
Uso de probióticos en el tratamiento del síndrome de intestino irritable

- Modalidad REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA -

Trabajo Final de Máster Nutrición y Salud

Autor /a: María Pérez Cano

Director/a: Gloria Beatriz Aranda Velázquez

Octubre 2020 – Febrero 2021



Esta obra está bajo una licencia de Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/es/deed.es>)

Índice

Resumen	4
<i>Palabras clave</i>	4
Abstract	5
<i>Key words</i>	5
1. Introducción	6
2. Objetivos	10
<i>Preguntas investigables</i>	10
3. Metodología	11
4. Resultados	13
<i>Resultados de la búsqueda</i>	13
<i>Resultados individuales de los artículos seleccionados</i>	14
<i>Resultados conjuntos de los artículos seleccionados</i>	16
5. Discusión	21
6. Aplicabilidad y nuevas líneas de investigación	25
<i>Diseño y tipo de intervención</i>	25
<i>Población diana</i>	25
<i>Sistema de recogida de datos</i>	26
<i>Variables de estudio y análisis de datos</i>	26
<i>Estrategia de análisis de datos</i>	26
<i>Consideraciones éticas</i>	27
7. Conclusiones	28
8. Bibliografía	30

Resumen

El síndrome de intestino irritable (SII) es una patología gastrointestinal que cursa con dolor abdominal asociado a la defecación y cambio en la consistencia de las heces. A pesar de que su patofisiología no está totalmente clara, se la ha relacionado con una alteración de la microbiota. En esta línea se han desarrollado los probióticos, microorganismos vivos que buscan ayudar en el tratamiento de la enfermedad. El presente estudio pretende revisar los resultados recientes obtenidos en ensayos con probióticos. Al considerar la mejora en diversos parámetros representativos del SII (síntomas generales, dolor abdominal, hinchazón, cambio en la consistencia de las heces y mejora de la calidad de vida), se observa un gran porcentaje de mejoría, especialmente en el dolor abdominal y en los síntomas globales. Esta mejoría es más notable en los probióticos constituidos por una sola cepa de microorganismo, y podría deberse al efecto beneficioso por parte de los probióticos sobre la disbiosis intestinal, así como a la modulación que estos ejercen sobre la respuesta inmune. No obstante, es complicado obtener conclusiones claras, ya que se trata de estudios de duración variable y que utilizan distintas cepas y dosis de los microorganismos. Además, la sintomatología de la enfermedad es variada y el efecto placebo de los estudios es bastante considerable. Por tanto, los probióticos pueden ayudar a tratar el SII, pero se necesitan más evidencias para poder establecer recomendaciones sobre las cepas y dosis beneficiosas, así como aclarar los mecanismos de acción por los que actúan dichos probióticos.

Palabras clave

Revisión, probióticos, síndrome del intestino irritable, tratamiento, microbiota

Abstract

Irritable bowel syndrome (IBS) is a gastrointestinal disease that causes abdominal pain associated with defecation and changes in stool consistency. Although its pathophysiology remains unclear, it has been related to an alteration of the microbiota. This is why probiotics (live organisms that seek to help in the improvement of symptoms) have been developed. The aim of this study is to review recent results obtained in trials with probiotics. When considering the improvement in various representative parameters of IBS (general symptoms, abdominal pain, bloating, change in stool consistency and improvement in quality of life), a large percentage of improvement is observed, especially in abdominal pain and global symptoms. This improvement is more noticeable in single-strain probiotics, and could be due to the beneficial effect of probiotics on intestinal dysbiosis, as well as to the modulation they exert on the immune response. However, it is difficult to draw clear conclusions, since these are studies of variable duration and they use different strains and doses of microorganisms. In addition, the symptomatology of the disease is varied and the placebo effect of the studies is quite considerable. Therefore, probiotics may help to treat IBS, but more evidence is needed to establish recommendations on beneficial strains and doses, as well as to clarify the mechanisms of action by which these probiotics work.

Key words

Review, probiotics, irritable bowel syndrome, treatment, microbiota

1. Introducción

El síndrome de intestino irritable (SII) es la enfermedad funcional gastrointestinal más común, y afecta aproximadamente a un 11,2% de la población mundial. El diagnóstico de la enfermedad está basado en la exclusión de otros problemas gastrointestinales severos y en la existencia de ciertos síntomas (1). Estos fueron consensuados por última vez en la IV Conferencia de Roma de 2014 por un grupo multinacional de expertos, y consisten en dolor abdominal recurrente al menos un día a la semana en los últimos tres meses, asociado con al menos dos de los siguientes síntomas;

- Dolor asociado a la defecación
- Cambio en la frecuencia de defecación
- Cambios en la apariencia de las heces

Estos criterios se deben cumplir en los últimos tres meses y los síntomas deben haberse iniciado al menos seis meses antes del diagnóstico (2).

Se distinguen varios subtipos de la enfermedad, según si se da un predominio del estreñimiento (SII-E), de diarrea (SII-D), o si aparecen ambos (SII-M). El último subtipo se denomina no clasificado (SII-U). Los síntomas pueden ser suaves o moderados en ciertos pacientes, pero en muchos casos resultan debilitantes. Además, la comprensión del funcionamiento de la enfermedad se vuelve más complicada por el hecho de que estos síntomas son muy variables entre individuos con la misma patología y se pueden confundir con otros tipos de enfermedades funcionales del intestino. Incluso dentro de los diferentes subtipos de SII se producen transiciones de los pacientes entre unos y otros (3).

En ocasiones, el SII está relacionado con otras comorbilidades somáticas (síndromes relacionados con el dolor, migraña, vejiga hiperactiva...), condiciones psiquiátricas (como depresión o ansiedad) y sensibilidad visceral. La presencia de SII tiene notables consecuencias sobre la calidad de vida de los pacientes, comparable a la de otros pacientes de enfermedades crónicas como diabetes o hepatitis (4).

El SII se asocia con diversos mecanismos fisiopatológicos, pero no se conoce si uno de ellos es concretamente el que desencadena la enfermedad. Existe, en primer lugar, una predisposición genética (el historial familiar positivo está presente en un 33% de los pacientes), además de una alteración de la motilidad intestinal que provoca la diarrea y dolor abdominal, y una hipersensibilidad intestinal que se relaciona con la activación de varios receptores de fibras nerviosas viscerales aferentes en la pared del

intestino. Subyace a esta enfermedad una clara prevalencia de alteraciones psicológicas (estrés, ansiedad, depresión...). Además, la inmunidad intestinal se ve afectada, así como la microbiota intestinal, y se produce también intolerancia a ciertos alimentos que exacerban los síntomas. Asimismo, hay una creciente evidencia de la presencia de inflamación de bajo grado en algunos pacientes con SII que se relaciona con una infección previa en el paciente y persistencia de marcadores inflamatorios de la mucosa (5).

Dado que la patofisiología de la enfermedad no está del todo entendida, no existe hasta el momento un tratamiento que modifique la enfermedad, sino que la aportación médica se basa en atender y aliviar los principales síntomas del paciente, lo que en muchas ocasiones conduce a un control insatisfactorio de los síntomas, y surge la necesidad de desarrollar enfoques alternativos (6).

En relación con esto, existen evidencias de estudios animales y humanos de que la microbiota puede desempeñar un papel en el desarrollo y persistencia del SII. Esta microbiota (que consiste en el conjunto de microorganismos que habitan en el intestino) realiza diversas funciones fisiológicas necesarias para nuestro organismo, tales como la digestión de carbohidratos que el ser humano no puede digerir, con la consiguiente producción de ácidos grasos de cadena larga (SCFAs), que contribuyen a la reducción del pH colónico y la inhibición del crecimiento patogénico. También la microbiota tiene relación con el metabolismo de los ácidos biliares, la síntesis de ciertas vitaminas, así como de bacteriocinas, y es responsable de otras muchas funciones metabólicas e inmunológicas (7).

Esta conexión de la microbiota con el desarrollo del SII se refuerza con el hecho de que el perfil sintomático del SII coincide con el del sobrecrecimiento bacteriano intestinal (SIBO), y la frecuente aparición de pacientes con SII que dan positivo en SIBO (8).

Al analizar la microbiota intestinal de los pacientes con SII se ha observado una composición diferente a la de los sujetos sanos. En primer lugar, los individuos enfermos presentan una disminución de la abundancia de bacterias productoras de butirato (*Erysipelotrichaceae* y *Ruminococcaceae*), así como de *Bifidobacterium* y *Faecalibacterium*, mientras que otros grupos de microorganismos se encuentran más elevados de lo normal (Proteobacteria, Firmicutes). Además, estos pacientes presentan una diversidad de la microbiota menor (disbiosis) que los controles sanos. Los cambios en la microbiota intestinal se han asociado en la experimentación animal

con dismotilidad intestinal, hipersensibilidad visceral y permeabilidad intestinal alterada, así como cambios en el comportamiento, características que se asemejan a las del SII. Cada vez es mayor la evidencia de que la microbiota intestinal no solo explica los síntomas abdominales del SII, sino que también da sentido a las comorbilidades psiquiátricas que se dan en un gran número de pacientes de SII (9).

Como se ha mencionado anteriormente, a nivel de tratamiento, el SII requiere un enfoque multidisciplinar, debido a la variedad de los síntomas, e incluye farmacoterapia, modificaciones dietéticas y tratamiento psicológico. En general, el tratamiento suele estar constituido por antiespasmódicos para el dolor abdominal, antidiarreicos para el SII-D y laxantes para el SII-C, mientras que las intervenciones nutricionales y la psicoterapia pueden ser usadas en todos los subtipos (10).

