

ELS PROBIÒTICS I ELS SEUS EFECTES BENEFICIOSOS EN LA SALUT HUMANA

Treball final de Màster Nutrició i Salut

Autora: Marina González Sánchez

Directora: Sheila Lope Rodríguez

Juliol 2016

ÍNDEX

1. INTRODUCCIÓ.....	5
2. OBJECTIUS	8
2.1. OBJECTIU GENERAL DEL PROJECTE	8
2.2. OBJECTIUS ESPECÍFICS.....	8
3. METODOLOGIA.....	10
4. RESULTATS I DISCUSSIÓ	11
4.1. GENERALITATS.....	11
4.1.1. Concepte de probiòtic.....	11
4.1.2. Flora bacteriana humana	11
4.1.3. Flora bacteriana de l'aparell digestiu	12
4.1.4. Funcions de la microbiota autòctona.....	12
4.2. MICROORGANISMES QUE ACTUEN COM A PROBIÒTIC.....	12
4.3. DECLARACIONS CONSENSUADES DELS PROBIÒTICS.....	14
4.4. PROCÉS D'OBTENCIÓ D'UN PROBIÒTIC.....	14
4.4.1. Criteris per a la selecció de probiòtics	15
4.4.2. Identificació dels microorganismes probiòtics.....	17
4.4.3. Seguretat de la soca	17
4.4.4. Funcionalitat.....	18
4.4.5. Aspectes tecnològics	20
4.4.6. Aspectes comercials	21
4.5. ALIMENTS I COMPLEMENTS QUE CONTENEN PROBIÒTICS	21
4.6. APLICACIONS CLÍNiques DE L'ÚS DELS PROBIÒTICS EN PROBLEMES DE L'APARELL DIGESTIU: DEMOSTRACIÓ DE L'EFICÀCIA DELS PROBIÒTICS	24
4.6.1. Diarrea aguda	27
4.6.2. Diarrea associada a antibiòtics (DAA)	28
4.6.3. Diarrea associada a <i>Clostridium difficile</i> (DACD).....	29
4.6.4. Infecció per <i>Helicobacter pylori</i>	29
4.6.5. Síndrome de l'intestí irritable (SII)	30
4.6.6. Malaltia inflamatòria intestinal	32
4.6.7. Sobre desenvolupament bacterià	32
4.6.8. Estrenyiment	32
4.6.9. Intolerància a la lactosa.....	33

ELS PROBIÒTICS I ELS SEUS EFECTES BENEFICIOSOS EN LA SALUT HUMANA

Marina González Sánchez

4.6.10. Intolerància al gluten (celiaquia).....	34
4.6.11. Obesitat.....	34
5. CONCLUSIONS	37
6. BIBLIOGRAFIA	39

ELS PROBIÒTICS I ELS SEUS EFECTES BENEFICIOSOS EN LA SALUT HUMANA

Marina González Sánchez

1. INTRODUCCIÓ

Quanta gent sap que dins del propi tracte intestinal hi alberga més de 400 espècies bacterianes diferents? I d'aquests, quants saben que aquesta flora bacteriana és responsable de la prevenció d'una àmplia gamma de malalties?

L'interès científic per la microbiota intestinal ha impulsat investigacions que han demostrat l'existència de microorganismes beneficiosos que podrien ser utilitzats per influir en l'activitat de microorganismes nocius. D'aquesta manera, la incorporació d'aquests microorganismes beneficiosos pel tracte digestiu a través de la dieta constitueix una opció interessant per aconseguir un balanç microbià local i prevenir determinades malalties.

La paraula probiòtic està formada per la preposició “pro” (per a) i el substantiu “biòtic” (vida). Un aliment probiòtic és aquell que conté microorganismes vius que al ser ingerits en quantitat suficient exerceixen un efecte positiu en la salut de l'organisme, més enllà dels efectes nutricionals. Dins d'aquest concepte es troben productes com el iogurt i altres productes làctics fermentats amb diferents microorganismes, entre d'altres. Els microorganismes més comunament utilitzats són: *Lactobacillus bulgaricus*, *Streptococcus termophilus*, *Bifidobacterium bifidum* (*Lactobacillus bifidum*), *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus acidophilus* i *Lactobacillus reuteri*.

Algunes de les patologies que milloren amb l'ús de probiòtics són: la diarrea, el síndrome de l'intestí irritable, la intolerància a la lactosa, les infeccions de l'aparell digestiu, la reducció dels nivells de colesterol, els efectes contra l'obesitat i la diabetis, les al·lèrgies i les malalties de la pell, el càncer, la vaginitis i les malalties urogenitals.

