⁴				
14 Remission of active UC				
14.1 VSL#3	5	438	Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)	1.74 [1.19, 2.55]
15 Clinical relapse rates UC				
15.1 VSL#3	3	116	Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)	0.18 [0.10, 0.34]

CDI, clostridium difficile infection; IBS, irritable bowel syndrome; UC, ulcerative colitis; M-H: Mantel Haenszel.

En los adultos, los estudios en la prevención y/o tratamiento de la diarrea aguda son más limitados^{3, 5}. Los metaanálisis tampoco han demostrado beneficio, probablemente debido a que la duración de los síntomas es más corta que en los niños³.

En varias revisiones sistemáticas, LGG fue particularmente útil en la reducción del riesgo de diarrea por rotavirus; en otras, los probióticos redujeron la duración de la diarrea y la frecuencia de las deposiciones¹³.

A pesar de que la evidencia sugiere eficacia de los probióticos (sobre todo *S. boulardii* y LGG) para el tratamiento de la diarrea viral aguda en los niños, y que su uso parece seguro y beneficioso, en los adultos, los probióticos no pueden ser recomendados^{3, 5, 13}.

Diarrea asociada a antibióticos (AAD) y diarrea asociada a *Clostridium difficile* (CDAD)

La AAD es una complicación frecuente del tratamiento antimicrobiano, cuya incidencia, que varía con el antibiótico utilizado y los factores de riesgo en las personas tratadas, oscila entre el 5-25% de los pacientes^{2, 3, 9, 15}.

Los antibióticos alteran la microbiota intestinal y permiten la proliferación de patógenos oportunistas y la instauración de la diarrea, produciendo síntomas clínicos que van desde una enfermedad autolimitada leve a la CDAD, responsable de un 15-25% de los casos de AAD y cuya tasa de mortalidad es casi dos veces mayor^{2, 3, 9, 14}.

Diarrea asociada a antibióticos

La mayoría de las publicaciones apoyan el uso de probióticos en la prevención y tratamiento de AAD^{1, 2, 6, 9}. Su consumo antes y durante el tratamiento antibiótico suele reducir la frecuencia y/o duración de los episodios, así como la severidad de los síntomas de ADD¹⁵.

S. boulardii y LGG han demostrado ser las cepas más eficaces^{2, 3, 6, 13, 15}. La combinación de *L. casei*, *L. bulgaricus* y *S. thermophilus* también redujo la incidencia. En cambio, otros probióticos de una sola cepa no han demostrado eficacia³.

Una revisión sistemática en niños asoció efectos beneficiosos con el uso de LGG, *S. boulardii* o *B. lactis* y *S. thermophilus*^{2, 3, 5}.

En ancianos que recibían β lactámicos, *S. boulardii* no mostró ningún efecto preventivo en la AAD².

En diferentes metaanálisis, los probióticos redujeron el riesgo de AAD¹³. Los más usados fueron *L. acidophilus*, *L. bulgaricus*, LGG, *Enterococcus faecium*, *B. longum* y *S. boulardii*.

En conjunto, las revisiones sistemáticas y metaanálisis llevados a cabo concluyen que la administración de probióticos específicos en pacientes que están recibiendo terapia antibiótica es útil como terapia adyuvante para prevenir o reducir la duración de diarrea asociada^{5, 9, 16}.

Diarrea asociada a *Clostridium difficile*

Su espectro se extiende desde la diarrea crónica a formas más graves en forma de colitis pseudomembranosa, megacolon tóxico, perforación intestinal y muerte^{3, 10}.

Los tres principales factores de riesgo para la infección por *C. difficile* son: edad mayor de 65 años, ingreso en el hospital y exposición a ciertos antibióticos^{2, 3, 9, 10}.

Un estudio clasificó a los antibióticos, según su asociación con CDAD, en riesgo alto (fluoroquinolonas, cefalosporinas, macrólidos, clindamicina y carbapenems) o bajo (el resto)⁹.

Algunos estudios han demostrado que ciertos probióticos previenen la CDAD, aunque se desconocen los mecanismos de acción particulares^{10, 15}.

L. rhamnosus, *Saccharomyces bulgaricus* y un yogur con *L. casei* DN-114 001, *S. thermophilus* y *L. bulgaricus* disminuyeron el riesgo de CDAD¹⁵. Sin embargo, la combinación de *L. acidophilus* y *B. bifidum* no redujo su frecuencia de aparición¹⁵.

S. boulardii ha demostrado eficacia como coadyuvante al tratamiento antibiótico en la prevención de recidivas^{2, 3}.

Resultados similares se han encontrado en ensayos con *L. plantarum* 299v¹. Su administración redujo las recidivas, pero los resultados no fueron significativos^{2,3}.

En pacientes de 65 o más años sólo un ensayo con una mezcla de *Lactobacillus* spp y *S. thermophilus* redujo la CDAD, aunque los pacientes fueron altamente seleccionados¹⁰.

El ensayo PLACIDE (preparación probiótica de *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*) en la prevención de AAD y CDAD en ancianos mostró una menor frecuencia de CDAD, aunque no fue significativa y no hubo evidencia clara de la eficacia probiótica para la prevención de la CDAD^{9, 10, 17}. Se concluyó que el tratamiento probiótico no protegía más que el placebo contra la AAD o CDAD¹⁷. Un metaanálisis también mostró un pequeño incremento en la reducción de riesgo de AAD usando probióticos similares, pero la diferencia fue pequeña¹⁷.

Varios metaanálisis han demostrado que *S. boulardii* y *L. rhamnosus* reducen la incidencia de CDAD^{5, 9}. En otro, *S. boulardii* y una mezcla de *L. acidophilus* y *L. casei* redujeron la frecuencia de la CDAD¹⁰.

Una revisión concluyó que los probióticos tenían un impacto favorable en la prevención de CDAD en adultos hospitalizados, y otra que los ensayos con múltiples especies mostraban un efecto preventivo mayor que los de una única cepa⁹.

A pesar de que “hay evidencia moderada de que dos probióticos (LGG y *S. boulardii*) disminuyen la incidencia de la diarrea asociada a antibióticos, no hay pruebas suficientes de que aquellos prevengan la infección por *C. difficile*”⁵.

Diarrea del viajero

En los viajeros es frecuente la diarrea aguda, variando entre el 5 y el 50%, según el destino^{3, 6}. *E. coli* enterotoxigénica, *Shigella* y *Salmonella* constituyen, aproximadamente, el 80% de los patógenos implicados^{2, 3}.

Saccharomyces bulgarius, una mezcla de *L. acidophilus*, *B. bifidum*, *S. thermophilus*, *L. bulgaricum*, y una combinación de *L. acidophilus*, *B. bifidum*, *L. bulgaricus* y *S. thermophilus* se han mostrado eficaces en la prevención de la diarrea del viajero^{2, 3, 15}. Sin embargo, *L. acidophilus* y *L. fermentum* KLD no han demostrado beneficio³. Una mezcla de *L. acidophilus* y *L. bulgaricus* tampoco redujo la incidencia ni la duración de la diarrea².

Algunos estudios han sugerido eficacia preventiva de LGG y *S. boulardii*, aunque los inconvenientes estadísticos, los diferentes destinos y dosis probióticas, el elevado número de sujetos perdidos durante el seguimiento y la amplia variación de resultados limitan la interpretación de estos estudios^{2, 3, 5, 6, 15}.

En cuanto a su tratamiento, hay muy pocos estudios bien diseñados disponibles⁵ y la diversidad de resultados no permite hacer ninguna conclusión clara al respecto¹⁵.

Como conclusión, no se recomiendan probióticos para prevenir la diarrea del viajero². Se necesitan estudios más exhaustivos².

ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL (EII)

Las EII son trastornos crónicos recidivantes que afectan al tracto gastrointestinal y cuyas formas principales son la enfermedad de Crohn (EC) y la colitis ulcerosa (CU)^{5, 7, 8, 18}. Su incidencia está aumentando, sobre todo en países desarrollados⁸. Los pacientes suelen presentar dolor abdominal, diarrea (con sangre) y pérdida de peso, pero las

manifestaciones extraintestinales también son comunes¹⁸. Los períodos de remisión suelen ser cortos y las condiciones son más complicadas tras las frecuentes recaídas¹⁹. La inducción y el mantenimiento de la remisión de la enfermedad y la prevención de complicaciones son los objetivos principales del tratamiento¹⁹. Su etiología todavía no está clara, pero evidencia creciente sugiere que existe relación entre la perturbación de la microbiota intestinal y la patogénesis de la EII en sujetos predispuestos genéticamente con desregulación inmunológica^{1, 2, 5, 7, 8, 15, 19}. Diversas especies microbióticas pueden invadir la mucosa y originar una respuesta inflamatoria anormal del huésped, lesionándola¹⁵.

La microbiota intestinal tiene un efecto acondicionador en la homeostasis intestinal, en la entrega de las señales de regulación para el epitelio, en el sistema inmune de la mucosa y en la actividad neuromuscular del intestino¹⁹. Sin embargo, en la EII se ven cambios en la microbiota respecto a la población normal y la delicada relación microbioma intestinal–huésped parece haberse alterado, lo que ha llevado a evaluar el papel de los probióticos en estos procesos^{2, 5, 18, 19}.

En estudios sobre la composición de la microbiota intestinal, se vio que estos pacientes tenían un número disminuido de *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*, y aumentado de bacterias aerobias (como *E. coli*) y anaerobias del género *Bacteroides*, lo que ha sugerido beneficios en el tratamiento de la EII con probióticos⁸. Además, los probióticos podrían ofrecer un enfoque alternativo o adyuvante al tratamiento convencional mediante la alteración de la microbiota intestinal y la modulación del sistema inmune del huésped, ya que influyen en los niveles de citocinas inflamatorias, disminuyen la producción de radicales libres y mejoran la permeabilidad de la barrera intestinal y la producción de mediadores implicados en la respuesta inflamatoria intestinal^{3, 19}.

La evidencia clínica, por tanto, apoya el argumento de que las bacterias probióticas pueden representar una estrategia para reconstituir la microbiota y la homeostasis inmunológica y prevenir o tratar trastornos gastrointestinales procedentes de patógenos o de modificaciones de la microbiota^{1,7}.

La justificación de su uso se basa en pruebas convincentes que implican a las bacterias intestinales en su patogénesis⁶. Sin embargo, los resultados han proporcionado evidencias conflictivas y no se han podido hacer conclusiones definitivas sobre el valor de los probióticos para la EII¹⁹. Varios inconvenientes limitan las conclusiones de muchos estudios (pequeño número de pacientes, periodos de observación limitados, dosis subóptima del fármaco de control...)⁷, por lo que sigue siendo controvertido si los probióticos son beneficiosos y superiores al placebo¹⁹. La TABLA 6 resume los resultados de ensayos clínicos sobre el efecto de los probióticos en las EII².