Con los últimos hallazgos en relación al rol potencial de la microbiota en el desarrollo del SII, se han desarrollado los llamados probióticos con intención de ayudar en el tratamiento de dicha enfermedad (11), concretamente con la intención de disminuir ciertos síntomas como diarrea, estreñimiento, dolor y distensión abdominal, y la estabilidad de la microbiota intestinal (12). Los probióticos son microorganismos vivos que suelen formar parte de la microbiota intestinal, y que se comercializan en forma de alimentos o suplementos alimenticios que buscan provocar un efecto beneficioso tras su ingesta (13).

Los resultados hasta el momento son muy heterogéneos e inconcluyentes, aunque parece que la administración de estos microorganismos (especialmente ciertas combinaciones de los mismos) supone, a efectos globales, consecuencias positivas a nivel de los síntomas y dolor abdominal (14). No obstante, se ha visto que esto varía en función de la microbiota del huésped, las cepas utilizadas, su combinación y preparación, la dosificación y el diseño del ensayo clínico. Asimismo, es difícil verificar la eficacia a largo plazo de la ingesta de probióticos (15).

Además de los probióticos más comercializados y sobre los cuales se están llevando a cabo numerosas investigaciones (*Lactobacillus*, *Bifidobacterium*...), existen otros microorganismos que también podrían tener beneficios potenciales si se desarrollaran para tratamientos farmacológicos, pero se encuentran en un estadio muy temprano de la investigación. Estos microorganismos no han sido utilizados hasta el momento para promover la salud, y por lo tanto deberían usarse y regularse como medicamentos. Son los denominados probióticos de próxima generación (NGPs). En algunos casos, estos microorganismos actúan como los probióticos convencionales, favoreciendo el

desarrollo de una microbiota sana, pero en otros casos podrían estar modificados genéticamente o actuar como portadores de otras moléculas específicas (16). Se abre aquí, por tanto, otra línea en el uso de probióticos para el tratamiento del SII.

Aunque hasta el momento los probióticos han demostrado limitados beneficios en relación con el SII, es importante destacar que estos no suponen un perjuicio para la salud intestinal (17), y dada la relación de la microbiota intestinal con la patología sobre la que se está investigando, podrían constituir una buena opción en el tratamiento del SII si se consiguen unificar resultados y determinar tratamientos concretos con una efectividad probada.

Por ello, en este trabajo se realizará una investigación bibliográfica sobre los estudios y ensayos realizados más recientemente acerca del uso de los probióticos en el tratamiento del SII. La revisión busca conocer cuáles son los resultados obtenidos en esas terapias en las que se han administrado probióticos a los pacientes de SII, y los mecanismos por los cuales es posible que estos microorganismos influyan en el desarrollo de la patología.

2. Objetivos

Objetivo general:

Analizar el uso de probióticos en el tratamiento del SII.

Objetivos específicos:

- 1.1. Comparar los diferentes probióticos que se han utilizado para el tratamiento del SII.
- 1.2. Establecer las cepas o combinaciones de cepas de probióticos utilizadas hasta el momento más beneficiosas para el tratamiento del SII.
- 1.3. Valorar los mecanismos por los cuales la ingesta de probióticos afecta en el desarrollo del SII.

Preguntas investigables

1. El uso de probióticos en pacientes con SII, ¿podría considerarse una opción efectiva?
2. ¿Cuáles son los mecanismos de acción por los que los probióticos podrían ser beneficiosos en el tratamiento del SII?

3. Metodología

Se ha llevado a cabo una revisión sistemática de estudios científicos, documentos de sociedades científicas, así como meta-análisis y revisiones sobre la administración y eficacia de probióticos en pacientes de SII.

Para ello se han utilizado bases de datos científicas tales como PubMed, Google Scholar o el repositorio de la biblioteca de la UOC.

Los términos introducidos para la búsqueda de los artículos más adecuados fueron “probióticos”, “SII”. A partir de los documentos encontrados en base a estas búsquedas, se han determinado unos criterios de inclusión resumidos en la Tabla 1 que tienen que cumplir todos los artículos aceptados en la revisión bibliográfica.

De las fuentes encontradas, únicamente se han utilizado las que se han publicado en 2015 o con fecha posterior. Es decir, la bibliografía utilizada es aquella comprendida entre los años 2015-2020, pues se busca la máxima actualidad. Asimismo, solo se han considerado los artículos referentes a ensayos o revisiones realizados en humanos, concretamente en aquellos que presentaban la patología diagnosticada de SII. Aquellos que se han llevado a cabo en otros seres vivos no han sido tenidos en cuenta en esta revisión bibliográfica, ya que estos resultados no son del todo extrapolables a la especie humana.

En primer lugar, se lleva a cabo un primer cribado de los artículos según el título y el abstract. Si el tema no tiene relación con alguna de las cuestiones que se plantean en el estudio o no cumple alguno de los dos parámetros anteriormente mencionados (año de publicación o que se haya realizado en seres humanos), este artículo no será incluido. En segundo lugar, se lleva a cabo una lectura completa de los artículos seleccionados, buscando que respondan y aporten información relativa a:

- La/s cepa/s de probióticos utilizadas en el estudio y su proporción o combinación si es que se ha administrado una combinación de varias.
- Los resultados del tratamiento en los pacientes, especialmente referidos a la eficacia/no eficacia, beneficios/no beneficios sobre la patología.
- La relación de los resultados con el enterotipo del paciente.
- El mecanismo de acción de dicho probiótico sobre la patología.

- La propuesta de nuevas líneas de investigación en cuanto a probióticos para futuros ensayos con pacientes de SII.

Si se excluye en este proceso algún artículo porque no se considera válido o útil en la revisión bibliográfica, será indicado en el trabajo.

Tabla 1. Resumen de los criterios que se han tenido en cuenta para la inclusión o no de los artículos en la revisión bibliográfica.

Criterios de inclusión
Se ha publicado en el 2015 o años posteriores.
Se refiere a seres humanos.
Trata sobre la patología llamada SII.
Los pacientes enrolados en el estudio no presentan patologías concomitantes.
Se refieren a ensayos clínicos, no son válidas las revisiones y meta-análisis.
Únicamente se administran probióticos como tratamiento frente a la patología, no se están administrando otras terapias.
Proporciona información sobre: <ul style="list-style-type: none"> - La/s cepa/s de probióticos utilizadas en el estudio y su proporción o combinación si es que se ha administrado una combinación de varias. - Los resultados del tratamiento en los pacientes, especialmente referidos a la eficacia/no eficacia, beneficios/no beneficios sobre la patología. - El mecanismo de acción de dicho probiótico sobre la patología. - La propuesta de nuevas líneas de investigación en cuanto a probióticos para futuros ensayos con pacientes de SII.

En cada uno de estos artículos se considerarán las conclusiones obtenidas y todos los datos de interés, y a partir de toda esta información se elaborará el trabajo, tratando de responder a los objetivos previamente establecidos y expuestos.

4. Resultados

Resultados de la búsqueda

Tal y como se observa en la figura 1, del total de estudios obtenidos en las diferentes bases de datos, 840 artículos fueron revisados para su evaluación. Se examinó el título y abstract para descartar los estudios que no interesaban en esta revisión, y se eliminaron los estudios duplicados, a partir de lo cual se obtuvieron un total de 128 artículos de los que se examinó el texto completo. De esos estudios, 105 no cumplían los criterios de inclusión establecidos o no se pudo encontrar el texto completo de dicho artículo y, por tanto, no fueron incluidos en la presente revisión bibliográfica. La revisión se llevó a cabo con los 23 estudios restantes (18-40).