Eli Metchnikoff, un científic rus i professor de l'Institut Pasteur de París el qual va ser premiat amb un premi Nobel, va trobar que els bacteris àcid làctics produïen efectes beneficiosos en la salut, capaços de promoure la longevitat. Va suggerir que “l'autointoxicació intestinal” i l'envelliment es podrien suprimir modificant la flora intestinal (Metchnikoff, 1907). Per altra banda, el francès Henry Tissier ja havia observat que els nens lactants amb diarrea tenien un nombre escàs de bifidobacteris; per contra, aquests bacteris eren abundants en nens sans. A partir d'això va suggerir la possibilitat d'administrar aquests bacteris als lactants amb diarrea per facilitar el restabliment de la flora intestinal sana (Tissier, 1906). Tot i això, no va ser fins al 1965 que el terme probiòtic va ser utilitzat per primer cop per Lilly i Stillwell, definint-los com a factors d'origen microbià que estimulen la proliferació d'altres organismes. Ja a 1989, Roy

ELS PROBIÒTICS I ELS SEUS EFECTES BENEFICIOSOS EN LA SALUT HUMANA

Marina González Sánchez

Fuller va afegir que per a considerar-se probiòtic, el microorganisme en qüestió havia d'estar viu, i va introduir la idea del seu efecte beneficiós sobre l'hoste.

Així doncs, tot i l'auge actual dels productes probiòtics, en realitat no són quelcom relativament nou. Tot i això, cada cop són més atractius comercialment i se segueix estudiant els mecanismes subjacents que són la base dels seus efectes beneficiosos sobre la salut. L'auge en l'ús d'aquests aliments és probablement degut al creixent interès per part de la societat en adoptar uns hàbits de vida saludables. La tendència cap a l'ús de tot el que sigui natural, la resistència dels bacteris patològics als anticòssos i l'augment en el processat dels aliments són possiblement la causa d'una tendència a l'alça en l'ús de probiòtics i d'una tendència a la baixa en l'ús d'antibiòtics.

He escollit treballar sobre els probiòtics ja que actualment tenen una repercussió social important i han guanyant força terreny en l'àmbit de la salut; motiu pel qual penso que recopilar els seus beneficis d'entre els estudis realitzats és quelcom molt interessant.

ELS PROBIÒTICS I ELS SEUS EFECTES BENEFICIOSOS EN LA SALUT HUMANA

Marina González Sánchez

2. OBJECTIUS

2.1. OBJECTIU GENERAL DEL PROJECTE

Aquest treball té com a objectiu principal la investigació dels efectes beneficiosos dels probiòtics en la salut humana, en concret en l'aparell digestiu.

2.2. OBJECTIUS ESPECÍFICS

Com a objectius específics es defineixen els següents:

- Definir el concepte de probiòtic.
- Explicar els diferents microorganismes que actuen com a probiòtic.
- Definir els aliments i complements més comuns que contenen aquests probiòtics.
- Comprovar l'eficàcia d'aquests probiòtics a partir d'evidències científiques.
- Explicar el procés d'obtenció d'un probiòtic: des de l'aïllament de la soca fins a la seva comercialització.
- Investigar les aplicacions clíniques de l'ús dels probiòtics en problemes de l'aparell digestiu.

ELS PROBIÒTICS I ELS SEUS EFECTES BENEFICIOSOS EN LA SALUT HUMANA

Marina González Sánchez

3. METODOLOGIA

La recerca d'aquest treball final de màster s'ha basat en la recollida de dades de varis articles científics actuals per tal de poder mostrar uns resultats als objectius plantejats prèviament.

Les evidències científiques pel que fa a la demostració dels beneficis de l'ús dels probiòtics en les diverses patologies digestives s'han extret d'articles científics presents en revistes mèdiques com *Nutrición Hospitalaria; Alimentación, Nutrición y Salud;* entre d'altres. Les cerques s'han realitzat en buscadors com Scielo, PubMed, EMBASE i aulamedica.

La cerca s'ha fet d'entre els articles publicats entre el 2012 i l'actualitat. Tot i això, molts dels articles emprats fan referència a estudis anteriors a la data de publicació. Per aquest motiu al llarg del treball es fa referència a evidències amb dates anteriors a l'any 2012.

Els idiomes principals d'aquest treball de recerca han estat el castellà i l'anglès. Moltes de les publicacions són traduccions de l'anglès al castellà.

Paraules clau: probioticos, beneficios, microbiota autóctona, flora bacteriana, microorganismos, salud, alimentos, complementos, aplicaciones, eficacia, diarrea, estreñimiento, intolerancia, lactosa, gluten, obesidad, evidencia.