TABLA 6

Table 4 Clinical studies on the effect of probiotics on inflammatory bowel diseases

Probiotic strain/treatment in the placebo group	Study design	Number of patients	Treatment period (week)	Inclusion criteria	Comments and results	Reference
<i>Lactobacillus</i> GG	DBPC	45	52	Resected patients with Crohn's disease	No preventive effect ($P = 0.297$)	[84]
VSL#3/mesalazine	SBPC	40	52	Resected patients with Crohn's disease	Initial rifaximin treatment-active group, 20 vs. 40% endoscopic recurrence ($P < 0.01$)	[85]
<i>Escherichia coli</i> Nissle 1917/prednisolone	DBPC	28	52	Colonic active Crohn's disease	Initial prednisolone treatment, reduced risk for relapse 33 vs. 64%	[86]
<i>Saccharomyces boulardii</i> /mesalamine three times daily	PC	32	28	Patients in clinical remission of Crohn's disease	Mesalamine twice daily-active group, reduced risk for relapse 6 vs. 38% ($P = 0.04$)	[87]
<i>Bifidobacterium breve</i> <i>B. bifidum</i> <i>L. acidophilus</i> YIT 0168/treatment according to routines	PC	21	52	Ulcerative colitis	Treatment according to routines, reduced frequency of relapses 27 vs. 90% ($P = 0.018$) not confirmed endoscopically	[89]
<i>E. coli</i> Nissle 1917/mesalazine	DBPC	103	12	Inactive ulcerative colitis	Relapse rate 16 vs. 11%	[90]
<i>E. coli</i> Nissle 1917/mesalazine	DBPC	116	52	Active ulcerative colitis	All patients treated initially with 1-week course of gentamicin, relapse rate 67 vs. 73%	[91]
<i>Lactobacillus</i> GG	DBPC	20	12	History of pouchitis and endoscopic inflammation	No effect on clinical or endoscopic response	[92]
VSL#3	DBPC	40	36	Clinical and endoscopic remission of chronic pouchitis	Relapse rate 15 vs. 100% ($P < 0.001$)	[93]
VSL#3	DBPC	36	52	Antibiotic-induced remission of pouchitis	Remission maintained in 85 vs. 6% ($P < 0.0001$)	[94]
VSL#3	DBPC	40	52	Patients with ileal pouch-anal anastomosis	Normal pouch in 90 vs. 60% after 1 year ($P < 0.05$)	[95]

DB, double-blind; SB, single-blind; PC, placebo-controlled; VSL#3, *B. longum*, *B. breve*, *B. infantis*, *L. acidophilus*, *L. delbrueckii* ssp. *bulgaricus*, *L. casei*, *L. plantarum*, *S. salivarius* ssp. *thermophilus*.

Enfermedad de Crohn

La EC se caracteriza por una inflamación transmural irregular que puede afectar a cualquier parte del tracto gastrointestinal^{2, 15, 18}. Puede definirse por localización (íleon terminal, colónica, ileocólica, gastrointestinal superior) o por el patrón de la enfermedad (inflamatoria, fistulante o estenosante¹⁵. La manipulación del microbioma intestinal se considera una opción terapéutica².

Sólo unos pocos ensayos controlados aleatorizados (ECA) han examinado y publicado el uso de probióticos en el tratamiento de la EC hasta la fecha^{1, 7}, por lo que los datos son limitados (TABLA 7)^{1, 18}.

TABLA 7

TABLE I.—*Probiotics studied in Crohn's disease.*

Probiotic		Study Type	patients	Outcome measure	Conclusion
Lactobacillus Rhamnosus GG (LGG)	Gupta <i>et al.</i> 2000 ¹⁸	OL	4 CD children with moderate disease	Intestinal permeability and pediatric Crohn's disease activity index (PCDAI) at 6 m	Improvement of intestinal permeability and PCDAI
	Prantera C <i>et al.</i> 2002 ²⁰	RPCT	45 CD adults postsurgical resection	Endoscopic recurrence at 1 y	No prevention of endoscopic recurrence
	Schultz <i>et al.</i> 2004 ¹⁹	RPCT	11 CD adults moderate disease tapering corticosteroid treatment	Maintenance of remission at 6 m	No benefit to sustain remission
Saccharomyces Boulardii	Bousvaros <i>et al.</i> 2005 ²⁰	RPCT	75 CD children in remission	Time until relapse, 2 y FU	No prolongation of the time until relapse
	Guslandi <i>et al.</i> 2000 ²¹	RCT	32 CD adults in remission	Clinical relapse at 6 m	Better maintenance of remission compared to 5-ASA alone
Lactobacillus Johnsonii LA1	Bourreille <i>et al.</i> 2013 ²²	RPCT	165 CD adults in remission	Maintenance of remission at w 52	No benefit to sustain remission
	Marteau <i>et al.</i> 2006 ²⁷	DB, RPCT	98 CD adults <1 m postsurgical resection	Endoscopic recurrence at 6 m	No prevention of endoscopic recurrence
E. coli Nissle 1917	Van Gossum <i>et al.</i> 2007 ²⁵	DB, RPCT	70 CD adults pre-ileo-caecal resection	Endoscopic recurrence post-surgery at w 12	No prevention of endoscopic recurrence
	Malchow <i>et al.</i> 1997 ²³	OL	Colonic CD	Maintenance of remission	Beneficial effect for the maintenance of remission

OL: open label; DB: double blind; RPCT: randomized placebo controlled trial; RCT: randomized controlled trial.

Los probióticos se han evaluado en la EC como una medida alternativa para la prevención de recaídas⁵. Varios estudios han investigado el uso de *E. Coli* Nissle, LGG, *Lactobacillus Johnsonii* LA1 y *S. Boulardii* para evaluar la inducción y el

mantenimiento de la remisión clínica en pacientes con EC moderadamente activa, la prevención de recaídas en pacientes en remisión y la profilaxis de la recurrencia en pacientes postoperatorios^{3,6,18}.

En los diferentes estudios realizados con LGG no se ha demostrado efecto clínico superior al placebo en el tratamiento de la enfermedad activa, en el mantenimiento de la remisión inducida por fármacos o postoperatoria, en la reducción de la gravedad de las lesiones recurrentes ni en la prevención de la recidiva postoperatoria endoscópica o clínica^{1,2,6,7}.

Un ensayo limitó el efecto positivo sobre la inducción de la remisión a un pequeño grupo de pacientes pediátricos y a otro de pacientes adultos con EC que estaban en tratamiento con corticosteroides¹⁸. Hay un ensayo positivo en niños de 4 años con EC activa con un resultado beneficioso en el mantenimiento de la remisión¹⁸.

También existen estudios de mantenimiento de la remisión postquirúrgica con resultados divergentes⁷. En niños de 4 años con EC leve a moderada tratados con LGG, asociado a prednisona y fármacos inmunomoduladores, se observó mejoría y un aumento de la integridad de la barrera intestinal⁷.

Un segundo ensayo usando *L. salivarius* UCC118, en lugar de corticosteroides, mostró resultados alentadores⁷. *L. Johnsonii* LA1 y LGG no han demostrado eficacia ni diferencias significativas en comparación con el placebo en la disminución de riesgo de recidiva endoscópica y prevención de la recurrencia de EC tras la cirugía^{3,6,15,18}.

Los estudios de *S. boulardii* asociado a mesalamina para el mantenimiento de la remisión clínica han mostrado ser efectivo, con un menor porcentaje de recaídas clínicas^{2,6-8,15}. Pequeños estudios con *S. boulardii* demostraron beneficios en el mantenimiento de la remisión como terapia adicional al 5-ASA en la disminución de la

actividad de la enfermedad en pacientes con EC leve-moderada, si bien no se confirmó en un ensayo multicéntrico más grande¹⁸.

En el mantenimiento de la remisión, *E. coli* Nissle 1917 no ha demostrado eficacia y las tasas de recaídas no han sido más bajas que en el grupo placebo^{1, 6-8}. En un estudio en pacientes con EC activa, los pacientes tratados con *E. coli* Nissle 1917 asociado a prednisolona tuvieron, en comparación con el placebo, menos recaídas (la diferencia no fue estadísticamente significativa), pero similares tasas de remisión².

Un estudio comparó mesalazina con VSL#3 (contiene ocho diferentes probióticos, una combinación de tres especies de *Bifidobacterium -longum, brevis, infantis-*, cuatro especies de *Lactobacillus -casei, plantarum, acidophilus, bulgaricus-* y *S. salivarius* ssp. *Thermophilus* (FIGURA 5) para evaluar la eficacia en la prevención de la inflamación recurrente postoperatoria, obteniendo mayores tasas de remisión y menores de recurrencia endoscópica, siendo las diferencias estadísticamente significativas a favor del probiótico^{2, 6-8, 15}.

FIGURA 5

Box 3. Main bacterium used for gastrointestinal disorders¹

Bifidobacterium
animalis subsp. *animalis*
animalis subsp. *lactis*
bifidum
*breve*²
bulgaris
*infantis*²
*longum*²
Lactobacillus
*acidophilus*²
delbrueckii subsp. *bulgaricus*²
*casei*²
farciminis
rhamnosus GG
gasseri
johnsonii
paracasei
*plantarum*²
reuteri
salivarius
Bacillus coagulans
Saccharomyces boulardii
Escherichia coli strain Nissle 1917
Streptococcus salivarius subsp. *thermophilus*²
Enterococcus
faecium
faecalis

¹ Nomenclature as provided in the List of Prokaryotic Names with Standing in Nomenclature [122]. ² Included in the VSL#3 mixture.

Al igual que en los estudios individuales, los metaanálisis y revisiones sistemáticas tampoco han mostrado beneficio para el tratamiento probiótico individual en el mantenimiento de la remisión o en la prevención de la recaída clínica y endoscópica de la EC, así como tampoco en facilitar la curación endoscópica^{3, 18}. En una revisión, no hubo un beneficio de los probióticos para reducir el riesgo de recaída en comparación con la terapia de mantenimiento empleando aminosalicilatos o azatioprina⁵.

Los resultados son heterogéneos y las razones de esa heterogeneidad no están claras. Podría ser debido a factores como el tipo de probiótico específico y dosis utilizadas, las diferencias en la duración del tratamiento, las características de los pacientes incluidos y los puntos finales medidos⁴. Son necesarios más ensayos clínicos, y de mayor tamaño⁷.

Desafortunadamente, no existe evidencia sólida para su uso de los probióticos en la EC, ya sea para el tratamiento, la inducción o el mantenimiento de la remisión, o para la prevención de la recurrencia postoperatoria^{1, 3, 4, 19}.

Colitis Ulcerosa

La CU se caracteriza por una inflamación mucosa difusa superficial que afecta principalmente al colon^{15, 18}. La terapia primaria generalmente es una combinación de mesalazina y glucocorticoides, pero un gran número de pacientes desarrollan resistencia a la primera y los glucocorticoides, a largo plazo, aunque suprimen efectivamente la inflamación activa, se asocian con altas tasas de recaída y toxicidad inaceptables⁷. Los resultados del tratamiento probiótico en la CU son alentadores (TABLA 8).

En los ensayos con *E. coli* Nissle 1917 se obtuvieron diferentes resultados. En uno fue tan eficaz en la prevención de recaídas de CU como una dosis baja de 5-ASA^{4, 19}. En otro, resultó igual de eficaz que la mesalazina en el mantenimiento de la remisión, pero falló en la inducción de la remisión de la CU activa^{7, 15, 19}. En otros, la prevención de la

recabida de CU no difirió entre probiótico y mesalazina, concluyendo que había equivalencia estadística^{1, 6, 8}.