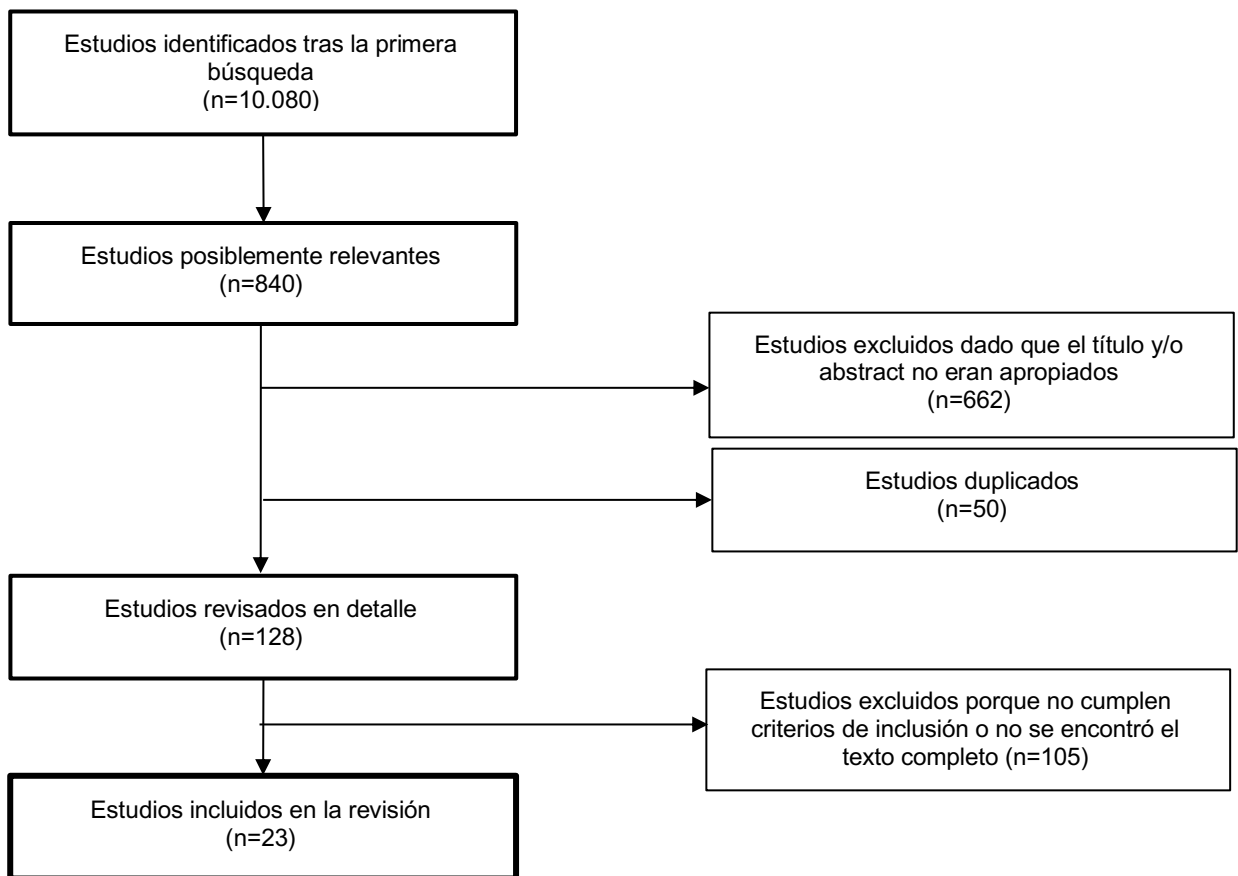


Figura 1. Diagrama de flujo de los estudios incluidos en la revisión bibliográfica.

Revisión individual de los artículos seleccionados

Los estudios que cumplían los criterios de la revisión se analizaron en detalle, leyendo con detenimiento el texto completo. Para facilitar la comprensión de los resultados y evaluar la eficacia de los diferentes probióticos utilizados, se elaboró una tabla (Tabla 2) que se presenta a continuación, que se fue rellenando con la información correspondiente de cada uno de los ensayos. En ella, se reflejaron varios datos que se consideran importantes del estudio, y se evalúa la eficacia de cada probiótico para varios parámetros: síntomas globales, dolor abdominal, hinchazón, cambio en la consistencia de las heces y calidad de vida. Se eligieron dichos parámetros porque son muy representativos del SII y son los que normalmente se miden en los ensayos con probióticos en pacientes de esta enfermedad para valorar la efectividad del tratamiento.

Tabla 2. Resumen de los estudios incluidos en la revisión bibliográfica. Se indica el tipo de probiótico utilizado, la referencia del estudio (estudio), las características de los pacientes incluidos en el estudio y el criterio utilizado para el diagnóstico (tipo de pacientes), el país en el que se llevó a cabo el estudio (país), el número total de participantes que fueron incluidos en los resultados del estudio (total N), la duración de la intervención en semanas (durac. semanas), la duración en semanas del seguimiento realizado a los pacientes (seguimiento semanas), la mejora (color verde) o no (color rojo) de varios parámetros (síntomas globales, dolor abdominal, hinchazón, cambio en la consistencia de las heces (cambio cons. heces), calidad de vida), y la presencia o no de efectos adversos graves derivados de dicho tratamiento. En la evaluación de los síntomas, si el síntoma no se analizó en el estudio, se deja la casilla en blanco.

Probiótico	Estudio	Tipo de pacientes	País	Total N	Durac. (semanas)	Seguimiento (semanas)	Síntomas globales	Dolor abdominal	Hinchazón	Cambio cons heces	Calidad de vida	Ef. adversos graves
BIO-25 ^a	(18)	SII Roma III	Israel	101	8	0						No
<i>Saccharomyces cerevisiae</i> CNCM I-3856, 8x10 ⁹ ufc/día	(19)	SII Roma III	Francia	179	8	3						No
Bio-Kult ^b , dosis de 2,5x10 ⁹ ufc/día.	(20)	SII-D Roma III	Bangladesh	360	16	4						No
Dos probióticos multi-cepa ^c	(21)	SII-C Roma III	Italia	150	8	4						No
<i>Bacillus coagulans</i> MTCC 5856, dosis de 2x10 ⁹ ufc/día	(22)	SII-D Roma III	India	31	13	0						No
<i>Bifidobacterium infantis</i> M63, dosis de 2,5x10 ⁹ ufc/día	(23)	SII Roma III	Malasia	31	12	0						No

<i>Lactobacillus acidophilus</i> NCFM y <i>L. acidophilus</i> LAFTI L10, dosis de 5×10^9 ufc/día	(24)	SII Roma III	Francia	80	9	0							No
<i>Bifidobacterium longum</i> ES1, dosis de 1×10^9 ufc/día	(25)	SII-D	Italia	16	12	0							No
<i>Lactobacillus gasseri</i> BNR17 a diferentes dosis (2×10^8 ufc/día, 2×10^9 ufc/día, 10^{10} ufc/día)	(26)	SII Roma III	Corea	55	4	0							No
<i>L. casei</i> DG® (<i>Lactobacillus paracasei</i> CNCM I-1572 en una dosis de al menos $2,4 \times 10^9$ ufc/día)	(27)	SII Roma III	Italia	40	12	4							No
Familact®, multi-cepa ^d , 2×10^9 ufc/día	(28)	SII Roma II	Irán	60	4	0							No
<i>Lactobacillus paracasei</i> HA-196 y <i>Bacillus longum</i> R0175, dosis de 10^{10} ufc/día	(29)	SII Roma III	Canadá	251	8	0							No
<i>Bacillus lactis</i> B94, dosis de 10×10^9 ufc/día	(30)	SII Roma III	Turquía	71	4	0							No
<i>Lactobacillus acidophilus</i> NCFM en dosis de 10^9 y 10^{10} ufc/día	(31)	SII Roma III	Finlandia	340	12	4							No
<i>Lactobacillus acidophilus</i> DDS-1 y <i>Bifidobacterium lactis</i> UAB1a-12, ambos en dosis de 1×10^{10} ufc/día	(32)	SII Roma IV	India	336	6	0							No
VSL#3 ^e en dosis de $2,25 \times 10^{11}$ ufc/día	(33)	SII Roma III	Singapur	42	6	0							No
<i>Lactobacillus</i> GG en dosis de 1×10^{10} ufc/día	(34)	SII Roma III	Irán	26	4	0							No
Probiótico multi-cepa ^f en dosis de $1,5 \times 10^{10}$ ufc/día	(35)	SII-D Roma II	Corea	63	8	0							No
<i>Bacillus coagulans</i> Unique IS2 en dosis de 2×10^9 ufc/día	(36)	SII Roma III	India	108	8	0							No

<i>Saccharomyces cerevisiae</i> CNCM I-3856 en dosis de 8×10^9 ufc/día	(37)	SII Roma III	Francia	263	12	0							No
<i>Clostridium butyricum</i> , dosis de $1,9 \times 10^7$ ufc/día	(38)	SII-D Roma III	China	166	4	0							No
<i>Lactobacillus gasseri</i> CP2305	(39)	SII Roma III	Japón	30	4	0							No
Ther-Biotic® Complete ⁹ , dosis de $2,5 \times 10^{10}$ ufc/día	(40)	SII-D Roma III	Corea	10	8	0							No

- El probiótico es una combinación de 11 cepas diferentes: *Lactobacillus rhamnosus* LR5 3×10^9 UFC (unidades formadoras de colonias); *L.casei* LC5 2×10^9 UFC; *L.paracasei* LPC5 1×10^9 UFC; *L.plantarum* LP3 1×10^9 UFC; *L.acidophilus* LA1 5×10^9 UFC; *Bifidobacterium bifidum* BF3 4×10^9 UFC; *B.longum* BG7 1×10^9 UFC; *B. breve* BR3 2×10^9 UFC; *B.infantis* BT1 1×10^9 UFC; *Streptococcus thermophilus* ST3 2×10^9 UFC; *L.bulgaricus* LG1; and *Lactococcus lactis* SL6 3×10^9 UFC.
- Contiene 14 cepas diferentes: *Bacillus subtilis* PXN 21, *Bifidobacterium* spp. (*B.bifidum* PXN 23, *B.breve* PXN 25, *B. infantis* PXN 27, *B. longum* PXN 30), *Lactobacillus* spp. (*L.acidophilus* PXN 35, *L.delbrueckii* spp. *Bulgaricus* PXN39, *L.casei* PXN 37, *L.plantarum* PXN 47, *L. rhamnosus* PXN 54, *L.helveticus* PXN 45, *L.salivarius* PXN 57), *Lactococcus lactis* PXN 63, and *Streptococcus thermophilus* PXN 66.
- Se utilizaron en este estudio mezclas de varias cepas para cada uno de los probióticos: para el primer probiótico, 5×10^9 UFC de *Lactobacillus acidophilus* y 5×10^9 UFC de *L. reuteri*, mientras que para el segundo probiótico, 5×10^9 UFC de *L. plantarum*, 5×10^9 UFC de *L.rhamnosus* y 5×10^9 UFC de *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis*.
- Este probiótico contiene *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus bulgaricus*, *Bifidobacterium breve*, *Bifidobacterium longum* y *Streptococcus thermophilus*.
- Este probiótico contiene *Bifidobacterium* (*B. longum*, *B. infantis* and *B. breve*); *Lactobacillus* (*L. acidophilus*, *L. casei*, *L. delbrueckii* ssp. *bulgaricus* and *L. plantarum*); y *Streptococcus salivarius* ssp. *thermophilus*.
- Este probiótico contiene 5 cepas distintas; *Bifidobacterium longum* BORI, *Bifidobacterium bifidum* BGN4, *Bifidobacterium lactis* AD011, *Bifidobacterium infantis* IBS007 y *Lactobacillus acidophilus* AD031.
- 12 different strains: *Lactobacillus rhamnosus* 6×10^9 UFC, *Bifidobacterium bifidum* 5×10^9 UFC, *L. acidophilus* 3×10^9 UFC, *L. casei* 2.5×10^9 UFC, *L. plantarum* 2×10^9 UFC, *L. salivarius* 2×10^9 UFC, *B. longum* 1×10^9 UFC, *Streptococcus thermophilus* 1×10^9 UFC, *L. bulgaricus* 1×10^9 UFC, *L. paracasei* 5×10^8 UFC, *B. lactis* 5×10^8 UFC, and *B. breve* 5×10^8 UFC.