4. RESULTATS I DISCUSSIÓ

4.1. GENERALITATS

4.1.1. Concepte de probiòtic

Tal i com he avançat a la introducció, els probiòtics són microorganismes vius que administrats en quantitats adequades confereixen beneficis en la salut de l'organisme hoste. Aquests probiòtics s'afegeixen en aliments, medicaments, suplementes dietètics i inclús en productes d'higiene íntima femenina com tampons. En termes generals, els probiòtics donen suport a la microbiota pròpia, en especial en aquelles situacions en les que es produeix un canvi degut a l'ús d'antibiòtics, una dieta pobre o al fet de viatjar.

4.1.2. Flora bacteriana humana

El concepte "flora" s'utilitza per descriure el conjunt de microorganismes que recobreixen les superfícies del cos humà com la pell, nas, boca, vagina i mucoses de l'intestí. Aquests bacteris interaccionen amb l'hoste de manera simbiòtica.

La flora humana normal és aquell conjunt de microorganismes que conviuen en l'hoste sense causar malaltia. La seva composició és característica de l'espècie humana, tant pel que fa al tipus de microorganismes com del seu nombre i distribució en l'organisme. Aquesta flora normal és una important barrera de defensa de l'hoste; contribueix a la resposta immunològica i a més, evita la colonització de la pell i mucoses per part de bacteris que podrien ser patògens.

La flora basal és aquella que és característica de cada zona de l'organisme i està constituïda per un determinat tipus de bacteris típics d'aquesta zona. Per contra, la flora transitòria és variable d'una persona a una altra i està formada per microorganismes que colonitzen de manera intermitent una determinada secció, sent molts d'ells possibles patògens. A nivell d'espècies i soques, la diversitat entre individus és notòria. Cada individu té el seu patró de composició bacteriana, determinat pel propi genotip i per la colonització inicial a partir del naixement.

La flora bacteriana normal s'inicia en el moment del naixement. Al néixer, l'intestí del noutat és lliure de microorganismes, i aquest és colonitzat ràpidament per bacteris procedents de la vagina de la mare i per bacteris de l'ambient. Amb la introducció de l'alimentació artificial

augmenta el nombre i diversitat de microorganismes. A l'any d'edat, la flora digestiva és idèntica a la d'un adult.

4.1.3. Flora bacteriana de l'aparell digestiu

A l'estómac i intestí prim els microorganismes són escassos degut a unes condicions de pH àcid, als moviments peristàltics i a les propietats antimicrobianes de la bilis.

És a l'intestí gros (i a l'últim tram de l'intestí prim, ili) on es concentra la major part de microorganismes. D'aquests, la majoria són bacteris, tot i que també hi ha fongs (llevats), protozous i arquees. Existeix una gran diversitat de microorganismes els quals conformen un ecosistema madur i resistent a la inducció de canvis de l'exterior. Dins els grups bacteris, els més abundants són els Bacteroidetes i Firmicutes. La resta són Actinobacteris, i en menor quantitat Proteobacteris.

4.1.4. Funcions de la microbiota autòctona

Hi ha 3 funcions principals:

- Subministrament de nutrients essencials, com vitamines i alguns aminoàcids.
- Desenvolupament del sistema immunitari: els bacteris de la microbiota autòctona contribueixen a mantenir en forma el sistema immunitari.
- Antagonisme microbià: la microbiota autòctona té la capacitat d'impedir l'assentament de microorganismes estranys i possibles patògens sobre les mucoses.

4.2. MICROORGANISMES QUE ACTUEN COM A PROBIÒTIC

Els microorganismes probiòtics són generalment, tot i que no exclusivament, bacteris àcid làctics. A continuació citaré els més comuns, ja sigui per formar part de varis productes com per la seva habitual presència en publicitat:

- *Streptococcus thermophilus*: Utilitzat en la fermentació del iogurt junt amb *Lactobacillus bulgaricus*. La seva activitat enzimàtica facilita la digestió de la lactosa de la llet, reduint els símptomes de mala absorció associats a diarrees i mal estar abdominal.
- *Lactobacillus bulgaricus*: També participa en la fermentació del iogurt. Té la capacitat de produir antibiòtics.