TABLA 8

TABEL II.—*Probiotics studied in ulcerative colitis.*

Probiotic		Study type	Patients	Outcome measure	Results	
Lactobacillus Rhamnosus GG (LGG)	Kuisma <i>et al.</i> 2003 ³⁰	DB, RPCT	20 pouchitis	Pouchitis disease activity index	No benefit compared to placebo	
	Gosselink <i>et al.</i> 2004 ⁴⁹	OL	42 post pouch procedure	Prevention of pouchitis	Beneficial for prevention of pouchitis	
VSL#3	Zocco <i>et al.</i> 2006 ⁴²	OL, RCT	187 inactive UC	Maintenance of remission	Equivalent to 5-ASA	
	Gionchetti <i>et al.</i> 2000 ³³	DB, RPCT	40 pouchitis	Maintenance of remission	Beneficial for maintenance of remission	
	Gionchetti <i>et al.</i> 2003 ³¹	OL	20 post pouch procedure	Prevention of pouchitis	Beneficial to Prevention of pouchitis	
	Mimura <i>et al.</i> 2004 ³⁴	MC, DB, RPCT	36 inactive pouchitis	Maintenance of remission	Beneficial to placebo for maintenance of remission	
	Tursi <i>et al.</i> 2004 ³⁵	MC, RCT	90 mild to moderate UC	Induction of remission	Combination treatment better than 5-ASA alone	
	Bibiloni <i>et al.</i> 2005 ³⁴	MC, OL	34 mild to moderate UC	Induction of remission	Remission rate 53%	
	Shen <i>et al.</i> 2005 ³²	OL	31 pouchitis UC	Prevention of pouchitis	Not beneficial for prevention of pouchitis	
	Gionchetti <i>et al.</i> 2007 ³³	OL	23 active pouchitis	Induction and maintenance of remission	Remission rate 69% + maintenance of remission	
	Huynh <i>et al.</i> 2009 ³⁵	OL	18 children mild to moderate UC	Induction of remission	Remission rate 56%	
	Sood <i>et al.</i> 2009 ³⁶	MC, DB, RPCT	147 mild to moderate UC	Induction of remission	Remission rate 42.9%	
E. coli Nissle 1917	Tursi <i>et al.</i> 2010 ⁴¹	DB, RPCT	144 mild to moderate UC	Disease severity	Decrease in disease severity	
	Kruis <i>et al.</i> 1997 ⁴³	MC, DB, RCT	120 inactive UC	Maintenance of remission	Equivalent to 5-ASA	
	Rembacken <i>et al.</i> 1999 ⁴⁴	DB, RCT	120 inactive UC	maintenance of remission	Equivalent to 5-ASA	
	Kruis <i>et al.</i> 2004 ⁴⁵	MC, DB, RCT	327 UC patients in remission	Maintenance of remission	Equivalent to 5-ASA	
	Henker <i>et al.</i> 2008 ⁴⁶	OL, RCT	34 UC children in remission	Maintenance of remission	Equivalent to 5-ASA	
	Saccharomyces Boulardii BFM	Guslandi <i>et al.</i> 2003 ⁴⁸	OL	25 mild to moderate UC	Induction of remission	68% remission rate
		Ishikawa <i>et al.</i> 2003 ³⁷	OL, RCT	21 UC in remission	Maintenance of remission	Beneficial effect as add-on treatment
BIO-THREE	Kato <i>et al.</i> 2004 ³⁸	MC, RPCT	20 mild to moderate UC	Induction of remission	Beneficial effect on induction of remission	
	Tsuda <i>et al.</i> 2007 ³⁷	OL	20 mild to moderate UC	Induction of remission	Remission rate 45%	
Cultura	Laake <i>et al.</i> 2005 ³⁹	OL	51 Post pouch surgery	Maintenance of remission	Beneficial effect on maintenance of remission	
Lactobacillus acidophilus La5 and Bifidobacterium animalis lactis Bb12	Wildt <i>et al.</i> 2011 ⁴⁸	DB, RPCT	32 left sided UC in remission	Maintenance of remission	No beneficial effect on maintenance of remission	
	Lactobacillus reuteri ATCC 55730	Oliva <i>et al.</i> 2012 ³⁹	RPCT	40 mild to moderate distal UC children	Endoscopic mucosal inflammation	Improvement of endoscopic inflammation

OL: open label; DB: double blind; RPCT: Randomized placebo controlled trial; RCT: randomized controlled trial
 BFM: *Bifidobacterium* fermented milk (*Bifidobacterium Breve*, *Bifidobacterium bifidum* and *Lactobacillus Acidophilus*) – BIO-THREE: *Streptococcus faecalis T-110*, *Clostridium Butyricum TO-A*, *Bacillus mesentericus TO-A* – Cultura: *Lactobacillus La5*, *Bifidobacterium Bb12*.

En un estudio se administraron cápsulas BIFICO (*Enterococci*, *Bifidobacteria*, *Lactobacilli*) para mantener la remisión inducida por sulfasalacina, mostrando niveles menores de citoquinas proinflamatorias y mayores de interleucina-10, en comparación

con el placebo¹. La recaída en el grupo con BIFICO fue significativamente menor en comparación con el placebo¹.

Un ensayo con LGG en combinación con mesalazina fue más eficaz en la prolongación del tiempo libre de recaída que LGG o mesalazina solos^{4, 8}, pero no influyó en las tasas de recaída en pacientes con CU quiescente^{3, 4}.

En un ensayo en niños con CU tratados con *L. reuteri* ATCC 55730 se comprobó una menor actividad clínica y endoscópica de la enfermedad en comparación con el grupo placebo⁴. En un ECA en pacientes con CU activa tratada con un simbiótico formado por un prebiótico (Sinergia) y un probiótico (*B. longum*) mejoraron los parámetros clínicos y la histología^{1, 4}.

En ensayos con un suplemento dietético formado por diferentes probióticos (*B. breve* Yakult, *B. bifidum* Yakult y *L. acidophilus* YIT 0168) en el tratamiento de la CU no se observaron diferencias significativas en la remisión y resultados colonoscópicos con respecto al placebo, pero sí una menor exacerbación de los síntomas^{2, 15}.

Un ECA con *L. acidophilus* La5 y *B. animalis* subsp. *lactis* Bb12 no mostró diferencias en el mantenimiento de la remisión en pacientes con CU izquierda⁴.

En otro ECA con leche fermentada que contenía *Bifidobacterium* spp. y *L. acidophilus* añadida al tratamiento médico de la CU leve a moderada, el probiótico mejoró los índices de actividad clínicos, endoscópicos e histológicos en estos pacientes³. Otro estudio con leche fermentada con bifidobacterias obtuvo un posible efecto preventivo en la recurrencia de CU y fue de ayuda en el mantenimiento de su remisión⁸.

En otro ensayo en el que se estudiaba la remisión de CU, los pacientes que recibieron sulfasalazina y glucocorticoides seguidos de bifidobacterias tuvieron una menor recaída

y la actividad inflamatoria en el colon disminuyó significativamente, en comparación con el placebo⁷.

Hay ECA que sugieren eficacia de VSL#3 para el tratamiento, mantenimiento e inducción de la remisión en CU activa moderada-leve^{3, 4, 8}. En otro ECA, en niños, VSL#3 asociado a esteroides y mesalazina demostró eficacia para mantener la remisión⁴.

En ensayos en pacientes con CU tratados con 5-ASA, azatioprina, y/o metotrexato y que luego recibieron VSL#3, se ha observado una disminución del UCDAI (Ulcerative Colitis Disease Activity Index) y un aumento en las tasas de remisión, aunque en algunos la histología no había mejorado significativamente^{4,7}.

Por tanto, se ha sugerido la eficacia de VSL#3 en inducir la remisión, de forma similar al tratamiento con leche fermentada con *Bifidobacteria* y *S. boulardii*¹. Estudios realizados con VSL#3, *S. boulardii*, leche fermentada con *Bifidobacterium* y una mezcla de *Streptococcus faecalis*, *Clostridium butyricum* y *Bacillus mesentericus* (BIO TRES) para la inducción de la remisión muestran, en su mayoría, un efecto adicional, pero el número de pacientes incluidos fue pequeño y la medicación concomitante hace que sea difícil evaluar el verdadero valor del probiótico¹⁸. En algún ensayo se notó mejoría de la inflamación endoscópica o la actividad clínica de la enfermedad¹⁸.

Los ensayos comparativos de LGG, *E. coli* Nissle y leche fermentada con bifidobacterias mostraron un efecto equivalente al 5-ASA en el mantenimiento de la remisión.

Un meta-análisis mostró que los probióticos aumentan significativamente las tasas de remisión en CU activa, observando que sólo VSL#3 aumentó significativamente las

tasas de remisión en comparación con los controles en los pacientes con CU activa (TABLA 5)⁵.

Dos revisiones sistemáticas concluyeron que, a pesar de que varias especies probióticas han demostrado ser prometedoras en el tratamiento de la CU, no hay pruebas suficientes para apoyar su uso para la inducción o el mantenimiento de la remisión, debido al pequeño número de pacientes en los estudios y los riesgos asociados a los probióticos⁴. En otra revisión sistemática, no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los probióticos y mesalazina para el mantenimiento de la remisión en la CU, ni en la incidencia de eventos adversos⁵.

En general, los estudios sugieren un perfil de seguridad y eficacia probiótica similar en comparación con los fármacos antiinflamatorios (aminosalicilatos) para inducir la remisión de la CU y parecen tener mejor efecto aquellos para la terapia de mantenimiento^{3, 19}.

Existe evidencia que apoya los efectos beneficiosos de *Bifidobacterium* spp., LGG y VSL#3 en la inducción de la remisión de la CU activa leve a moderada³. La administración de probióticos produce un beneficio adicional en la inducción de remisión y en la reducción de la tasa de recaída clínica de los pacientes con CU^{5, 19}. Sin embargo, la evidencia de la eficacia probiótica para el tratamiento de mantenimiento para la CU sigue siendo débil, ya que el efecto es comparable con el del placebo².

Reservoritis

El tratamiento quirúrgico estándar de la CU pancolónica y la poliposis adenomatosa familiar es la proctocolectomía con anastomosis ileoanal con reservorio^{4, 18}. La complicación más común de dicha cirugía es la inflamación inespecífica de la mucosa del reservorio ileal o reservoritis, cuyos síntomas incluyen diarrea, tenesmo,

hematoquecia, dolor abdominal, fiebre y manifestaciones extraintestinales de la enfermedad inflamatoria intestinal^{2, 4, 15, 18, 19, 20}. Sus causas no están claras, pero las alteraciones en la microbiota intestinal se consideran un factor desencadenante en la patogénesis al producir una respuesta mucosa inmune anormal^{2, 15}, ya que el número de lactobacilos y bifidobacterias está reducido dentro del reservorio^{1, 15, 19}. También se ha demostrado la persistencia de *Fusobacteria*, la proliferación de *Clostridium perfringens* y la ausencia de especies de *Streptococcus*⁴. Estas observaciones y la alta tasa de respuesta a diversos antibióticos apoyan el papel de las bacterias en la patogénesis de la reservoritis y proporcionan un fundamento para la evaluación de los probióticos en la prevención, inducción de la remisión y mantenimiento de la misma en la reservoritis^{4, 15, 18}.

Existe evidencia que sugieren la eficacia de VSL#3 en la prevención, tratamiento y mantenimiento de la remisión de la reservoritis recurrente inducida por antibióticos y en la remisión y prevención de recaídas de reservoritis postquirúrgicas con una dosis de mantenimiento^{1-4, 7, 15, 18}. Dicho tratamiento probiótico se asoció con una mejoría significativa en la calidad de vida de los pacientes tratados en comparación con placebo⁴.

En contraste con lo anterior, un estudio mostró resultados contradictorios, al fallar en la prevención de la recaída de la reservoritis dependiente de antibiótico^{3, 18}.