Resultados conjuntos de los artículos seleccionados

Los resultados obtenidos fueron muy variados, ya que los estudios presentan diferente duración, oscilando de 4 a 16 semanas, dosis variadas del probiótico (la variación está entre $1,9 \times 10^7$ ufc/día y $2,25 \times 10^{11}$ ufc/día), e incluso diferentes tipologías de pacientes, dependiendo de si se seleccionaron subtipos de la enfermedad (SII-D, SII-C), o se consideraron todos los subtipos sin distinción.

Por ello, los datos se agruparon y presentaron de diversas formas para ser más fácilmente analizados e interpretados.

- *Estudios en los que se administró un probiótico compuesto de varias cepas de microorganismos:*

Tal y como se reflejó en la tabla 2, algunos de los estudios incluidos en la presente revisión se llevaron a cabo con varias cepas de microorganismos (18), (20), (21), (28), (33), (35), (40). Concretamente, estos estudios constituyen cerca de un 30% del total de los ensayos de interés. A pesar de que las combinaciones son diferentes, en todas ellas están presentes diferentes especies de los géneros *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*. En alguna se añade, además, *Streptococcus thermophilus*, *Lactococcus lactis* o *Bacillus subtilis*.

Los resultados en estos estudios son diversos y se han resumido en la tabla 3. En un 43% del total de los estudios en los que se utilizó un probiótico que combina varias cepas se observaron mejoras en todos los parámetros considerados (Tabla 3). Del total restante, hay un caso en el que mejoraron todos los parámetros menos uno (consistencia de las heces, en este caso), y otros dos ensayos en los que únicamente mejoró uno de los parámetros. Por último, en un 14% de los estudios se obtuvieron resultados negativos en todos los parámetros.

Como se observa en dicha tabla, en un 86% de los estudios revisados se produjo mejoría al menos en alguno de los parámetros analizados tras el tratamiento con probióticos.

Tabla 3. Resultados obtenidos de los estudios revisados referentes a probióticos que usan varias cepas, y sus cifras correspondientes en relación a la mejora producida.

Resultados obtenidos	Referencia del estudio	Número de estudios	Porcentaje sobre el total (N=7)
Mejora significativa en todos los parámetros considerados.	(20), (21), (40)	3	43%
Mejora significativa en todos los parámetros, menos en uno de ellos.	(33)	1	14%
Mejora significativa en uno de los parámetros.	(28), (35)	2	29%
No hay mejoras significativas en ninguno de los parámetros.	(18)	1	14%

- *Estudios en los que se administró un probiótico compuesto por una sola cepa de microorganismos:*

El 70% de los artículos restantes incluidos en la revisión consistieron en la administración de una sola cepa de probióticos (19), (22), (23), (24), (25), (26), (27), (29), (30), (31), (32), (34), (36), (37), (38), (39). En este caso, los resultados también fueron muy heterogéneos, ya que se utilizaron en ellos cepas muy diferentes entre sí.

En los 16 estudios seleccionados se utilizaron los siguientes microorganismos: *Saccharomyces cerevisiae* CNCM I-3856 (en dos ocasiones), *Bacillus coagulans* (cepas MTCC 5856 y Unique IS2), *Bacillus lactis* B94, *Bacillus longum* R0175, *Bifidobacterium longum* ES1, *Bifidobacterium infantis* M63, *Bifidobacterium lactis* UAB1a-12, *Lactobacillus acidophilus* (cepas NCFM en dos ocasiones, LAFTI L10 y DDS-1), *Lactobacillus gasseri* (cepas BNR17 y CP2305), *Lactobacillus paracasei* (cepas CNCM I-1572 y HA-196), *Lactobacillus rhamnosus* GG y *Clostridium butyricum*. Por tanto, un 47% de los estudios incluidos se llevaron a cabo con *Lactobacillus*, mientras que el 25% utilizaron especies del género *Bacillus*. El siguiente género más abundante sería *Bifidobacterium*, y después *Saccharomyces cerevisiae* y *Clostridium butyricum*, que constituirían los porcentajes restantes.

A continuación se reflejaron (tabla 4) los diferentes géneros de microorganismos que se utilizaron en los distintos estudios, y el porcentaje de ensayos en que se produjo mejora con respecto al total de estudios que se refieren a ese género (el porcentaje se calculó dividiendo el número de estudios en los que se produjo mejora por el número de referencias que se refieren a ese microorganismo). Se consideró mejora de los parámetros cuando se obtuvo en el estudio mejoría de todos los síntomas, o de todos menos uno. Se entiende que estos resultados no son concluyentes, pues dentro de un género hay diferentes especies y cepas, pero puede servir para hacerse una idea general.

Por los resultados obtenidos, *Saccharomyces* y *Bacillus* produjeron mejora (en todos los parámetros o en casi todos) en todos los estudios en los que se administraron (estudios que utilizaron probióticos de una sola cepa). Le seguiría el género *Lactobacillus*, con un 88% y *Bifidobacterium*, con un 67%. En el único estudio realizado con *Clostridium* no se cumple esa mejora.

Tabla 4. Comparación entre las cepas utilizadas en los diferentes estudios y sus resultados en la mejora (en todos los síntomas, o en todos menos uno) de los parámetros seleccionados.

Microorganismo utilizado como probiótico	Referencias	Número estudios en los que se produjo mejora	Porcentaje sobre el total
<i>Saccharomyces</i>	(19), (27)	2	100%
<i>Bacillus</i>	(22), (29), (30), (36)	4	100%
<i>Bifidobacterium</i>	(23), (25), (32)	2	67%
<i>Lactobacillus</i>	(24), (26), (27), (29), (31), (32), (34), (39)	7	88%
<i>Clostridium</i>	(38)	0	0%

En cuanto a los resultados obtenidos a nivel de los efectos que produce el tratamiento en los diferentes ensayos, se reflejaron en la tabla 5. Como se observa en ella, en aproximadamente un 60% de los casos se produjo una mejora significativa en todos los parámetros que se han considerado. Únicamente en un estudio (6% sobre el total) no se dio mejoría en ninguno de los parámetros. Por lo tanto, en un 92% de los casos se observó mejora significativa en al menos uno de los parámetros observados.

Tabla 5. Resultados obtenidos de los estudios revisados referentes a probióticos constituidos por una sola cepa, y sus cifras correspondientes en relación a la mejora producida.

Resultados obtenidos	Referencia del estudio	Número de estudios	Porcentaje sobre el total (N=16)
Mejora significativa en todos los parámetros considerados.	(22), (25), (26), (29), (30), (31), (32), (36), (37), (38)	10	62%
Mejora significativa en todos los parámetros, menos en uno de ellos.	(18), (24), (34)	3	18%
Mejora significativa en todos los parámetros, menos en dos de ellos.	(23), (38)	2	12%
No hay mejoras significativas en ninguno de los parámetros.	(27)	1	6%

- *Efectos producidos a nivel general*

Una vez presentados los datos según el tipo de probiótico, se analizan los datos conjuntos de todos los estudios incluidos en la revisión, independientemente de su composición (tabla 6), para observar los efectos obtenidos sobre los parámetros observados, y obtener así una visión más general de la administración de probióticos sobre los pacientes con SII. La mejora es significativa en todos los parámetros observados, o en todos menos uno, en un 73% de los casos. Únicamente hay cuatro estudios (18%) en los que no se observan mejoras en ninguno de los parámetros, o únicamente mejora uno de ellos.

Tabla 6. Resultados obtenidos de todos los estudios incluidos en la revisión y sus cifras correspondientes en relación a la mejora producida.

Resultados obtenidos	Referencia del estudio	Número de estudios	Porcentaje sobre el total (N=23)
Mejora significativa en todos los parámetros considerados.	(20), (21), (22), (25), (26), (29), (30), (31), (32), (36), (37), (38), (40)	13	56%
Mejora significativa en todos los parámetros, menos en uno de ellos.	(18), (24), (33), (34)	4	17%
Mejora significativa en todos los parámetros, menos en dos de ellos.	(23), (38)	2	9%
Mejora significativa en uno de los parámetros.	(28), (35)	2	9%
No hay mejoras significativas en ninguno de los parámetros.	(18), (27)	2	9%

- *Efectos adversos severos de los probióticos*

En ninguno de los estudios incluidos en esta revisión se han documentado efectos adversos graves durante la administración de probióticos en pacientes con SII.