- *Bifidobacterium bifidum* (*Lactobacillus bifidum*): Es tracta d'un bacteri àcid làctic que s'utilitza en la fabricació de productes làctics fermentats, generalment denominats "bifidus", antigament amb el prefix "bio". Acostumen a anar acompanyats dels bacteris del iogurt descrits anteriorment, tot i que al producte se li atribueixen propietats complementàries degut a la presència de bifidus. Són bacteris anaerobis i constitueixen la flora predominant dels nens alimentats amb llet materna. S'ha demostrat que mostren un efecte preventiu en la diarrea del lactant. A més, estan relacionats amb la regulació del trànsit gastrointestinal i el restrenyiment en humans, i participen en l'equilibri de la flora intestinal prevenint la infecció per bacteris patògens.
- *Lactobacillus casei*: Bacteri present de forma natural en llets, vegetals i carns fermentades. També es pot trobar a la boca i a l'intestí. Se li atribueixen propietats beneficioses sobre el sistema immunitari.
- *Lactobacillus acidophilus*: Bacteri comú en productes fermentats. També se li atribueixen efectes beneficiosos en el sistema immunitari.
- *Lactobacillus reuteri*: Està present a la llet materna. Se li atribueix la capacitat d'inhibir el creixement de bacteris patògens i així evitar infeccions intestinals.
- *Lactobacillus helveticus*: Es troba a altes concentracions en llets agres o àcides i en formatges tipus Emmental. Algunes soques produeixen determinades bacterícines.
- *Saccharomyces boulardii* (llevat)

Una soca probiòtica s'identifica pel seu gènere, espècie i una designació alfa numèrica. La comunitat científica ha acordat una nomenclatura pels microorganismes, com per exemple *Lactobacillus casei* DN-114 001 o *Lactobacillus rhamnosus* GG; on el nom *Lactobacillus* correspon al gènere, la denominació *casei* i *rhamnosus* a les espècies respectives, i DN-114 i GG es refereixen a les soques concretes dins de cada espècie (Fig. 1)

Fig. 1: Nomenclatura pels microorganismes

GÈNERE	ESPÈCIE	DESIGNACIÓ DE LA SOCA
<i>Lactobacillus</i>	<i>casei</i>	DN-114 001
<i>Lactobacillus</i>	<i>rhamnosus</i>	GG

4.3. DECLARACIONS CONSENSUADES DELS PROBIÒTICS

Un grup d'experts científics espanyols es va reunir al 2010 en la *Workshop* Probiòtics i Salut per tal de consensuar la definició, característiques i propietats beneficioses dels probiòtics. Cada afirmació està recolzada per aspectes científics, els quals han sorgit a conseqüència de l'acord de tots els participants. Seguidament es resumeixen les deu declaracions:

1. Els probiòtics són microorganismes vius que quan s'administren en quantitats adequades confereixen un benefici en la salut de l'hoste.
2. Les substàncies "constituents de" o " produïdes per" microorganismes no han de considerar-se probiòtics tot i que tinguin efectes biològics saludables.
3. Per que un microorganisme sigui qualificat de probiòtic és imprescindible demostrar científicament que produeix efectes beneficiosos en la salut de l'hoste.
4. Els efectes beneficiosos per la salut han de demostrar-se mitjançant estudis realitzats en població humana amb metodologia científica adequada.
5. Els estudis de laboratori o en models animals són un requisit imprescindible abans de realitzar-los en població humana i proporcionen informació sobre mecanismes d'acció, però per si sols no són prova suficient d'eficàcia en salut humana.
6. Els efectes saludables demostrats per una soca microbiana específica no són extrapolables o atribuïbles a altres soques de la mateixa espècie.
7. Una soca microbiana amb categoria de probiòtic per haver demostrat eficàcia en una indicació concreta (per exemple, prevenció de diarrea) no és necessàriament vàlida per a altres indicacions (per exemple, prevenció d'al·lèrgia).
8. L'eficàcia d'algunes soques probiòtiques està àmpliament documentada per a indicacions concretes de salut gastrointestinal (per exemple, alguns tipus de diarrea, estrenyiment, intestí irritable, inflamació intestinal).
9. Existeixen soques probiòtiques amb eficàcia demostrada per a indicacions concretes sobre el sistema immunitari (per exemple, prevenció d'infeccions).
10. Les evidències científiques observades sobre un tipus de població no són extrapolables a una altra població que varïï en edat (nens i tercera edat) o en estat fisiològic (per exemple, gestació i lactància).