En otro estudio observacional en pacientes tratados con VSL#3 tras alcanzar la remisión con ciprofloxacino, tras ocho meses, la mayoría de los pacientes habían dejado el tratamiento debido a la recurrencia de los síntomas o efectos adversos⁴.

Los ensayos con un producto lácteo fermentado que contenía *Bifidobacterium* spp. más *L. acidophilus* han demostrado su beneficio en el tratamiento de la colitis ulcerosa activa leve a moderada^{1, 3}.

En otro ensayo en reservoritis aguda usando *L. acidophilus* y *B. lactis* (producto de CULTURA) no mejoraron las puntuaciones endoscópicas⁵, pero se apreció una influencia positiva en el mantenimiento de la remisión en pacientes con reservoritis postcirugía¹⁸.

LGG no ha mostrado eficacia en el tratamiento de la reservoritis activa aguda^{1, 4, 7, 15}. En un estudio, LGG aumentó la proporción total de lactobacilos fecales, pero no consiguió mejorar la inflamación del reservorio ni la clínica de los pacientes^{2, 15}.

En otro, LGG fue beneficioso como profilaxis, pero no disminuyó la actividad de la enfermedad una vez establecida¹⁸.

Un estudio a largo plazo con el compuesto Trilac (formado por *L. acidophilus*, *L. delbrueckii* subsp. *bulgaricus* y *B. bifidus*) confirmó su eficacia, al reducir la inflamación, de la mucosa del reservorio, la puntuación media PDAI (Pouchitis Disease Activity Index), y el nivel de calprotectina fecal (la calprotectina fecal es un marcador útil en el diagnóstico y seguimiento de la reservoritis, y tiene una correlación significativa con la gravedad de la reservoritis valorada por PDAI)²⁰. Su uso a largo plazo fue seguro, bien aceptado y tolerado, y sin efectos secundarios ni complicaciones²⁰. En el uso a corto plazo, no hubo diferencias significativas de la actividad en comparación con el placebo, si bien se observó una disminución significativa de fístulas intestinales y una mejoría del bienestar subjetivo²⁰.

En un metaanálisis, VSL#3 redujo significativamente las tasas de recaídas clínicas en pacientes con reservoritis⁵. Una revisión sistemática concluyó que VSL#3 era más

eficaz que el placebo era más eficaz en prevenir la aparición de reservoritis y de las recidivas de la reservoritis crónica⁴.

Todos estos estudios han demostrado la eficacia de estos probióticos en el manejo de la reservoritis^{1, 7}, especialmente en la prevención de la recurrencia de la reservoritis sensible a antibióticos²⁰, así como una ventaja en la administración de varias cepas probióticas a altas dosis y la necesidad de tratamiento antibiótico previo para inducir la remisión⁷. Sin embargo, la eficacia del uso de probióticos no está clara y los estudios en el tratamiento de la reservoritis siguen siendo controvertidos y limitados^{2, 19, 20}.

Puntos clave

Aunque la evidencia reciente sugiere eficacia de ciertos probióticos, especialmente con VSL#3, en la inducción y mantenimiento de la remisión en la CU, EC o y la reservoritis, los resultados extraídos de un meta-análisis no han mostrado evidencia suficiente para llegar a conclusiones claras en EC y CU¹⁹. Solamente, se recomiendan probióticos en caso de inflamación leve de la mucosa intestinal y como profilaxis^{5, 8, 20}. Se necesitan más estudios bien diseñados, con mayor número de pacientes y que clarifiquen la cepa probiótica y su dosis para determinar el valor total de los probióticos como parte del tratamiento estándar de la EII^{5, 8, 18, 19}.

Respecto a VSL#3, su eficacia está confirmada y es superior a la cepa única, tanto en la inducción de la remisión de la CU como en el mantenimiento de la remisión de la reservoritis^{19, 20}. Esto podría deberse a que el uso combinado de cepas tiene mayor efecto en la preservación de la barrera epitelial intestinal¹⁹.

Altas dosis de probióticos y, probablemente, una combinación de diferentes lactobacilos y bifidobacterias, son más eficaces en la disminución de la inflamación y en el

mantenimiento de los pacientes en remisión inducida médicamente que una sola cepa probiótica⁷.

TRASTORNOS FUNCIONALES DEL INTESTINO

El síndrome del intestino irritable (SII) y el estreñimiento crónico idiopático (ECI) son trastornos funcionales crónicos del intestino con una prevalencia general del 5 al 20%^{12, 15, 21, 22}. Ambos se dan predominantemente en mujeres, siendo el primero más frecuente en jóvenes y aumentando la incidencia del segundo con la edad^{15, 21, 23}.

Las causas siguen sin estar claras, pero la hipersensibilidad visceral, las alteraciones en el microbioma gastrointestinal y la activación inmune crónica con inflamación mucosa secundaria están implicadas en la patogénesis¹².

Ningún fármaco ha alterado la historia natural de estos trastornos y una gran proporción de pacientes no responden o están insatisfechos con las terapias convencionales^{12, 21}. Los probióticos son un complemento en el tratamiento, si bien su mecanismo de acción en la mejoría de los síntomas sigue siendo especulativo¹².

Síndrome de intestino irritable (SII)

Se caracteriza por dolor o malestar abdominal, diarrea y/o estreñimiento y otros síntomas intestinales que incluyen flatulencia, urgencia defecacional e hinchazón abdominal, sin alteraciones estructurales intestinales^{1, 2, 7, 15, 18, 22, 24}.

La fisiopatología del SII no está completamente aclarada, pero, probablemente, es multifactorial e incluye disfunción motora del intestino, hipersensibilidad visceral, desregulación del eje cerebro-intestino, cambios intestinales postinfecciosos, alteración de la microbiota intestinal (menores niveles de bifidobacterias y lactobacilos²⁵) y factores psicológicos^{15, 18, 22, 24}. Hasta un 78% presentan un sobrecrecimiento bacteriano

que evidencia el papel potencial del microbioma en la etiología y agravamiento del SII²,
7, 15, 18.

El tratamiento se centra en el alivio de los síntomas¹. Sin embargo, debido a la falta de
eficacia de los diferentes tratamientos y a los efectos adversos asociados a algunos de
ellos, se ha sugerido el empleo de algunos probióticos como complemento terapéutico⁵,
7, 18, 22, 24.

La eficacia de varias especies probióticas en el tratamiento de los síntomas globales o
individuales del SII se ha demostrado en los distintos estudios (TABLA 9)^{15, 18, 24}.

TABLA 9

TABLE III.—Probiotics studied in irritable bowel syndrome.

Probiotic	Study Type	Nº patients	Outcome measure	Results	
Lactobacillus Rhamnosus GG (LGG)	Francavilla <i>et al.</i> 2010 ⁷³ Gawronska <i>et al.</i> 2007 ⁸⁵	MC, DB, RPCT DB, RPCT	141 IBS children 104 IBS children	Symptom relief at 8 w treatment and 8w FU Symptom relief at 4w treatment	Beneficial only for pain relief and pain frequency Beneficial only for pain frequency only in IBS patients
VSL#3	Bausserman <i>et al.</i> 2005 ⁷⁴ Ki Cha <i>et al.</i> 2012 ⁸⁵ Guandalini <i>et al.</i> 2010 ⁷⁶ Kim <i>et al.</i> 2005 ⁷²	DB, RPCT DB, RPCT MC, DB, RPCT, Cross over DB, RPCT	50 IBS children 50 IBS-D 59 IBS children 48 IBS	Symptom relief at 6w treatment Symptom relief and QoL at 8w treatment and 2w FU Symptom relief Symptom relief	Beneficial, only for pain relief Overall beneficial, not beneficial for individual symptoms Overall beneficial, more specifically for pain, bloating and QoL. No change in stool pattern Beneficial for flatulence, no benefit for other symptoms
E. coli Nissle 1917	Kruis <i>et al.</i> 2012 ⁷⁵	DB, RPCT	120 IBS post infectious and post antibiotics	Symptom relief at 12w treatment	Beneficial effect on symptoms, starting at 16w treatment
Saccharomyces Boulardii	Kabir <i>et al.</i> 2011 ⁸⁶ Choi <i>et al.</i> 2011 ⁸⁷	DB, RPCT DB, RPCT	70 IBS-D 67 IBS-D	Symptom relief at 4w treatment and 4w FU Symptom relief and QoL score	No beneficial effect Beneficial effect on QoL, no beneficial effect on stool frequency and consistency
Lactobacillus paracasei paracasei F19 + Lactobacillus acidophilus La5 + bifidobacterium bifidum Bb12	Begtrup <i>et al.</i> 2013 ⁸⁰ Sondergaard <i>et al.</i> 2011 ⁸⁴ Simren <i>et al.</i> 2010 ⁷⁹	DB, RPCT DB, RPCT DB, RPCT	131 IBS 64 IBS 74 IBS	Symptom relief and QoL at 6m treatment and 6m FU Symptom relief at 8w treatment Symptom relief at 8w	No beneficial effect on QoL or symptoms No beneficial effect No beneficial effect
Lactobacillus plantarum 299v	Ducroté <i>et al.</i> 2012 ⁸² Niedzielin <i>et al.</i> 2009 ⁸¹	DB, RPCT DB, RPCT	214 IBS 40 IBS	Symptom relief at 4w treatment Symptom relief at 4w treatment	Beneficial for pain and bloating, no influence on stool pattern Overall improvement
Lactobacillus Rhamnosus LCR 35	Dapigny <i>et al.</i> 2012 ⁸⁴	DB, RPCT, PL	80 IBS	Symptom relief and QoL at 4w treatment and 2w FU	No beneficial effect overall, possible effect in IBS-D subtype
Bifidobacterium Bifidum MMBb75	Guglielmetti <i>et al.</i> 2011 ⁸³	DB, RPCT	122 IBS	Symptom severity scale and QoL at 4w treatment	Overall beneficial
Bacillus Coagulans	Dolin <i>et al.</i> 2009 ⁸⁸	DB, RPCT	61 IBS-D	Symptom relief and QoL at 8w treatment	Beneficial effect on stool frequency, other parameters not to be evaluated
Bifidobacterium Animalis DN173010	Guyonnet <i>et al.</i> 2007 ⁸⁹	MC, DB, RPCT	274 IBS-D	Symptom relief and QoL at 6w treatment	Beneficial for bloating and QoL
Bifidobacterium Infantis 35624	Whorwell <i>et al.</i> 2004 ⁹⁰	MC, DB, RPCT	362 women IBS	Symptom relief at 4w and QoL	Beneficial for pain at 10 ⁹ CFU dosage
Lactobacillus Salivarius UCC4331 or Bifidobacterium Infantis 35624	O'mahony <i>et al.</i> 2005 ⁸²	DB, RPCT	77 IBS	Symptom relief and QoL at 8w treatment	Beneficial for pain, bloating and straining, not beneficial for stool consistency and frequency

OL: open label; DB: double blind; RPCT: Randomized placebo controlled trial; RCT: randomized controlled trial; FU: follow-up; Cultura: lactobacillus paracasei paracasei F19, lactobacillus acidophilus La5, bifidobacterium bifidum Bb12; QoL: Quality of Life; IBS-D: irritable bowel syndrome with diarrhea; IBS-C: irritable bowel syndrome with constipation.

En principio, los *Lactobacillus* no tiene un beneficio claro¹². Sólo *L. plantarum* DSM 9843 redujo la persistencia de los síntomas, pero sin mejoría clara del dolor abdominal¹².