5. Discusión

Este estudio busca analizar los resultados más recientes acerca del uso de probióticos en el tratamiento del SII. Para ello, se ha realizado una revisión sistemática de las últimas investigaciones en las que se han administrado probióticos a pacientes de dicha patología, y se han comparado los efectos de esos probióticos, así como las cepas y combinaciones que parecen más beneficiosas, intentando también valorar los mecanismos por los que los probióticos afectan al desarrollo del SII. De esta forma, y a pesar de la heterogeneidad de los estudios incluidos, parece que los probióticos pueden ser una opción efectiva para el alivio de los síntomas del SII, aunque se requieren más evidencias para realizar una recomendación clara acerca de su uso.

Como se comentó en el apartado anterior, los estudios presentados en esta revisión son muy heterogéneos. A esto se añade la variabilidad de síntomas referidos al SII y el incompleto conocimiento sobre el modo de acción de los probióticos sobre dicha patología. Esto es un problema común en las investigaciones sobre probióticos, y cuestiona el valor de las revisiones y meta-análisis que se han publicado sobre la administración de probióticos en el tratamiento del SII (41).

En más de un 70% de los estudios incluidos en la presente revisión se observó una mejora significativa en los síntomas generales del SII, el dolor abdominal, la hinchazón, la consistencia de las heces y la calidad de vida (en todos los síntomas o todos menos uno), lo cual lleva a pensar que la mayoría de los probióticos ejercen algún efecto sobre los pacientes de SII. No obstante, estos resultados son difíciles de cuantificar y asociar a la administración de una cepa concreta a una dosis determinada. Efectivamente, muchas investigaciones sostienen que es difícil encontrar resultados concluyentes con respecto al beneficio que aportan los probióticos en el SII y que, hasta el momento, es complicado realizar recomendaciones específicas sobre productos concretos (42).

Otros estudios coinciden en la dificultad de establecer las combinaciones o cepas más efectivas, pero sí advierten efectos beneficiosos de ciertos probióticos en pacientes de SII, especialmente a nivel de los síntomas globales de la patología y del dolor abdominal (43). Esto concuerda con los resultados obtenidos en la presente revisión, en la cual el dolor abdominal y los síntomas globales son los que experimentan un mayor porcentaje de mejoría, aunque la calidad de vida y la hinchazón también

presentan porcentajes altos de mejoría. Este resultado coincide con los de una reciente revisión, que afirma que los probióticos son efectivos, aunque con un efecto limitado, en la mejora de los síntomas generales de SII, así como en el dolor abdominal, hinchazón y gases (44).

En cuanto a la comparación entre probióticos que solo usan una cepa de microorganismo y aquellos que usan varias especies diferentes, hay que tener en cuenta que en esta revisión, un 70% de los estudios incluidos administran probióticos de una sola cepa, mientras que los estudios que se basan en probióticos formados por la combinación de varias cepas o especies son únicamente 6 estudios.

Al margen de la proporción de ambos estudios, se observa que los probióticos de una sola cepa causan un 60% de mejoría en todos los síntomas evaluados, mientras que en el caso de los probióticos que combinan varios microorganismos, esta cifra es del 43%. Al comparar el dato de mejoría de al menos uno de los parámetros, los estudios con probióticos de una sola cepa continúan mostrando un porcentaje mayor (95%) que los estudios con varios microorganismos (86%). No obstante, debido a las limitaciones anteriormente nombradas, no se pueden establecer afirmaciones categóricas acerca de cuál de los probióticos es más efectivo.

Los resultados obtenidos en otros estudios al respecto también son variados; hay algunos que defienden que, al comparar ambos tipos de probióticos, se observa una tendencia general de mejora al administrar probióticos multi-cepa en relación a los probióticos de una sola cepa (45), especialmente cuando se combinan *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* parece que presentan efectos mayores en relación a los probióticos de una sola cepa (46). No obstante, en otros casos en los que también se han comparado ambos tipos de probióticos, parece que los de una sola cepa son más efectivos en la respuesta sintomática general, lo cual se correspondería con los resultados aquí mostrados, aunque parece ser que esa mejoría no se observó en la calidad de vida. De todas formas, las ventajas de unos y otros todavía no son concluyentes. Se ha afirmado que el hecho de incluir varias especies en un probiótico puede dar lugar a un efecto sinérgico, de manera que cada microorganismo ejerza una acción distinta en el tracto gastrointestinal, dando lugar a un resultado mejor. Por otra parte, también se ha demostrado que puede darse competición entre las distintas cepas ingeridas, provocando efectos negativos (47).

Como se ha mencionado anteriormente, en muchos de los estudios incluidos en esta revisión se ha observado de forma general una mejoría en los diversos síntomas

propios del SII. Estos síntomas son resultado de problemas en la permeabilidad y motilidad intestinal, sensibilidad visceral y procesamiento de los alimentos, que a su vez se producen por una alteración en el microbioma intestinal (48). Los resultados aquí obtenidos, así como los presentados en numerosos estudios realizados acerca de los probióticos, sugieren que su administración podría tratar la disbiosis intestinal presente en el SII, aliviando así ciertos síntomas de la enfermedad, como el dolor abdominal (49), los gases, la hinchazón y los hábitos intestinales alterados (50). Otro efecto beneficioso que podrían tener los probióticos sería modular la respuesta inmune, también alterada en los pacientes de SII (51).

El mecanismo de acción concreto de los probióticos sobre el SII es complejo y no está totalmente comprendido, aunque son muchas las funciones beneficiosas que pueden llevar a cabo en los pacientes con SII. Los diferentes microorganismos activan mecanismos protectores del epitelio intestinal frente a la invasión de patógenos y la inmunomodulación, colonizando el epitelio (evitando así la proliferación de otros microorganismos patógenos), produciendo metabolitos de importancia fisiológica que disminuyen el pH, de manera que evitan el crecimiento y la colonización de ciertos patógenos, liberando bacteriocinas o sustancias anti-microbianas específicas para determinadas especies, mejorando la barrera intestinal para evitar la permeabilidad y el paso de sustancias dañinas al torrente sanguíneo, además de presentar efectos inmunomoduladores en el intestino (52). La mejora de la barrera intestinal se lleva a cabo induciendo la expresión de las uniones ocluyentes del epitelio, y también incrementando la barrera mucosa mediante el incremento de la expresión de mucinas y su secreción por las células caliciformes. La modulación de la respuesta inmune se lleva a cabo estimulando la secreción de IgA y citoquinas anti-inflamatorias (53).

Además, cada especie o cepa puede tener efectos diferentes sobre la microbiota intestinal. Por ejemplo, la administración de especies de los géneros *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* incrementa parcialmente la motilidad intestinal. Esto puede estar relacionado con las células gliales del intestino, que dependen estrictamente de la microbiota, y también de la producción de metabolitos como el butirato, que regulan la motilidad colónica (54). En la presente revisión se observa que en los estudios en los que se administra *Saccharomyces cerevisiae* se obtiene una importante mejoría de los síntomas. El uso de las levaduras como probióticos también ofrece mucho potencial, ya que, además de presentar ventajas acerca de la resistencia a antibióticos y fagos, soportan mejor las sales y ácidos biliares, y tienen una fuerte capacidad de regular la respuesta inmune (19).

Los probióticos utilizados en los diferentes estudios incluidos en esta revisión no han provocado efectos adversos, lo que sugiere que estos pueden ser administrados sin perjuicio de los pacientes. Efectivamente, de momento los probióticos han demostrado ser seguros, aunque deben ser utilizados con precaución en ciertos grupos de pacientes, como neonatos que han nacido de forma prematura o presentan inmunodeficiencias (55).

Este estudio recoge las más recientes investigaciones en las que se han administrado probióticos para el tratamiento del SII, y sintetiza las características de cada estudio y los efectos observados para cada probiótico, permitiendo hacerse una idea general de las diferentes cepas y especies que se han utilizado, y los efectos que hasta el momento han provocado. No obstante, la heterogeneidad de los estudios incluidos y la variabilidad de los resultados no permite sacar conclusiones determinantes. Asimismo, hay que tener en cuenta que puede darse un fuerte efecto placebo (0-84%) en los estudios llevados a cabo en pacientes de SII, lo cual hace difícil demostrar la eficacia de los nuevos tratamientos propuestos (56).

Por tanto, se podría decir que la terapia con probióticos ha mostrado resultados prometedores en pacientes de SII a nivel de mejora de los síntomas, aunque los estudios son muy variados y en ocasiones presentan resultados contradictorios. No obstante, se abren muchas líneas de investigación, ya sea para dilucidar los mecanismos por los que actúan los probióticos sobre la patología, como para determinar qué cepas y en qué dosis son más beneficiosas, o para establecer la relación de los probióticos con los enterotipos del paciente, lo cual podría conducir a una aplicación del tratamiento más personalizado para cada paciente de SII. Asimismo, sería interesante determinar la efectividad y el papel de los probióticos sobre el SII al combinarlos con otras terapias o tratamientos.

6. Aplicabilidad y nuevas líneas de investigación

Uno de los puntos más controvertidos sobre la administración de probióticos en pacientes de SII es la comparación entre los probióticos que únicamente administran una cepa de microorganismo, y los que están formados por la combinación de varias cepas o especies. Por tanto, se ha pensado realizar un estudio clínico con dos de los probióticos con los que se han obtenido buenos resultados en pacientes de SII que han sido incluidos en la presente revisión, y que han sido probados en un número considerable de pacientes ((32), (21)), con el objetivo de:

- Verificar la efectividad de ambos probióticos en la mejora de los síntomas de SII.
- Comparar los diferentes efectos y mecanismos de acción que pueden ejercer cada uno de los probióticos administrados.