4.4. PROCÉS D'OBTENCIÓ D'UN PROBIÒTIC

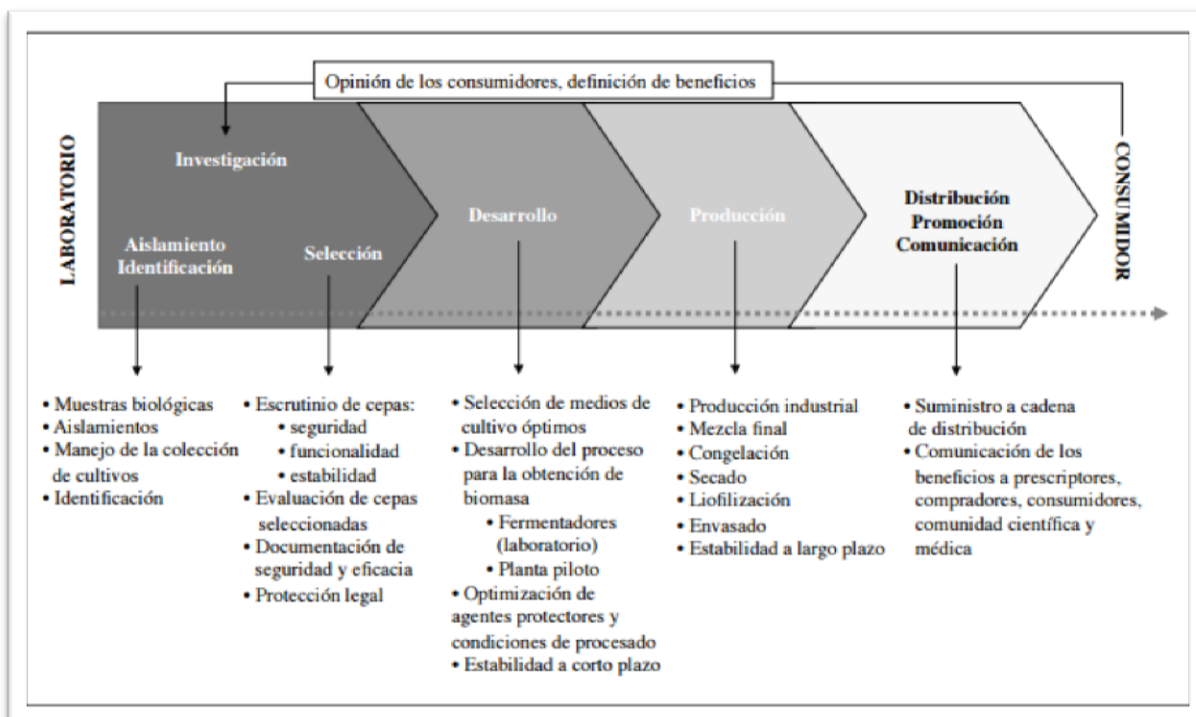
Cada any s'aïllen multitud de soques bacterianes pel seu potencial probiòtic. D'aquestes, molt poques passen a la fase de desenvolupament industrial, i encara menys arriben a la fase

comercial. Aquest apartat pretén descriure les diferents fases per les que passa un possible microorganisme probiòtic des de l'aïllament fins al consumidor (Fig. 2).

4.4.1. Criteris per a la selecció de probiòtics

Les diferents soques de bacteris candidates de ser caracteritzades com a probiòtics han de complir certs criteris per assegurar la seva funcionalitat un cop dins l'organisme. Aquests criteris estan basats amb la seva capacitat per arribar vius a l'intestí. Són els següents:

¹ Fig. 2: Etapes bàsiques des de l'aïllament inicial fins la comercialització d'un probiòtic



- Estabilitat en el pas per l'estómac: el pH de l'estómac és de 1,5, i el temps promig des de que l'aliment entra fins que surt és de 90 minuts. Així doncs, els microorganismes susceptibles a ser catalogats com a probiòtics hauran de ser capaços de resistir aquestes condicions sense perdre viabilitat. En el cas dels probiòtics vaginals, és convenient que la soca sigui resistent a l'acció dels agents espermicides.
- Resistència a les sals biliars: Les sals biliars són un bactericida natural de l'organisme. La seva concentració és força variable i difícil de preveure. Els bacteris resistents a les sals tenen la capacitat de inactivar l'acció biocida, tal i com s'ha estudiat en nombrosos estudis en *Lactobacillus reuteri*. Aquest bacteri pot desconjugar les sals biliars i així inactivar la seva potent acció biocida. També s'ha descobert que es pot millorar la

¹ Recuperat del Departamento de Nutrición, Bromatología y Tecnología de los Alimentos, Universidad Complutense de Madrid. España. 2015.