De otro lado, *L. plantarum* 299V se asoció con una mejoría de los síntomas generales en el 95% de los casos (en comparación al 15% del placebo) y, más específicamente, con una resolución del dolor abdominal^{2-4, 7}, mientras que en otros, sólo se redujo la flatulencia, sin alterarse la fermentación colónica ni mejorar otros síntomas^{2-4, 7}.

LGG no ha demostrado alivio de los síntomas^{2-4, 6}. En niños, algún estudio ha demostrado una disminución del dolor¹⁸, otros no han mostrado beneficio³ y en uno se redujo el dolor y mejoró la percepción de la distensión abdominal³.

En cuanto a otros *Lactobacillus*, *L. acidophilus* mejoró los síntomas generales, tanto el dolor como el malestar abdominal^{2, 3, 7, 15}; *L. Casei Rhamnosus* LCF 35, sólo obtuvo beneficio, no significativo, en el subtipo de diarrea¹⁸; *L. reuteri*, no alteró los síntomas globales³; *L. paracasei* NCC2461, mostró ser el mejor de los probióticos evaluados en la normalización de la contractilidad postinfecciosa y de los mediadores inflamatorios asociados⁷.

Respecto al uso de *Bacillus* y *Bifidobacterium*, *Bacillus coagulans* mejoró el dolor abdominal y la hinchazón abdominal, disminuyendo también la diarrea³.

Bifidobacterium no resultó eficaz, aunque hubo tendencia a mejorar el dolor abdominal¹²; *B. infantis* 35624, mejoró el dolor abdominal¹².

Un ECA comparó *L. salivarius* con *B. infantis* 35624^{1, 18} y, mientras que el primero fue similar al placebo, *B. infantis* redujo la mayoría de los síntomas y normalizó la relación de citoquinas antiinflamatorias y proinflamatorias (relación IL-10:IL-12)^{1, 3, 4, 7, 12, 18}.

En otro estudio, *B. bifidum* MIMBb75, proporcionó una mayor tasa de respuesta global⁴. En un meta-análisis, LGG y *B. infantis* no redujeron los síntomas, pero disminuyeron el riesgo de dolor abdominal y síntomas globales^{3, 15}.

E. coli DSM 17252, produjo un beneficio en cuanto a menor persistencia de los síntomas¹².

Las combinaciones probióticas han resultado ser prometedores en el tratamiento de los síntomas de SII^{3, 12}: tres especies *Bifidobacterium* (*bifidum*, *lactis*, *longum*), dos especies *Lactobacillus* (*acidophilus*, *rhamnosus*) y una especie *Streptococcus thermophilus* fueron eficaces en el alivio de los síntomas, a excepción de cambios en la frecuencia y consistencia de deposiciones²⁴.

Por el contrario, VSL#3, *L. paracasei* ssp *paracasei* F19, *L. acidophilus* La5, *B. lactis* Bb12 y la combinación *B. lactis* DN-173 010, *S. thermophilus* y *L. bulgaricus* no mostraron un beneficio significativo^{18, 12}.

Otros probióticos ensayados: *L. rhamnosus* ssp, *B. animalis* subsp. *Lactis* y *Propionibacterium freudenreichii* subsp *shermanii* JS redujeron la distensión y el dolor abdominal³; *L. plantarum* LPO 1 y *B. breve* BR disminuyeron también el dolor abdominal⁴. Y, *B. longum* LA 101, *L. acidophilus* LA 102, *Lactococcus lactis* LA 103, *St. Thermophilus* LA mejoraron ligeramente los síntomas del SII, pero no significativamente¹⁵.

S. boulardii no mejoró la frecuencia ni la consistencia de las deposiciones, pero todos los pacientes experimentaron una mejoría en la calidad de vida¹⁸.

En general, la hinchazón y la flatulencia se redujeron con el uso de los probióticos, si bien la urgencia deposicional no mejoró¹².

Los metaanálisis reportan, sin especificar cepas ni dosis, que algunas combinaciones de probióticos son efectivas para la mejoría de los síntomas^{12, 18, 21, 22}. Los efectos adversos son, en general, raros^{12, 21, 22}.

En un metaanálisis se sugirió eficacia de estos agentes con el uso a largo plazo, ya que los síntomas se redujeron tras 8-10 semanas de administración²². Otro metaanálisis encontró mejoría de los síntomas generales de SII en 14 de 20 grupos probióticos³.

Puntos clave del empleo de los probióticos en el tratamiento del SII

Algunos estudios muestran buenos resultados y sugieren eficacia en el tratamiento del SII con probióticos, ya que la mejoría clínica puede asociarse al mantenimiento de la estabilidad de la microbiota intestinal^{5, 7, 12, 15, 24}. La terapia con multiespecies probióticas, por inducir más alteraciones en la microbiota intestinal que una sola cepa, es eficaz en el alivio de síntomas (FIGURA 6)²⁴. Multiespecies de probióticos pueden tener una variedad de diferentes efectos beneficiosos sinérgicos en los síntomas del SII porque cada especie actúa de una manera particular en el TGI²⁴.

FIGURA 6

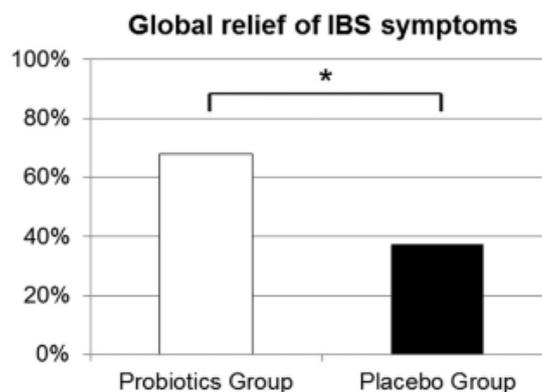


Figure 2 Comparison of global relief of irritable bowel syndrome (IBS) symptoms in the probiotics and placebo groups after 4 weeks of treatment. More patients in the probiotics group experienced global relief of IBS symptoms than in the placebo group: 68.0% (17/25) versus 37.5% (9/24) ($P = 0.03$). * $P < 0.05$.

Sin embargo, muchos de estos estudios tienen limitaciones metodológicas, son a corto plazo y no han proporcionado evidencia clara acerca del papel potencial del tratamiento probiótico^{4, 22}. Los estudios disponibles son tan heterogéneos que es difícil establecer conclusiones firmes^{2, 3, 5, 12, 15, 18, 21, 22, 24}. Se necesitan más estudios con mayor duración, número de pacientes y rigor metodológico para identificar las especies y cepas de probióticos más beneficiosas y eficaces, así como para dilucidar cómo se logran estos beneficios^{2, 5, 7, 12, 22}.

Estreñimiento crónico funcional

Se caracteriza por la necesidad de realizar un esfuerzo excesivo durante la defecación, heces duras o grumosas, sensación de evacuación incompleta, obstrucción anorrectal, maniobras manuales para facilitar la defecación, y/o menos de tres defecaciones por semana^{15, 23}.

Posibles factores para su desarrollo incluyen cambios en la dieta, aumento del tiempo de tránsito intestinal, falta de actividad física y uso frecuente de medicamentos²⁷.

Los estudios, aunque limitados, han sugerido que los probióticos pueden ser eficaces como tratamiento y algunos han revelado una mejoría de los síntomas^{6, 23}. Los mecanismos propuestos son los cambios en la composición de la microbiota intestinal y el aumento de la producción de ácidos grasos de cadena corta (AGCC)²³. Al reducirse el pH en el colon por la producción de aquellos, aumentan el peristaltismo y podrían disminuir el tiempo de tránsito colónico^{15, 23}.

Los datos sugieren que *B. animalis*, *L. casei* Shirota, *L. acidophilus*, *L. paracasei*, *L. rhamnosus* y *Propionibacterium freudenreichii* aumentan la frecuencia de las deposiciones y reducen el tiempo de tránsito intestinal^{6, 15}. Por el contrario, LGG no mejoró el estreñimiento en un ensayo¹⁵, mientras que *L. plantarum* 299V mejoró el

dolor abdominal y tendió hacia la normalización de la frecuencia de las deposiciones, aunque en otro estudio no se confirmó el beneficio (TABLA 10)^{4, 12}.

TABLA 10

Table 2. Characteristics of randomized controlled trials of probiotics vs. placebo in chronic idiopathic constipation

Study	Country and recruitment	Criteria used to define symptom improvement following therapy	Sample size (% female) and diagnostic criteria for CIC	Probiotic used and duration of therapy	Methodology
Koebnick (66)	Germany, recruited from a naturopathic practice	Improvement in constipation	70 (53), clinical criteria	<i>L. casei</i> Shirota (6.5×10 ⁹ c.f.u. in a 65 ml beverage) for 4 weeks	Method of randomization and concealment of allocation are not stated. Double-blind. Unclear if other CIC medications are allowed.
Yang (68)	China, secondary care	Mean number of stools per week	135 (100), clinical criteria	<i>B. lactis</i> DN-173010 (1.25 × 10 ¹⁰ c.f.u./pot), <i>S. thermophilus</i> and <i>L. bulgaricus</i> (1.2 × 10 ⁹ c.f.u./pot) b.i.d. for 2 weeks	Randomization and concealment of allocation are not stated. Double-blind. Unclear if other CIC medications are allowed.
Sakai (67)	Belgium, recruited from a drug research unit	<25% Of bowel movements Bristol Stool Scale <3, mean number of stools per week	40 (57.5), Rome III	<i>L. casei</i> YIT 9029 FERM BP-1366 (6.5×10 ⁹ c.f.u.) for 3 weeks	Randomization and concealment of allocation are not stated. Open study. Unclear if other CIC medications are allowed.

c.f.u., colony-forming units; CIC, chronic idiopathic constipation.

La combinación de *Bifidobacterium* y *Lactobacillus* ha sido eficaz en el tratamiento mejorando la frecuencia de las defecaciones y algunos otros síntomas en mujeres embarazadas²³.

Duolac (3 *Bifidobacterium* (*B. bifidum*, *B. lactis* y *B. longum*), 2 *Lactobacillus* (*L. acidophilus* y *L. rhamnosus*), y *Streptococcus thermophilus*) es un producto probiótico multiespecies con un revestimiento protector de doble capa de proteínas y polisacáridos que mejoró todos los síntomas de estreñimiento y frecuencia de defecación de forma más eficaz en ancianos²³.

B. lactis DN-173 010, *B. lactis* BB12, *Lactobacillus casei* Shirota y *E. coli* Nissle 1917 producen mejoría en la frecuencia de la defecación y la consistencia de las heces⁴.

Por el contrario, en una revisión sistemática y metaanálisis, los probióticos no fueron más eficaces que el placebo en la mejoría de síntomas, pero sí en el número medio de evacuaciones por semana¹². Otro metaanálisis, mostró que los probióticos reducen el

tiempo de tránsito GI, aumentando la frecuencia de las deposiciones y mejorando la consistencia de las heces²¹. No se han detectado efectos adversos serios ni intolerancia a los tratamientos^{12,23}.

Puntos clave

Los ensayos con probióticos han demostrado resultados prometedores en el tratamiento del estreñimiento crónico idiopático, con un mayor número de deposiciones, pero se necesitan más estudios y de mayor duración antes de conocer su eficacia real^{4, 12}.

A pesar de que las multiespecies probióticas han demostrado mayor eficacia que los probióticos de cepa única²³, los resultados del análisis de probióticos se deben interpretar con precaución²¹. Hasta que no se realicen más estudios, no hay datos suficientes para recomendar probióticos en el tratamiento del estreñimiento severo⁴.