Diseño y tipo de intervención:

Se propone la realización de un ensayo clínico aleatorizado a doble ciego, donde se dividirá a los participantes en tres grupos de estudio: dos de intervención, y otro placebo. Este consistirá en la administración de dos tipos de probióticos a pacientes con SII durante 12 semanas, además de realizar un seguimiento de 4 semanas tras la suspensión del tratamiento.

Se separarán los pacientes en tres grupos: placebo, los que reciben el probiótico de una sola cepa (*Bifidobacterium lactis* UAB1a-12, ambos en dosis de 1×10^{10} ufc/día), y aquellos a los que se administra el probiótico multi-cepa (5×10^9 UFC de *Lactobacillus plantarum*, 5×10^9 UFC de *Lactobacillus rhamnosus* y 5×10^9 UFC de *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis*). Los participantes serán asignados a los grupos de forma aleatoria, y los investigadores tampoco conocerán el grupo correspondiente a cada individuo (ensayo aleatorizado de doble ciego).

Se realizará una analítica inicial, y también a las 6, 12 y 16 semanas de seguimiento, para la determinación de parámetros inflamatorios como VSG, PCR y HMG, y así valorar si existen cambios en estos parámetros. Se realizarán análisis de la microbiota fecal al principio del tratamiento y a las 4, 8, 12 y 16 semanas para evaluar los cambios producidos a lo largo del tiempo.

Población diana:

El estudio está dirigido a adultos, tanto hombres como mujeres, que cumplan con los criterios Roma IV por los que se establecen los criterios de diagnóstico del SII. No se incluirá en el estudio a aquellas personas que presenten patologías adicionales o estén tomando algún otro medicamento para tratar el SII, así como a mujeres gestantes o en período de lactancia y a individuos con alergias o sensibilidades a los productos del estudio. Estos pacientes serán reclutados de las consultas de digestivo de un Hospital de referencia. El período de reclutamiento será de unos 6 meses aproximadamente. El objetivo es conseguir un número total de 60 pacientes, con 20 pacientes por grupo.

Sistema de recogida de datos:

Los pacientes que cumplan con los criterios de selección serán entrevistados por un nutricionista para la explicación del estudio y, si acceden a participar, se les proporcionará el consentimiento informado.

Se pedirá a los pacientes que rellenen un cuestionario semanal en el que se les pregunte por los síntomas sufridos en ese período de tiempo (hinchazón, flatulencia, gases, dolor abdominal, cambio en la frecuencia de defecación, cambio en la consistencia de las heces y calidad de vida). Los cinco primeros ítems mencionados serán evaluados en una escala del 1 al 10, donde el 1 será que no se ha visto ninguna mejoría, y el 10 será que se ha producido una mejoría total. La consistencia de las heces se evaluará mediante la escala de Bristol, mientras que la calidad de vida se medirá con el IBSQOL, un cuestionario específico sobre la calidad de vida en los pacientes con IBS.

Además, se llevarán a cabo 3 entrevistas con cada uno de los participantes a lo largo del estudio; una al principio, otra a las 8 semanas, y otra a las 16 semanas. El objetivo de estas entrevistas es asegurarse de que todas las personas incluidas en el estudio están siguiendo el protocolo de forma adecuada, y también para resolver posibles dudas o asesorarles en lo que sea necesario.

Se realizarán análisis de la microbiota fecal al principio del tratamiento, a las 4, 8, 12 y 16 semanas para evaluar los cambios producidos a lo largo del tiempo. Las muestras fecales se analizarán por PCR cuantitativa.

Variables de estudio y análisis de datos:

Se considerarán los parámetros demográficos como edad, sexo o lugar de procedencia, así como los datos antropométricos (peso, talla, IMC, perímetro de cintura...), los datos del laboratorio (HGM, PCR y VSG, y la composición de la microbiota fecal). Por supuesto, también se incluirán en el análisis los síntomas, la calidad de vida según la escala de IBSQOL, y la consistencia de las heces según la escala de Bristol.

Se evaluará la proporción de participantes que han sentido una mejoría mantenida de los síntomas evaluados. Asimismo, se examinará la mejoría continuada tras la suspensión de la administración del probiótico. Todos los parámetros se compararán entre los tres grupos.

Estrategia de análisis de datos:

Las variables cualitativas serán expresadas en frecuencias y porcentajes. Para la comparación entre grupos se utilizará el test Exacto de Fisher. Para las variables cuantitativas, los datos se expresarán en media y desviación estándar, y para el análisis entre grupos se utilizará la T de Student.

Consideraciones éticas

El proyecto se presentará al Comité Ético del centro donde se realizará el reclutamiento de los pacientes. Se tendrán en cuenta las legislaciones vigentes actuales para la confidencialidad de los datos.

Todos los pacientes serán codificados para mantener la confidencialidad y asegurar el doble ciego del estudio. Los datos serán almacenados en bases de datos en el ordenador del investigador principal y de los investigadores participantes en el proyecto.

Las muestras serán manipuladas y destruidas una vez hayan sido analizadas, según las reglamentaciones del centro donde se realizará el estudio.

7. Conclusiones

- a. Los estudios que se refieren al uso de probióticos son numerosos, pero también muy heterogéneos, ya que incluyen variedad de especies y cepas de microorganismos administrados en diferentes dosis y tiempos de aplicación. Además, la patología presenta síntomas muy variados y existe un fuerte efecto placebo. Por ello, es difícil establecer recomendaciones claras acerca de la administración de estos productos en pacientes de SII.
- b. En un porcentaje importante de los estudios presentados (más del 70%), se observa mejoría en muchos de los síntomas analizados (síntomas globales, dolor abdominal, hinchazón, cambio en la consistencia de las heces y calidad de vida), lo cual lleva a pensar que estos podrían ejercer un efecto beneficioso sobre los pacientes de SII.
- c. En cuanto a la comparación entre los probióticos de una sola cepa y los constituidos por la combinación de varias especies, el porcentaje de estudios en los que los síntomas mejoran es algo mayor en el caso de los probióticos de una sola cepa. No obstante, no se puede determinar qué especie o combinación de especies son más efectivas, ya que no hay una base homogénea para comparar los distintos estudios.
- d. Los mecanismos por los que los probióticos ejercen efectos beneficiosos en el SII no están aún totalmente determinados, y pueden variar dependiendo de la especie o cepa que se administre. De todas formas, en líneas generales se ha visto que protegen el epitelio intestinal frente a la invasión de patógenos y también influyen en la regulación de la respuesta inmune, además de mejorar la permeabilidad de la barrera intestinal, mejorando la disbiosis que se da en los pacientes de SII.
- e. No es frecuente que se produzcan efectos adversos al administrar probióticos a pacientes de SII, por lo que la administración de probióticos es generalmente segura, salvo en casos excepcionales.

Los probióticos, por tanto, son potencialmente una opción efectiva en el tratamiento del SII, aunque los resultados hasta el momento son inconcluyentes, lo cual demuestra la importancia de potenciar la investigación acerca de los mismos, con el objetivo de establecer qué microorganismos y dosis concretos son recomendables, así como el efecto que podrían ejercer como ayudantes de otras terapias, y la importancia de administrarlos de una forma más individualizada, dependiendo de las necesidades y de la microbiota concreta de cada paciente.

8. Bibliografía

1. Barbara G, Cremon C, Azpiroz F. Probiotics in irritable bowel syndrome: Where are we? *Neurogastroenterol Motil.* 2018;30(12):e13513. doi: 10.1111/nmo.13513. PMID: 30460770.
2. Principi N, Cozzali R, Farinelli E, Brusaferrò A, Esposito S. Gut dysbiosis and irritable bowel syndrome: The potential role of probiotics. *J Infect.* 2018;76(2):111-120. doi: 10.1016/j.jinf.2017.12.013. Epub 2017 Dec 29. PMID: 29291933.
3. Simrén M, Tack J. New treatments and therapeutic targets for IBS and other functional bowel disorders. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2018;15(10):589-605. doi: 10.1038/s41575-018-0034-5. PMID: 29930260.
4. Wilkins T, Sequoia J. Probiotics for Gastrointestinal Conditions: A Summary of the Evidence. *Am Fam Physician.* 2017;96(3):170-178. PMID: 28762696.
5. Radovanovic-Dinic B, Tesic-Rajkovic S, Grgov S, Petrovic G, Zivkovic V. Irritable bowel syndrome - from etiopathogenesis to therapy. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2018;162(1):1-9. doi: 10.5507/bp.2017.057. Epub 2018 Jan 18. PMID: 29358788.
6. Camilleri M. Management Options for Irritable Bowel Syndrome. *Mayo Clin Proc.* 2018;93(12):1858-1872. doi: 10.1016/j.mayocp.2018.04.032. PMID: 30522596; PMCID: PMC6314474.
7. Staudacher HM, Whelan K. Altered gastrointestinal microbiota in irritable bowel syndrome and its modification by diet: probiotics, prebiotics and the low FODMAP diet. *Proc Nutr Soc.* 2016;75(3):306-18. doi: 10.1017/S0029665116000021. Epub 2016 Feb 24. PMID: 26908093.
8. Zoll B, Ahuja NK. Nutritional Therapies for Irritable Bowel Syndrome: a Focus on Prebiotics and Probiotics. *Curr Treat Options Gastro.* 2020;18(4):729. doi: <https://doi.org/10.1007/s11938-020-00320-z>
9. El-Salhy M, Hatlebakk JG, Hausken T. Diet in Irritable Bowel Syndrome (IBS): Interaction with Gut Microbiota and Gut Hormones. *Nutrients.* 2019;11(8):1824. doi: 10.3390/nu11081824. PMID: 31394793; PMCID: PMC6723613.
10. Wilkins T, Sequoia J. Probiotics for Gastrointestinal Conditions: A Summary of the Evidence. *Am Fam Physician.* 2017;96(3):170-178. PMID: 28762696.
11. Enck P, Aziz Q, Barbara G, Farmer AD, Fukudo S, Mayer EA, Niesler B, Quigley EM, Rajilić-Stojanović M, Schemann M, Schwille-Kiuntke J, Simren M,