- resistència al pas per l'estómac i intestí provocant un estrès subletal al sotmetre els bacteris a tractaments amb àcids o calor. Aquest fet provoca l'expressió de gens de resposta adaptativa a l'estrès, amb una posterior resistència superior.
- c) Capacitat d'adhesió a l'intestí: Tan sols les soques que es puguin adherir a l'epiteli intestinal tindran la capacitat de colonització, i per tant, d'exercir els seus efectes beneficiosos en l'hoste. A més, s'ha comprovat que si l'epiteli està colonitzat per una microbiota favorable, es disminueix la probabilitat de colonització de bacteris patògens.
 - d) Capacitat tecnològica: És de vital importància que el microorganisme seleccionat sigui fàcilment cultivable i que no perdi viabilitat durant el processat i l'emmagatzematge en refrigeració. Això és degut a que el probiòtic ha de ser administrat en gran quantitat i és necessari repetir les dosis freqüentment per obtenir el benefici esperat. Un requisit desitjat és que sigui aerotolerant, fet que evitaria la necessitat de mantenir-lo en condicions anaeròbies. També és un punt favorable si és resistent a la liofilització, mètode utilitzat per conservar-los quan s'incorporen en una càpsula per via oral o en un òvul vaginal.
 - e) Generació de substàncies antimicrobianes: La síntesi de bacteriocines és convenient per tal de poder colonitzar el més que poblat intestí.
 - f) Capacitat d'estimulació del sistema immunitari sense efecte proinflamatori.
 - g) Ha de ser innocu per l'ésser humà, i no necessàriament ha de ser d'origen humà. Tradicionalment es creia que si l'origen era humà, les soques s'implantarien a l'hoste amb més facilitat. Actualment se sap que això no té per què ser així, ja que s'ha demostrat com soques probiòtiques al·lòctones presenten efectes beneficiosos en humans. Per altra banda, en molts casos resulta difícil saber l'origen últim d'una soca (humà, animal, ambiental, alimentari).
 - h) Absència de resistència transmissible a antibiòtics: És convenient conèixer si la soca és o no resistent a agents antimicrobians per dos motius:
 - a. Per poder descartar que si és resistent a un determinat antibiòtic, el motiu sigui degut a la presència d'un gen fàcilment transmissible a altres cèl·lules de l'entorn.
 - b. Per poder realitzar 2 tractaments de manera simultània en el cas en que la soca sigui resistent a l'antibiòtic d'elecció.

- i) Activitat *in vivo*: No és suficient que la soca bacteriana compleixi amb tots els anteriors requisits, sinó que també ha de passar un assaig clínic per comprovar que es compleixen un cop ha estat administrada a voluntaris sans i/o a pacients que presentin el quadre clínic que es pretén controlar.

4.4.2. Identificació dels microorganismes probiòtics

La identificació s'ha de realitzar a nivell de soca, ja que els efectes probiòtics són específics per a una determinada soca. Els microorganismes han d'estar inclosos en la llista QPS (de l'anglès, Qualified Presumption of Safety), un sistema de qualificació desenvolupat per l'Autoritat Europea de Seguretat Alimentària (EFSA), el qual indica que si són segurs per l'ús en alimentació. Aquesta llista es va actualitzant periòdicament amb aquells microorganismes dels quals no es té cap dubte sobre la seva seguretat. El mètode d'identificació ha de ser genètic a partir de la seqüenciació de diversos gens. Una de les tècniques més utilitzades per diferenciar soques actualment és la electroforesis en gel de camp polsat (PFGE). Un cop s'ha trobat una soca que compleix tots els requisits, és habitual que l'empresa interessada la vulgui protegir mitjançant una patent davant un possible ús il·legal per part de tercers. Per això haurà de dipositar la soca en una col·lecció de referència com, per exemple, la Colección Española de Cultivos Tipo (CECT), sota les condicions del Tractat de Budapest.

4.4.3. Seguretat de la soca

Els microorganismes més utilitzats són els gèneres bacterians *Lactobacillus* i *Bifidobacterium*, i el llevat *Saccharomyces cerevisiae*. Tot i això, algunes formulacions poden incloure soques de *Streptococcus*, *Enterococcus*, *Pediococcus*, *Bacillus* i *Escherichia*, algunes de les quals s'han citat en un apartat anterior. L'ús preferencial de lactobacils i bifidobacteris és degut a que les seves propietats beneficioses estan més contrastades ja que s'han utilitzat en nombroses proves d'aptitud probiòtica. De fet, moltes soques tenen el estatus de QPS de la EFSA i el GRAS (Generally Recognized as Safe) de la FDA; és a dir que es consideren segures i avirulentes per dues institucions diferents. L'avaluació de la soca ha de tenir en compte diferents factors com són el microorganisme en qüestió, l'estat de salut de l'hoste (embarassades, nadons, malalts), la forma d'administració, el nivell d'exposició i les funcions fisiològiques que tindrà en l'hoste. Les proves per avaluar la seguretat poden ser *in vitro*, *in vivo* i *ex vivo*. Rarament s'han trobat casos d'efectes adversos relacionats amb el consum de probiòtics. Tot i això, es descriuen 5 tipus d'efectes adversos possibles:

- a. **Patogenicitat o inefectivitat:** No s'ha trobat cap gen relacionat amb patogenicitat en els gèners *Lactobacillus* i *Bifidobacterium*. Els enterococs, en canvi, si que poden manifestar força factors de virulència, motiu pel qual no han estat inclosos a la llista QPS. Per altra banda, algunes espècies de *Bacillus* s'han inclòs a la QPS, com *B. coagulans*, *B. pumilus*, *B. subtilis*.
- b. **Producció de metabòlits indesitjables:** S'ha de tenir en compte l'administració de soques productes d'àcid D-làctic en pacients amb certes patologies per evitar una possible acidosi (cirurgia intestinal, síndrome de l'intestí curt). A més, aquelles soques productores d'amines biògenes (AB) seran descartades de la selecció de cultius iniciadors ja que aquestes amines a concentracions elevades poden produir trastorns digestius, respiratoris i circulatoris.
- c. **Resistència a antibiòtics:** Pot ser intrínseca o adquirida. La primera no és preocupant ja que no és transmissible. En canvi, la resistència adquirida ve codificada en gens localitzats en elements transmissibles, motiu pel qual les espècies que la presenten no són aptes com a probiòtic.
- d. **Efectes negatius sobre el sistema immunitari:** És important que els bacteris probiòtics no induïxin efectes adversos en el sistema immunitari, sinó al contrari. És a dir, s'ha d'evitar aquelles soques que malmeten la microbiota autòctona, posant en perill el manteniment de les mucoses i barreres de l'intestí de l'hoste.
- e. **Efectes negatius associats als excipients:** L'avaluació de seguretat del probiòtic ha de tenir en compte els excipients emprats en la formulació final del producte. Així doncs, és un requeriment informar en l'etiqueta del producte de la presència d'algun tipus d'al·lèrgia o intolerància.

4.4.4. Funcionalitat

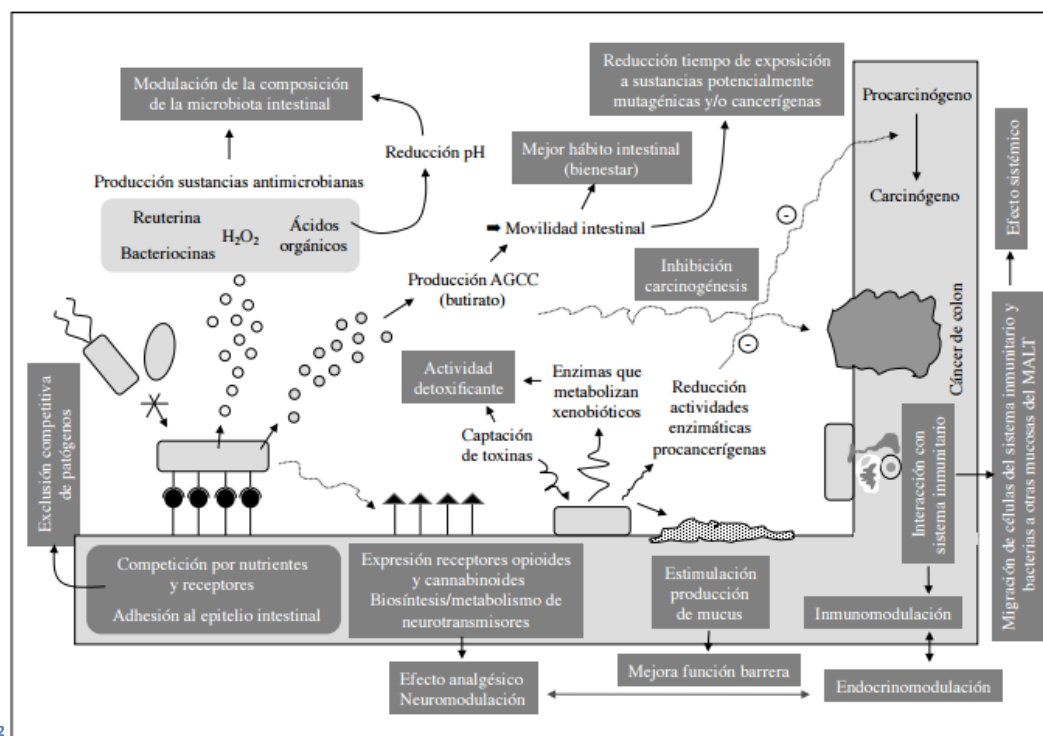
Un cop s'ha avaluat la seguretat de les soques, és important detectar si aquestes tenen propietats funcionals rellevants. Igual que en l'avaluació de la seguretat, s'utilitzen tant mètodes *in vitro*, *in vivo* i *ex vivo*. Malauradament els mètodes *in vitro* i *ex vivo* no permeten garantir la funcionalitat dels microorganismes probiòtics en l'hoste. Així doncs, seran els assaigs clínics els que acabaran de confirmar si un probiòtic exerceix l'efecte beneficiós esperat en la població diana. Hi ha 2 criteris de selecció pel que fa a la funcionalitat de la soca:

- a) **Prerequisits:** La soca ha de ser resistent a les condicions ambientals de l'aparell digestiu (efecte microbiocida de la saliva, acidesa gàstrica, bilis, secreció pancreàtica,

motilitat intestinal). Els criteris necessaris que ha de posseir un microorganisme probiòtic s'han descrit detalladament en l'apartat "criteris per a la selecció de probiòtics".