INFECCION POR *HELICOBACTER PYLORI* (HP)

HP es un agente infeccioso muy frecuente asociado a trastornos GI como gastritis crónica, úlcera péptica (UP), adenocarcinoma gástrico y linfoma del tejido linfoide asociado a la mucosa gástrica (MALT)^{1,2,25}.

El tratamiento radical de primera línea para la erradicación del HP utiliza, por lo general, la terapia triple (IBP con dos antibióticos, claritromicina y amoxicilina o metronidazol, y la cuádruple (IBP y bismuto en combinación con metronidazol y amoxicilina)^{1, 2, 25, 26}.

Estas terapias son eficaces, pero el desarrollo de resistencia a los antibióticos y las reacciones adversas son las principales causas del fracaso en la erradicación, lo que ha llevado a buscar una terapia alternativa o complementaria^{1, 7, 25, 26}. Para ello, se ha considerado el uso de probióticos^{25,26}.

Se ha valorado el efecto de diferentes probióticos en la tasa de erradicación de HP, bien solos o como agentes adyuvantes al tratamiento (TABLA 11)^{2, 25}.

TABLA 11

Table 1 Clinical studies on the effect of probiotics on *Helicobacter pylori* infections

Probiotic strain	Study design	Number of patients	Treatment period (week)	Follow-up period (week)	Additional treatments and results	Reference
<i>Lactobacillus</i> GG	DBPC	60	2	6	1-week standard therapy, no significant differences in success of <i>H. pylori</i> eradication	[16]
<i>L. acidophilus</i> strain LB (lyophilized)	OPC	120	1	6	1-week standard therapy, increased eradication rate of standard therapy in active group	[17]
<i>L. casei</i> strain Shirota	OPC	20	3	–	No additional treatment, trend towards suppressive effect in active group	[18]
<i>Lactobacillus</i> GG, <i>Saccharomyces boulardii</i> , <i>L. acidophilus</i> + <i>Bifidobacterium lactis</i>	TBPC	85	2	5–7	1-week standard therapy, <i>H. pylori</i> eradication rates similar in all groups	[19]
<i>L. johnsonii</i> La1	DBPC	52	3	4–8	2-week clarithromycin treatment, reduced density of <i>H. pylori</i> , reduced inflammation and gastritis activity	[20]
<i>L. johnsonii</i> La1 supernatant	O	20	2	4	2-week treatment with omeprazole/placebo, decreased breath test values, persistence of <i>H. pylori</i> in all subjects regardless of treatment	[21]
<i>L. acidophilus</i> NAS	O	14	8	8	No additional treatment, eradication of <i>H. pylori</i> in six of 14 patients	[22]
<i>L. johnsonii</i> Ij1	DBPC	50	16	–	No additional treatment, severity and activity of gastritis was reduced	[23]
<i>L. gasseri</i> LG21	O	29	8	–	No additional treatment, decreased number of <i>H. pylori</i> and reduced gastric mucosal inflammation	[24]
<i>Lactobacillus</i> species, <i>Bifidobacterium</i> species	DBPC	160	5	8	1-week standard therapy, improved intention-to-treat eradication rates of <i>H. pylori</i>	[25]
<i>Lactobacillus</i> spp. (three strains)	O	27	4	4	No additional treatment, 26 of 27 subjects remained positive in urea breath test after administration of probiotic	[26]

DB, double-blind; O, open study; TB, triple-blind; PC, placebo-controlled.

Los probióticos, aunque no erradican por sí solos el HP, han demostrado eficacia como adyuvantes al tratamiento farmacológico en la reducción de la colonización bacteriana y disminución de la inflamación gástrica²⁵, así como de los efectos adversos asociados al tratamiento³.

Lactobacillus spp., por su tolerancia a un medio muy ácido, han sido los más estudiados en la gastritis asociada a HP^{3, 25}. Solos o asociados a claritromicina, han disminuido la

carga bacteriana en el estómago y/o mejorado la histología de la gastritis crónica, aunque sin mejoría en la tasa de erradicación³.

L. acidophilus junto a la triple terapia erradicadora, mitigó los síntomas clínicos de una úlcera péptica infectada por HP y mejoró la erradicación y la incidencia de efectos secundarios (TABLA 12)²⁶.

TABLA 12

Table 1: Comparison of general data of patients in two groups (n=66)

Grouping	Gender		Type of ulcer			Age (year)	Course (year)
	Male	Female	DU	GU	Compound ulcer		
Control group	40	46	38	21	7	37.8±8.2	7.2±3.5
Observation group	43	23	42	18	6	38.6±7.8	6.8±3.2

Table 2: Comparison of effective rate in two groups' n (%)

Group	Recovery	Improvement	Ineffective	Total effective rate
Observation group	35(53.1)	29(43.9)	2(3.0)	64(97.0)
Control group	23(34.8)	32(48.5)	11(16.7)	55(83.3)
X ² value	-	-	-	8.861
P value	-	-	-	<0.01

Table 3: Comparison of indexes related to the treatment in two groups (n=66)

Group	Symptom relief n (%)	¹⁴ C urea content (dpm/mmol)	Eradication of H. Pylory N (%)	Adverse effects n (%)
Observation group	64(97.0)	95.15±8.34	58(87.9)	3(4.5)
Control group	62(93.9)	100.32±10.34	42(63.6)	12(18.2)
X ² /t test	0.175	3.162	9.281	4.814
P value	>0.05	0.002	<0.05	<0.05

En pacientes resistentes a la terapia triple, *L. casei* subsp. DG, junto a la terapia cuádruple, redujo los efectos secundarios de la misma y mejoró ligeramente la erradicación⁷; *L. acidophilus* LB también aumentó las tasas de erradicación^{2, 7}.

L. johnsonii LA1, combinado con omeprazol, disminuyó los valores del test del aliento, pero sin efecto sobre la gastritis^{2, 7}. Un yogurt fermentado-LA1 combinado con claritromicina disminuyó la densidad de HP y la gastritis, pero no mejoró la erradicación^{2, 7}.

En otro estudio, *L. acidophilus* LA5, *B. lactis* Bb12, *L. bulgaricus* y *Streptococcus thermophilus*, asociados a la cuádruple terapia, mostraron una mayor tasa de erradicación de HP⁵.

La suplementación con *Lactobacillus casei* subsp *casei* DG a la cuádruple terapia, fue eficaz en la erradicación y en la reducción de los efectos secundarios⁵. LGG junto a la triple terapia, también redujo los efectos secundarios, pero no la erradicación^{2,3,7}.

Estudios con LGG, *S. boulardii*, o combinación de *L. acidophilus* y *B. lactis*, junto a la triple terapia, no difirieron en la tasa de erradicación, pero fueron superiores en la prevención de efectos secundarios^{2,7}.

S. boulardii, junto a la triple terapia, mejoró los síntomas postratamiento, independientemente del estado de HP, pero no mejoró la tasa de erradicación³.

Un metaanálisis de *S. boulardii* junto a la triple terapia aumentó la tasa de erradicación y redujo el riesgo de efectos adversos (TABLA 3)⁵.

En una revisión sistemática y un metaanálisis, los probióticos obtuvieron mayores tasas de erradicación de HP y menor aparición de efectos secundarios asociados al tratamiento^{3,5}. Otro metaanálisis mostró resultados similares en la erradicación de HP con *Lactobacillus*³.

Además, se han realizado estudios en población asintomática infectada de HP: *L. johnsonii* (LJ1) no curó a ningún sujeto, pero disminuyó la gravedad y la gastritis²; *L. johnsonii* La1 mejoró la gastritis crónica, y disminuyó los niveles de infección y la densidad de HP⁷; *L. casei* Shirota y *L. brevis* (CD2) redujeron los valores del test del aliento⁷.

La suplementación del yogur AB (*L. acidophilus* La5 y *B. lactis* Bb12) a la triple terapia obtuvo una mayor tasa de erradicación y disminuyó los valores del test del aliento, la densidad bacteriana antral y la gastritis^{2,7}; *L. gasseri* OLL 2716 (LG21) disminuyó el número de HP, aunque sin erradicarlo².

Puntos clave

Aunque el uso de probióticos está limitado por la existencia de algunos estudios mal diseñados, con muestras pequeñas de pacientes y con resultados mixtos, se llegó a la conclusión de que, conjuntamente, pueden ser útiles como tratamiento adyuvante a la terapia triple en infecciones por HP y, posiblemente, en la profilaxis^{1, 5, 7, 25, 26}. El posible papel probiótico de aumentar las tasas de erradicación de HP y disminuir los efectos adversos se debe a la inhibición de la reproducción de HP y su adhesión a la mucosa, además de participar en la recuperación de la flora intestinal y reforzar la defensa e inmunidad de la mucosa gástrica^{1- 3, 26}; sin embargo, este efecto es más controvertido en la población pediátrica³. Por otro lado, los probióticos parecen reducir los efectos secundarios asociados a la terapia e, indirectamente, pueden ayudar a mejorar la tasa de erradicación²⁵. En personas con gastritis asintomática, en las que las terapias apenas están justificadas, podrían beneficiarse con los probióticos para ayudar a tratar la infección y, por tanto, disminuir el riesgo de desarrollar patologías asociadas⁷. Como conclusión, son necesarios más estudios con mayor número de pacientes^{2, 25}.

ENFERMEDAD CELIACA

Es un trastorno de hipersensibilidad alimentaria causada por una respuesta inflamatoria frente al gluten del trigo (gliadina) y proteínas similares de la cebada (hordeína) y el centeno (secalina)^{15, 27}. En la celiaquía se producen daños en la mucosa, alteraciones del microbioma intestinal y aumento de la permeabilidad epitelial²⁷.

El único tratamiento aceptado hasta la fecha es una dieta estricta libre de gluten de por vida¹⁵.

Las alteraciones en el microbioma intestinal en celíacos ha llevado al uso de probióticos como alternativa terapéutica (FIGURA 7) ^{15, 27}. Se ha demostrado que los niveles de *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* están reducidos en pacientes celíacos y, por tanto, estas bacterias son de gran interés para la terapia probiótica ^{4, 27}.