- Zipfel S, Spiller RC. Irritable bowel syndrome. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2:16014. doi: 10.1038/nrdp.2016.14. PMID: 27159638; PMCID: PMC5001845.
12. Ford AC, Harris LA, Lacy BE, Quigley EMM, Moayyedi P. Systematic review with meta-analysis: the efficacy of prebiotics, probiotics, synbiotics and antibiotics in irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;48(10):1044-1060. doi: 10.1111/apt.15001. Epub 2018 Oct 8. PMID: 30294792.
 13. Rondanelli M, Faliva MA, Perna S, Giacosa A, Peroni G, Castellazzi AM. Using probiotics in clinical practice: Where are we now? A review of existing meta-analyses. *Gut Microbes*. 2017;8(6):521-543. doi: 10.1080/19490976.2017.1345414. Epub 2017 Jul 21. PMID: 28640662; PMCID: PMC5730384.
 14. Tojo González R, Suarez Gonzalez A, Rúas Madiedo P, Mancebo Mata A, Pipa Muñiz M, Barreiro Alonso E, Roman Llorente FJ, Moro Villar MC, Arce González MM, Villegas Diaz MF, Mosquera Sierra E, Ruiz Ruiz M. Síndrome de Intestino Irritable; papel de la microbiota y probiótico-terapia [Irritable Bowel Syndrome; gut microbiota and probiotic therapy]. *Nutr Hosp*. 2015;31 Suppl 1:83-8. Spanish. doi: 10.3305/nh.2015.31.sup1.8713. PMID: 25659060.
 15. O'Toole PW, Marchesi JR, Hill C. Next-generation probiotics: the spectrum from probiotics to live biotherapeutics. *Nat Microbiol*. 2017;2:17057. doi: 10.1038/nmicrobiol.2017.57. PMID: 28440276.
 16. McKenzie YA, Thompson J, Gulia P, Lomer MC; (IBS Dietetic Guideline Review Group on behalf of Gastroenterology Specialist Group of the British Dietetic Association). British Dietetic Association systematic review of systematic reviews and evidence-based practice guidelines for the use of probiotics in the management of irritable bowel syndrome in adults (2016 update). *J Hum Nutr Diet*. 2016;29(5):576-92. doi: 10.1111/jhn.12386. Epub 2016 Jun 6. PMID: 27265510.
 17. Fan WT, Ding C, Xu NN, Zong S, Ma P, Gu B. Close association between intestinal microbiota and irritable bowel syndrome. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2017;36(12):2303-2317. doi: 10.1007/s10096-017-3060-2. Epub 2017 Aug 7. PMID: 28785822.
 18. Hod K, Sperber AD, Ron Y, Boaz M, Dickman R, Berliner S, Halpern Z, Maharshak N, Dekel R. A double-blind, placebo-controlled study to assess the effect of a probiotic mixture on symptoms and inflammatory markers in women

- with diarrhea-predominant IBS. *Neurogastroenterol Motil.* 2017;29(7). doi: 10.1111/nmo.13037. Epub 2017 Mar 8. PMID: 28271623.
19. Pineton de Chambrun G, Neut C, Chau A, Cazaubiel M, Pelerin F, Justen P, Desreumaux P. A randomized clinical trial of *Saccharomyces cerevisiae* versus placebo in the irritable bowel syndrome. *Dig Liver Dis.* 2015;47(2):119-24. doi: 10.1016/j.dld.2014.11.007. Epub 2014 Nov 13. PMID: 25488056.
 20. Ishaque SM, Khosruzzaman SM, Ahmed DS, Sah MP. A randomized placebo-controlled clinical trial of a multi-strain probiotic formulation (Bio-Kult®) in the management of diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *BMC Gastroenterol.* 2018;18(1):71. doi: 10.1186/s12876-018-0788-9. PMID: 29801486; PMCID: PMC5970461.
 21. Mezzasalma V, Manfrini E, Ferri E, Sandionigi A, La Ferla B, Schiano I, Michelotti A, Nobile V, Labra M, Di Gennaro P. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial: The Efficacy of Multispecies Probiotic Supplementation in Alleviating Symptoms of Irritable Bowel Syndrome Associated with Constipation. *Biomed Res Int.* 2016;2016:4740907. doi: 10.1155/2016/4740907. Epub 2016 Aug 9. Erratum in: *Biomed Res Int.* 2019;2019:9042956. PMID: 27595104; PMCID: PMC4993960.
 22. Majeed M, Nagabhushanam K, Natarajan S, Sivakumar A, Ali F, Pande A, Majeed S, Karri SK. *Bacillus coagulans* MTCC 5856 supplementation in the management of diarrhea predominant Irritable Bowel Syndrome: a double blind randomized placebo controlled pilot clinical study. *Nutr J.* 2016;15:21. doi: 10.1186/s12937-016-0140-6. PMID: 26922379; PMCID: PMC4769834.
 23. Ma ZF, Yusof N, Hamid N, Lawenko RM, Mohammad WMZW, Liong MT, Sugahara H, Odamaki T, Xiao J, Lee YY. *Bifidobacterium infantis* M-63 improves mental health in victims with irritable bowel syndrome developed after a major flood disaster. *Benef Microbes.* 2019;10(2):111-120. doi: 10.3920/BM2018.0008. Epub 2018 Dec 10. PMID: 30525951.
 24. Maixent JM, Pons O, Sennoune SR, Sadrin S. Clinical effects of *Lactobacillus* strains as probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome. Results from the LAPIBSS trial: Future objectives. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand).* 2020;66(3):211-214. PMID: 32538776.
 25. Caviglia GP, Tucci A, Pellicano R, Fagoonee S, Rosso C, Abate ML, Olivero A, Armandi A, Vanni E, Saracco GM, Bugianesi E, Astegiano M, Ribaldone DG. Clinical Response and Changes of Cytokines and Zonulin Levels in Patients with Diarrhoea-Predominant Irritable Bowel Syndrome Treated with *Bifidobacterium Longum* ES1 for 8 or 12 Weeks: A Preliminary Report. *J*

- Clin Med. 2020;9(8):2353. doi: 10.3390/jcm9082353. PMID: 32717980; PMCID: PMC7464152.
26. Kim JY, Park YJ, Lee HJ, Park MY, Kwon O. Effect of *Lactobacillus gasseri* BNR17 on irritable bowel syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-finding trial. Food Sci Biotechnol. 2017;27(3):853-857. doi: 10.1007/s10068-017-0296-7. PMID: 30263811; PMCID: PMC6049675.
 27. Cremon C, Guglielmetti S, Gargari G, Taverniti V, Castellazzi AM, Valsecchi C, Tagliacarne C, Fiore W, Bellini M, Bertani L, Gambaccini D, Cicala M, Germanà B, Vecchi M, Pagano I, Barbaro MR, Bellacosa L, Stanghellini V, Barbara G. Effect of *Lactobacillus paracasei* CNCM I-1572 on symptoms, gut microbiota, short chain fatty acids, and immune activation in patients with irritable bowel syndrome: A pilot randomized clinical trial. United European Gastroenterol J. 2018;6(4):604-613. doi: 10.1177/2050640617736478. Epub 2017 Oct 8. PMID: 29881616; PMCID: PMC5987284.
 28. Kajander K, Krogius-Kurikka L, Rinttilä T, Karjalainen H, Palva A, Korpela R. Effects of multispecies probiotic supplementation on intestinal microbiota in irritable bowel syndrome. Aliment Pharmacol Ther. 2007;26(3):463-73. doi: 10.1111/j.1365-2036.2007.03391.x. PMID: 17635381.
 29. Lewis ED, Antony JM, Crowley DC, Piano A, Bhardwaj R, Tompkins TA, Evans M. Efficacy of *Lactobacillus paracasei* HA-196 and *Bifidobacterium longum* R0175 in Alleviating Symptoms of Irritable Bowel Syndrome (IBS): A Randomized, Placebo-Controlled Study. Nutrients. 2020;12(4):1159. doi: 10.3390/nu12041159. PMID: 32326347; PMCID: PMC7230591.
 30. Baştürk A, Artan R, Yılmaz A. Efficacy of synbiotic, probiotic, and prebiotic treatments for irritable bowel syndrome in children: A randomized controlled trial. Turk J Gastroenterol. 2016;27(5):439-443. doi: 10.5152/tjg.2016.16301. PMID: 27782892.
 31. Lyra A, Hillilä M, Huttunen T, Männikkö S, Taalikka M, Tennilä J, Tarpila A, Lahtinen S, Ouwehand AC, Veijola L. Irritable bowel syndrome symptom severity improves equally with probiotic and placebo. World J Gastroenterol. 2016;22(48):10631-10642. doi: 10.3748/wjg.v22.i48.10631. PMID: 28082816; PMCID: PMC5192275.
 32. Martoni CJ, Srivastava S, Leyer GJ. *Lactobacillus acidophilus* DDS-1 and *Bifidobacterium lactis* UABla-12 Improve Abdominal Pain Severity and Symptomology in Irritable Bowel Syndrome: Randomized Controlled Trial. Nutrients. 2020;12(2):363. doi: 10.3390/nu12020363. PMID: 32019158; PMCID: PMC7071206.