FIGURA 7

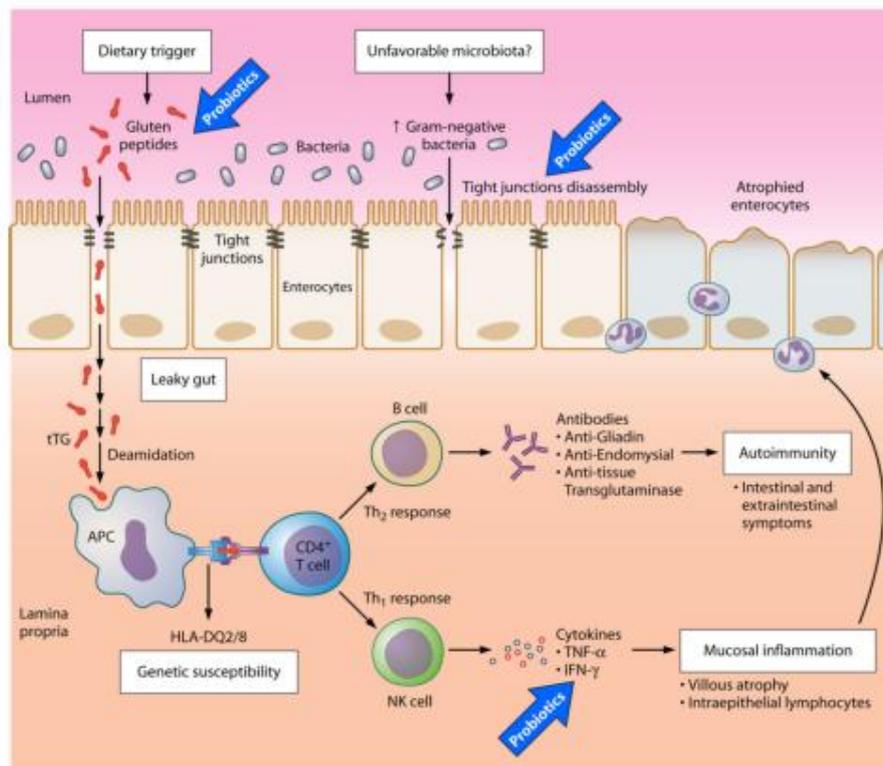


FIG 2 Inflammation process and possible routes of probiotic action in the maintenance of CD. In CD patients, increased epithelial tight junction permeability ("leaky gut") favors the entrance of non-well-digested gluten peptides from the lumen to the lamina propria. Once there, they are deamidated by the tissue transglutaminase (tTG) enzyme and presented to CD4⁺ T immune cells by the human leukocyte antigen (HLA) in antigen-presenting cells (APCs), which in CD patients is often of the haplotypes DQ2 and DQ8. Thereafter, Th₁ and Th₂ immune responses are triggered, resulting in autoimmunity, mucosal inflammation, and the growth of unfavorable microbiota, worsening the prognosis of disease. Three large arrows indicate where probiotics could act.

Las cepas capaces de producir enzimas que degradan los péptidos de la gliadina e inducen efectos antiinflamatorios son las más adecuadas para el tratamiento de este trastorno ^{4, 27}.

VSL#3 fue altamente eficaz en hidrolizar los polipéptidos de la gliadina en comparación con otros productos probióticos ²⁷. Los resultados sugieren que una sola cepa probiótica no es suficiente y que el uso de varias, como VSL#3, pueden proporcionar una mejor eficacia en tratamiento de la EC ²⁷.

B. infantis Natren Life Start (NLS) no modificó la función de barrera del intestino ni los marcadores de inflamación, probablemente debido a un corto tiempo de tratamiento o de dosis insuficiente; *B. infantis* NLS disminuyó la expresión mucosa de defensina-5 y dio lugar a valores similares a los de pacientes con dieta libre de gluten, lo que demuestra que podría ser prometedor en la terapia de enfermedad celiaca^{27, 28}.

Niños tratados con *B. longum* CECT7347, junto a una dieta libre de gluten, redujo la IgA secretora fecal, produjo cambios mínimos en la microbiota intestinal e influyó en la producción de algunos marcadores inflamatorios; sin embargo, no mejoró ningún parámetro clínico o sintomático de los proporcionados por la dieta^{4, 28}.

A pesar de que los resultados son prometedores, la evidencia de la eficacia clínica de los probióticos como tratamiento adyuvante a la dieta libre de gluten en la enfermedad celiaca no está clara y son necesarios más estudios^{4, 27, 28}.

ESÓFAGO DE BARRETT (EB)

El EB es un precursor del adenocarcinoma esofágico (AE) cuyo epitelio escamoso normal es reemplazado por epitelio columnar intestinal²⁹. La progresión de EB a AE se asocia con alternancias moleculares y celulares y con cambios en la población bacteriana²⁹.

Se ha sugerido que las bacterias Gram negativas (*Campylobacter concisus*) pueden iniciar la progresión de EB y que los probióticos, por tanto, podrían influir y restringir las modificaciones moleculares de EB; sin embargo, el mecanismo exacto por el que se inhibe la progresión de la enfermedad no está claro²⁹.

El uso de *B. longum* y *L. acidophilus* contra *C. concisus* inhibió la expresión de los biomarcadores que contribuyen a la progresión del EB (IL-18, TNF α , p53, COX2 y CDX1)²⁹.

Los probióticos pueden tener propiedades antitumorales mediante el uso de los receptores tipo toll (TLR), el primer sitio de la interacción entre las bacterias y las células huésped; por tanto, la activación y la participación de TLRs podrían regular la apoptosis, bloquear la producción de prostaglandinas, reducir los efectos de citoquinas y activar IL-12 para inducir el sistema inmunitario y, de esta forma, actuar contra la progresión del EB²⁹. Por otra parte, disminuyen las sustancias mutagénicas y genotóxicas (nitrosaminas) y las enzimas promotoras del cáncer²⁹.

MISCELÁNEA

Cáncer colorrectal (CCR)

Las bacterias intestinales, a través de la producción de carcinógenos, cocarcinógenos o procarcinógenos, pueden desempeñar un papel importante en el inicio del cáncer de colon, lo que ha llevado al estudio de los efectos probióticos en el carcinoma colorrectal (CCR)¹⁵.

Los probióticos, por sus mecanismos de acción, pueden tener propiedades preventivas del cáncer y se han asociado con la producción de compuestos que inhiben el crecimiento tumoral y la proliferación de células tumorales, a la neutralización de sustancias nocivas en el intestino y a la inhibición de las sustancias carcinogénicas, mutagénicas y genotóxicas, así como de ciertas enzimas que promueven el cáncer en el intestino¹⁵.

Hay estudios que demuestran que la ingesta de ciertos probióticos modula la microbiota intestinal, con aumento de los niveles de bifidobacterias y lactobacilos y disminución de coliformes¹.

El uso de probióticos con oligosacáridos (prebióticos) podría promover el crecimiento bacteriano del colon y producir grandes cantidades de ácidos grasos de cadena corta, como el butirato, que ha demostrado efectos antitumorales¹⁵.

Se ha demostrado que la presencia de *Bacteroides vulgatus* y *Bacteroides stercosis* se asocia con alto riesgo de cáncer de colon, mientras que la de *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus s06* y *Eubacterium aerofaciens*, están asociadas con bajo riesgo de CCR¹⁵.

Las bacterias de ácido láctico podrían jugar un papel importante en la profilaxis del cáncer digestivo, por su influencia en las funciones metabólicas, inmunológicas y protectoras en el colon⁷. Con *Bacillus oligonitrophilus* se observó una estabilización aparente del crecimiento del cáncer y mejoría de la supervivencia de los pacientes¹.

Hasta el momento, no hay ninguna evidencia firme sobre la supresión o prevención del CCR debido al consumo de probióticos. Se necesitan más estudios¹.

Enfermedad diverticular del colon

En la fisiopatología de la enfermedad diverticular del colon se han implicado, entre otros factores, un desequilibrio en el microbioma colónico¹⁵.

En el tratamiento de la enfermedad diverticular no complicada (divertículos en ausencia de complicaciones (fístula, perforación, obstrucción y/o sangrado)) se han investigado algunos probióticos¹⁵. *Lactobacillus* asociado con rifaximina previno la recurrencia de los síntomas y complicaciones tras diverticulitis aguda¹⁵; *E. coli*, como única terapia

tras el tratamiento antimicrobiano, prolongó significativamente el periodo de remisión y mejoró todos los síntomas abdominales¹⁵; *L. casei* (con o sin mesalazina), una mezcla de *L. acidophilus* y *Bifidobacterium* spp, así como VSL#3 combinado con beclometasona oral, también fueron eficaces^{4, 15}.

En este sentido, el tratamiento óptimo de enfermedad diverticular no complicada podría consistir en un curso inicial de antibióticos no absorbibles, como rifaximina, para normalizar la intestinal, seguida de probióticos, para prevenir las recurrencias. Sin embargo, a pesar de que han demostrado su eficacia, se necesitan más estudios¹⁵.

Colitis colágena

La colitis colágena es un subtipo de colitis microscópica que se caracteriza por la existencia de una placa de colágeno subepitelial engrosada y un infiltrado linfocítico en la mucosa colónica que dificultan la reabsorción del agua en el colon, ocasionando diarrea acuosa abundante⁴.

E. coli Nissle 1917 y la mezcla de *L. acidophilus* y *B. animalis* se asoció con cierta mejoría de la diarrea, aunque de forma no significativa⁴.

Intolerancia a la lactosa

La principal causa de la intolerancia a la lactosa es la disminución fisiológica de la lactasa intestinal después del destete, aunque también puede aparecer tras una enteritis o resección del intestino delgado⁶.

La mala digestión de la lactosa, frecuente en adultos, puede conducir a intolerancia cuando un sujeto sensible ingiere una alta dosis de lactosa⁶.

Varios ensayos han mostrado buena tolerancia al yogur (a pesar de su contenido de lactosa) a la digestión intestinal de la lactosa por la lactasa de las bacterias del yogur⁶.

Enfermedades hepáticas

Se ha postulado el papel de un eje intestino-hígado en la etiología de la enfermedad hepática y sus complicaciones, debido a la estrecha interacción del tracto gastrointestinal y el hígado y a que los nutrientes absorbidos por el intestino llegan primero al hígado³⁰.

Los cambios en la microbiota coexisten con muchos trastornos hepáticos y pueden desempeñar un papel en la causalidad de la cirrosis, la esteatohepatitis no alcohólica (EHNA), la encefalopatía hepática (EH), la enfermedad hepática relacionada con el alcohol, el carcinoma hepatocelular y los trastornos colestásicos³⁰. Por todo lo dicho, los probióticos, por tanto, pueden ser una estrategia eficaz para el tratamiento de estas enfermedades³⁰.

Encefalopatía hepática (EH)

Se ha sugerido el papel de algunos probióticos en varias etapas de la EH, especialmente en la EH mínima³⁰; Se cree que el efecto se debe a un aumento de las bacterias no productoras de ureasa (lactobacilos) y una reducción concomitante en las productoras de ureasa (E. coli y S. aureus)³⁰.

Una revisión Cochrane no observó mejoría en los resultados clínicos, a pesar de que los probióticos redujeron los niveles plasmáticos de amonio³⁰. Se necesitan más estudios para elaborar recomendaciones claras para el tratamiento o prevención secundaria de la EH³⁰.

Esteatohepatitis no alcohólica (EHNA)

Algunos estudios han evaluado el papel de los probióticos en la EHNA³⁰. Una preparación probiótica redujo los niveles de aminotransferasas en pacientes con

EHNA³⁰. Aunque hay estudios que sugieren beneficio probiótico, las guías no recomiendan su uso y se necesitan más estudios antes de recomendarlos para el tratamiento de la EHNA³⁰.

En resumen, existe un creciente interés en el uso de los probióticos para prevenir y tratar trastornos hepáticos. Sin embargo, por ahora, no pueden ser recomendados para el tratamiento de la mayoría de los trastornos hepáticos (aparte de la EHM) y se necesitan grandes ensayos prospectivos para evaluar los resultados clínicos³⁰.

Pancreatitis

La necrosis pancreática y la infección asociada son factores de mal pronóstico en la pancreatitis aguda grave, y los microbios intestinales pueden ocasionar infecciones posteriores¹.

Ensayos con *L. plantarum* en pacientes con pancreatitis aguda mostraron tasas significativamente más bajas de infección¹. Sin embargo, un preparado probiótico multiespecie no redujo el riesgo de complicaciones infecciosas, es más, aumentó la mortalidad por isquemia mesentérica en pacientes con pancreatitis, por lo que no se recomienda su uso en la pancreatitis aguda grave⁴.

Alergia

Algunos probióticos tienen el potencial de reducir la permeabilidad intestinal y de generar citocinas antiinflamatorias, que contrarrestan las proinflamatorias, elevadas en los trastornos alérgicos⁴.

Infecciones por protozoos

El metronidazol junto a *S. boulardii* favoreció la resolución de la diarrea y redujo el paso a quiste en adultos con giardiasis⁵. En otro estudio, también disminuyó los síntomas clínicos y el paso a quiste en adultos con amebiasis⁵. Del mismo modo, *S.*

boulardii, asociado a metronidazol, redujo significativamente la duración de la diarrea sanguinolenta en niños con amebiasis, y produjo una mayor eliminación de los quistes⁵.

CONCLUSIONES

La implicación del microbioma intestinal en la patogénesis de las enfermedades gastrointestinales ha llevado al estudio de los probióticos como una alternativa al tratamiento y prevención de algunas de ellas.

Los efectos beneficiosos de los probióticos en la función GI se atribuyen a la normalización de la permeabilidad, restauración del microbioma, mejora de la función inmunológica de la barrera, regulación a la baja de la respuesta inmune proinflamatoria y reequilibrio de citoquinas proinflamatorias y antiinflamatorias. Sin embargo, sus mecanismos de acción no están totalmente aclarados.

La mayoría de los estudios son muy heterogéneos, pequeños y muchos tienen importantes limitaciones metodológicas; existen considerables diferencias en la composición, dosis, formulaciones y aplicaciones entre diversas preparaciones comerciales. Además, la complejidad de las interacciones entre la microbiota GI, las distintas cepas probióticas, agentes patógenos y el huésped, hace difícil la predicción del resultado en los sujetos individuales.

Se debe tener en cuenta que los beneficios de los probióticos son específicos para cada cepa e indicación. Por tanto, los resultados de los estudios clínicos obtenidos con una cepa no son extrapolables a otra y es difícil hacer conclusiones individuales respecto a la eficacia, seguridad e indicaciones.

Parece ser que las preparaciones multicepa son más eficaces que las cepas individuales, posiblemente como resultado de una combinación de mecanismos de cepas individuales.

Asimismo, los probióticos también deben ser tomados en cantidades suficientes para que sean eficaces; sin embargo, los estudios dosis-respuesta son escasos y no se puede responder a preguntas como la dosis necesaria, el número de administraciones por día o el tiempo que deberían tomarse los probióticos.

Las áreas clínicas mejor documentadas de la eficacia probiótica parecen ser la diarrea infecciosa aguda en niños y la prevención de AAD en niños y adultos.

En la diarrea infecciosa en niños, por la reducción de la gravedad y la duración de los episodios de diarrea, se aconseja el uso de LGG y *S. boulardii*.

La mayoría de las publicaciones apoyan el beneficio de los probióticos en la prevención y el tratamiento de AAD, con reducción de la duración de los síntomas.

Existe evidencia de que los probióticos también pueden ser útiles en la prevención o tratamiento de CDAD, aunque algunos estudios han sido demasiado pequeños y los resultados son controvertidos.

Los probióticos en la EC no han demostrado ser beneficiosos y las evidencias actuales sugieren que no son eficaces.

En la CU, la evidencia de su eficacia en el tratamiento de mantenimiento sigue siendo débil, aunque *E. coli* Nissle 1917 se muestra prometedor en el mantenimiento de la remisión y podría ser considerado como una alternativa en pacientes intolerantes o resistentes a preparaciones de 5-ASA. VSL#3 podría tener cierta eficacia en el tratamiento de la enfermedad activa, como un enfoque complementario.

Respecto a las reservoritis, la eficacia del tratamiento con probióticos sigue siendo limitado. VSL#3 ha sugerido ser beneficioso en la prevención, siendo una opción razonable, aunque la eficacia a largo plazo es incierta.

En el SII, a pesar de que se está acumulando evidencia en cuanto al beneficio en la mejoría de los síntomas, todavía no se ha comprobado qué probióticos son más beneficiosos y qué pacientes deben recibirlos.

Algunos ensayos sugieren mejoría en la frecuencia de la defecación y la consistencia de las heces en pacientes con estreñimiento crónico; sin embargo, todavía no existen recomendaciones para el tratamiento rutinario del estreñimiento crónico grave.

En varios estudios sobre erradicación de HP, los probióticos han demostrado un efecto supresor coadyuvante al tratamiento estándar y, posiblemente, en la profilaxis de la reinfección.

En la celiaquía, los resultados son prometedores, pero no hay evidencia de la eficacia clínica probiótica como tratamiento complementario a la dieta libre de gluten.

Los probióticos también se han estudiado en otras enfermedades gastrointestinales, tales como esófago de Barrett, CCR, divertículos de colon, colitis colágena, intolerancia a la lactosa, enfermedades hepáticas, pancreatitis, alergia alimentaria, infecciones por protozoos, etc. Sin embargo, aunque algunos estudios son prometedores, no han podido establecerse conclusiones firmes acerca de su uso.

Aunque ninguna estrategia probiótica se considera un tratamiento primario o estándar para cualquiera de las condiciones descritas anteriormente, es probable que, en un futuro, los probióticos desempeñen un papel más importante en la prevención y en el tratamiento de enfermedades específicas.

Se necesitan, por tanto, más ensayos clínicos bien diseñados y con un número adecuado de pacientes para evaluar la eficacia y la seguridad, así como el estado (suplemento

alimentario, medicamento) de un producto probiótico específico en diferentes grupos de pacientes bien definidos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Penner R, Fedorak RN, Madsen KL. Probiotics and nutraceuticals: non-medicinal treatments of gastrointestinal diseases. *Curr Opin Pharmacol* 2005; 5(6):596-603.
2. Sullivan Å, Nord CE. Probiotics and gastrointestinal diseases. *J Intern Med* 2005; 257(1): 78-92.
3. Girardin M, Seidman EG. Indications for the Use of Probiotics in Gastrointestinal Diseases. *Dig Dis* 2011; 29(6):574-87.
4. R Balfour Sartor, MD. Probiotics for gastrointestinal diseases. En UpToDate. Revisión actualizada el 24 de agosto de 2015
5. Passariello A, Agricole P, Malfertheiner P. A critical appraisal of probiotics (as drugs or food supplements) in gastrointestinal diseases. *Curr Med Res Opin* 2014; 30 (6): 1055-64.
6. Marteau P. Living Drugs for Gastrointestinal Diseases: The Case for Probiotics. *Dig Dis* 2006; 24 (1-2): 137-47.
7. Bergonzelli GE, Blum S, Brüssow H, Corthésy-Theulaz I. Probiotics as a Treatment Strategy for Gastrointestinal Diseases? *Digestion* 2005;72(1): 57-68.
8. Wasilewski A, Zielińska M, Storr M, Fichna J. Beneficial Effects of Probiotics, Prebiotics, Synbiotics, and Psychobiotics in Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis* 2015; 21 (7): 1674-82.
9. Issa I, Moucari R. Probiotics for antibiotic-associated diarrhea: do we have a verdict? *World J Gastroenterol* 2014; 20 (47): 17788-95.
10. Allen SJ. The Potential of Probiotics to Prevent *Clostridium difficile* Infection. *Infect Dis Clin North Am* 2015; 29 (1): 135-44.

11. Satthaporn S, Eremin O. Dendritic cells (I): Biological functions. *J R Coll Surg Edinb* 2001; 46 (1): 9-19.
12. Ford AC, Quigley EM, Lacy BE, Lembo AJ, Saito YA, Schiller LR, *et al.* Efficacy of Prebiotics, Probiotics, and Synbiotics in Irritable Bowel Syndrome and Chronic Idiopathic Constipation: Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2014; 109 (10): 1547-61.
13. Lemberg DA, Ooi CY, Day AS. Probiotics in paediatric gastrointestinal diseases. *J Paediatr Child Health* 2007; 43 (5): 331–336.
14. Barnes D, Yeh AM. Bugs and Guts: Practical Applications of Probiotics for Gastrointestinal Disorders in Children. *Nutr Clin Pract* 2015; 30 (6): 747-59.
15. Malaguarnera G, Leggio F, Vacante M, Motta M, Giordano M, Biondi A, *et al.* Probiotics in the gastrointestinal diseases of the elderly. *J Nutr Health Aging* 2012; 16 (4): 402-410.
16. Hungin AP, Mulligan C, Pot B, Whorwell P, Agréus L, Fracasso P, *et al.* Systematic review: probiotics in the management of lower gastrointestinal symptoms in clinical practice – an evidence – based international guide. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 38 (8): 864-86.
17. Kogan M. Probiotics and antibiotic-associated diarrhea. *Lancet* 2014; 383 (9911): 29.
18. De Greef E, Vandenplas Y, Hauser B, Devreker T, Veereman G. The use of probiotics in IBD and IBS. *Minerva Pediatr* 2014; 66 (5): 491-500.
19. Shen J, Zuo ZX, Mao AP. Effect of Probiotics on Inducing Remission and Maintaining Therapy in Ulcerative Colitis, Crohn's Disease, and Pouchitis: Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Inflamm Bowel Dis* 2014; 20 (1): 21-35.

20. Tomasz B, Zoran S, Jarosław W, Ryszard M, Marcin G, Robert B, *et al.* Long-term Use of Probiotics Lactobacillus and Bifidobacterium Has a Prophylactic Effect on the Occurrence and Severity of Pouchitis: A Randomized Prospective Study. *Biomed Res Int* 2014; 2014: 208064.
21. Whelan K. The Importance of Systematic Reviews and Meta-analyses of Probiotics and Prebiotics. *Am J Gastroenterol* 2014; 109 (10): 1563-5.
22. Didari T, Mozaffari S, Nikfar S, Abdollahi M. Effectiveness of probiotics in irritable bowel syndrome: Updated systematic review with meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2015; 21 (10): 3072-84.
23. Yeun Y, Lee J. Effect of a double-coated probiotic formulation on functional constipation in the elderly: a randomized, double blind, controlled study. *Arch Pharm Res* 2015; 38 (7): 1345-50.
24. Yoon JS, Sohn W, Lee OY, Lee SP, Lee KN, Jun DW, *et al.* Effect of multispecies probiotics on irritable bowel syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Gastroenterol Hepatol* 2014; 9 (1): 52-9.
25. Pacifico L, Osborn JF, Bonci E, Romaggioli S, Baldini R, Chiesa C. Probiotics for the treatment of *Helicobacter pylori* infection in children. *World J Gastroenterol* 2014; 20 (3): 673–683.
26. Ma F, Zhou C, Wang J, Liu T, Liu J. Probiotics in the treatment of peptic ulcer infected by helicobacter pylory and its safety. *Pak J Pharm Sci* 2015; 28 (3 (Supl)): 1087-90.
27. de Sousa Moraes LF, Grzeskowiak LM, de Sales Teixeira TF, Gouveia Peluzio Mdo C. Intestinal Microbiota and Probiotics in Celiac Disease. *Clin Microbiol Rev* 2014; 27 (3): 482-9.

28. Smecuol E, Pinto-Sánchez MI, Bai JC. Understanding the role of probiotics in coeliac disease. *Br J Nutr* 2015; 113 (10): 1664-5.
29. Mozaffari namin B, Daryani NE, Mirshafiey A, Yazdi MK, Dallal MM. Effect of probiotics on the expression of Barrett's oesophagus biomarkers. *J Med Microbiol* 2015; 64: 348-354.
30. Sharma V, Garg S, Aggarwal S. Probiotics and Liver Disease. *Perm J* 2013; 17 (4): 62-67.