33. Wong RK, Yang C, Song GH, Wong J, Ho KY. Melatonin regulation as a possible mechanism for probiotic (VSL#3) in irritable bowel syndrome: a randomized double-blinded placebo study. *Dig Dis Sci.* 2015;60(1):186-94. doi: 10.1007/s10620-014-3299-8. Epub 2014 Aug 5. PMID: 25092036.
34. Kianifar H, Jafari SA, Kiani M, Ahanchian H, Ghasemi SV, Grover Z, Mahmoodi LZ, Bagherian R, Khaledi M. Probiotic for irritable bowel syndrome in pediatric patients: a randomized controlled clinical trial. *Electron Physician.* 2015;7(5):1255-60. doi: 10.14661/1255. PMID: 26435825; PMCID: PMC4590561.
35. Kim J, Cho K, Kim JS, Jung HC, Kim B, Park MS, Ji GE, Cho JY, Hong KS. Probiotic treatment induced change of inflammation related metabolites in IBS-D patients/double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Food Sci Biotechnol.* 2019;29(6):837-844. doi: <https://doi.org/10.1007/s10068-019-00717-2>
36. Madempudi RS, Ahire JJ, Neelamraju J, Tripathi A, Nanal S. Randomized clinical trial: the effect of probiotic *Bacillus coagulans* Unique IS2 vs. placebo on the symptoms management of irritable bowel syndrome in adults. *Sci Rep.* 2019;9(1):12210. doi: 10.1038/s41598-019-48554-x. PMID: 31434935; PMCID: PMC6704184.
37. Spiller R, Pélerin F, Cayzeele Decherf A, Maudet C, Housez B, Cazaubiel M, Jüsten P. Randomized double blind placebo-controlled trial of *Saccharomyces cerevisiae* CNCM I-3856 in irritable bowel syndrome: improvement in abdominal pain and bloating in those with predominant constipation. *United European Gastroenterol J.* 2016;4(3):353-62. DOI: 10.1177/2050640615602571. Epub 2015 Aug 21. Erratum in: *United European Gastroenterol J.* 2017;5(2):304. PMID: 27403301; PMCID: PMC4924426.
38. Sun YY, Li M, Li YY, Li LX, Zhai WZ, Wang P, Yang XX, Gu X, Song LJ, Li Z, Zuo XL, Li YQ. The effect of *Clostridium butyricum* on symptoms and fecal microbiota in diarrhea-dominant irritable bowel syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Sci Rep.* 2018;8(1):2964. doi: 10.1038/s41598-018-21241-z.
39. Nobutani K, Sawada D, Fujiwara S, Kuwano Y, Nishida K, Nakayama J, Kutsumi H, Azuma T, Rokutan K. The effects of administration of the *Lactobacillus gasseri* strain CP2305 on quality of life, clinical symptoms and changes in gene expression in patients with irritable bowel syndrome. *J Appl Microbiol.* 2017;122(1):212-224. doi: 10.1111/jam.13329. PMID: 27761980.

40. Lee SH, Joo NS, Kim KM, Kim KN. The Therapeutic Effect of a Multistrain Probiotic on Diarrhea-Predominant Irritable Bowel Syndrome: A Pilot Study. *Gastroenterol Res Pract.* 2018;2018:8791916. doi: 10.1155/2018/8791916. PMID: 30622561; PMCID: PMC6304810.
41. Hungin APS, Mitchell CR, Whorwell P, Mulligan C, Cole O, Agréus L, Fracasso P, Lionis C, Mendive J, Philippart de Foy JM, Seifert B, Wensaas KA, Winchester C, de Wit N; European Society for Primary Care Gastroenterology. Systematic review: probiotics in the management of lower gastrointestinal symptoms - an updated evidence-based international consensus. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018;47(8):1054-1070. doi: 10.1111/apt.14539. Epub 2018 Feb 20. PMID: 29460487; PMCID: PMC5900870.
42. McKenzie YA, Thompson J, Gulia P, Lomer MC; (IBS Dietetic Guideline Review Group on behalf of Gastroenterology Specialist Group of the British Dietetic Association). British Dietetic Association systematic review of systematic reviews and evidence-based practice guidelines for the use of probiotics in the management of irritable bowel syndrome in adults (2016 update). *J Hum Nutr Diet.* 2016;29(5):576-92. doi: 10.1111/jhn.12386. Epub 2016 Jun 6. PMID: 27265510.
43. Mazurak N, Broelz E, Storr M, Enck P. Probiotic Therapy of the Irritable Bowel Syndrome: Why Is the Evidence Still Poor and What Can Be Done About It? *J Neurogastroenterol Motil.* 2015;21(4):471-85. doi: 10.5056/jnm15071. PMID: 26351253; PMCID: PMC4622129.
44. Niu HL, Xiao JY. The efficacy and safety of probiotics in patients with irritable bowel syndrome: Evidence based on 35 randomized controlled trials. *Int J Surg.* 2020;75:116-127. doi: 10.1016/j.ijsu.2020.01.142. Epub 2020 Jan 31. PMID: 32014597.
45. Ford AC, Harris LA, Lacy BE, Quigley EMM, Moayyedi P. Systematic review with meta-analysis: the efficacy of prebiotics, probiotics, synbiotics and antibiotics in irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018;48(10):1044-1060. doi: 10.1111/apt.15001. Epub 2018 Oct 8. PMID: 30294792.
46. Liang D, Longgui N, Guoqiang X. Efficacy of different probiotic protocols in irritable bowel syndrome: A network meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2019;98(27):e16068. doi: 10.1097/MD.00000000000016068. PMID: 31277101; PMCID: PMC6635271.
47. Zhang Y, Li L, Guo C, Mu D, Feng B, Zuo X, Li Y. Effects of probiotic type, dose and treatment duration on irritable bowel syndrome diagnosed by Rome III

- criteria: a meta-analysis. *BMC Gastroenterol.* 2016;16(1):62. doi: 10.1186/s12876-016-0470-z. PMID: 27296254; PMCID: PMC4907258.
48. Stern EK, Brenner DM. Gut Microbiota-Based Therapies for Irritable Bowel Syndrome. *Clin Transl Gastroenterol.* 2018;9(2):e134. doi: 10.1038/ctg.2018.2. PMID: 29446765; PMCID: PMC5830546.
 49. Camilleri M, Boeckxstaens G. Dietary and pharmacological treatment of abdominal pain in IBS. *Gut.* 2017;66(5):966-974. doi: 10.1136/gutjnl-2016-313425. Epub 2017 Feb 23. PMID: 28232472.
 50. Li B, Liang L, Deng H, Guo J, Shu H, Zhang L. Efficacy and Safety of Probiotics in Irritable Bowel Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Pharmacol.* 2020;11:332. doi: 10.3389/fphar.2020.00332. PMID: 32317962; PMCID: PMC7147251.
 51. Hidalgo-Cantabrana C, Delgado S, Ruiz L, Ruas-Madiedo P, Sánchez B, Margolles A. Bifidobacteria and Their Health-Promoting Effects. *Microbiol Spectr.* 2017;5(3). doi: 10.1128/microbiolspec.BAD-0010-2016. PMID: 28643627.
 52. Sarkar A, Mandal S. Bifidobacteria-Insight into clinical outcomes and mechanisms of its probiotic action. *Microbiol Res.* 2016;192:159-171. doi:10.1016/j.micres.2016.07.001. Epub 2016 Jul 11. PMID: 27664734.
 53. Gallo A, Passaro G, Gasbarrini A, Landolfi R, Montalto M. Modulation of microbiota as treatment for intestinal inflammatory disorders: An update. *World J Gastroenterol.* 2016;22(32):7186-202. doi: 10.3748/wjg.v22.i32.7186. PMID: 27621567; PMCID: PMC4997632.
 54. Principi N, Cozzali R, Farinelli E, Brusaferrò A, Esposito S. Gut dysbiosis and irritable bowel syndrome: The potential role of probiotics. *J Infect.* 2018;76(2):111-120. doi: 10.1016/j.jinf.2017.12.013. Epub 2017 Dec 29. PMID: 29291933.
 55. Lee HJ, Choi JK, Ryu HS, Choi CH, Kang EH, Park KS, Min YW, Hong KS. Therapeutic Modulation of Gut Microbiota in Functional Bowel Disorders. *J Neurogastroenterol Motil.* 2017;23(1):9-19. doi: 10.5056/jnm16124. PMID: 28049862; PMCID: PMC5216629.
 56. Design of Treatment Trials Committee, Irvine EJ, Whitehead WE, Chey WD, Matsueda K, Shaw M, Talley NJ, Veldhuyzen van Zanten SJ. Design of treatment trials for functional gastrointestinal disorders. *Gastroenterology.* 2006;130(5):1538-51. doi: 10.1053/j.gastro.2005.11.058. PMID: 16678567.