- b) **Qualitats probiòtiques:** És necessari definir l'ús que se li atorgarà al futur probiòtic i sobre quina població es pretén aplicar. En el 90% dels casos, els probiòtics pretenen prevenir o eradicar infeccions del tracte digestiu (diarrees, intolerància a la lactosa, estrenyiment) o vaginal (vaginosis, vulvovaginitis). Com hem comentat ja en diverses ocasions, la capacitat d'adhesió a les cèl·lules epitelials és una característica clau per evitar l'assentament de patògens. La presència d'estructures específiques com pilis en *Lactobacillus rhamnosus* faciliten l'adhesió. La capacitat d'auto-agregació és també un factor important en aquelles soques que tenen un temps de residència curt. A més, es valora la capacitat de generar compostos antimicrobians com els àcids (làctic, acètic, propiònic, butíric), resultat del procés fermentatiu dels sucres; o les bacteriocines, pèptids que produeixen porus a la membrana dels bacteris o indueixen la lisis. Pel que fa als probiòtics vaginals, es valora molt la capacitat de generació d'aigua oxigenada, la qual té un paper protector d'aquesta cavitat. La capacitat immunomoduladora és una de les que més s'han atribuït als probiòtics. Per això, s'avalua l'efecte de determinats probiòtics sobre els diferents components immunològics com cèl·lules NK, macròfags, cèl·lules epitelials, entre d'altres. S'ha comprovat com té lloc la proliferació i expressió gènica de diverses cèl·lules del sistema immunitari, així com la producció de citoquines, quimiocines i factors de creixement. Per últim, es busca la capacitat neuromoduladora de certs probiòtics, és a dir, poder regular les alteracions de l'eix intestí-cervell, sovint provocades per patologies psiquiàtriques i intestinals, i a una microbiota intestinal anòmala (Fig. 3).

Fig. 3: Representació esquemàtica d'alguns dels efectes que poden exercir els probiòtics en l'hoste.



4.4.5. Aspectes tecnològics

La indústria encarregada de produir el probiòtic s'ha d'encarregar de que la soca bacteriana compleixi 2 requisits fisiològics més per tal de poder ser comercialitzada:

- Obtenir una elevada biomassa bacteriana econòmicament rentable.
- La capacitat de mantenir una concentració bacteriana viable necessària per exercir l'efecte beneficiós fins al final de la vida útil del producte. Aquesta viabilitat depèn del format al qual s'administren els bacteris, sent els productes liofilitzats com medicaments els que tenen una vida útil superior per davant dels productes làctics probiòtics refrigerats. Dins els liofilitzats hi ha diferents paràmetres (concentració d'oxigen, humitat, temperatura d'emmagatzematge) i formats (recobriments, microencapsulació) que varien l'estabilitat del producte. És normal que els fabricants recorrin a la sobredosi inicial de bacteris per assegurar la viabilitat ja que és inevitable que alguns morin durant el procés de preparació i emmagatzematge.

El desenvolupament del probiòtic s'organitza en diferents etapes successives amb un grau de dificultat creixent. És necessari assolir l'objectiu d'una etapa per passar a la següent.

² Recuperat del Departamento de Nutrición, Bromatología y Tecnología de los Alimentos, Universidad Complutense de Madrid. España. 2015.

- La **primera fase** consisteix en dipositar la soca en el banc de l'empresa i comprovar la seva identitat (espècie), així com avaluar la seva capacitat fermentativa.
- La **segona fase** tracta de comprovar la productivitat abans i després del procés de liofilització.
- En la **tercera fase** es realitza la primera fabricació i es determina el preu sobre la base del perfil del producte en unitats formadores de colònies per gram (ufc/g) i es completa la validació analítica de la mescla. L'objectiu final és l'alliberació del producte. Es continua fent estudis d'estabilitat a llarg termini (2 anys) tant en refrigeració com a temperatura ambient (25°C). Es busca un producte amb una concentració superior a 5×10^{10} (ufc/g) que tingui una vida útil a temperatura ambient. En el cas en que no arribi, s'haurà de conservar en refrigeració fins a la seva venda. A més, és imprescindible seguir els principis del sistema APPCC (Anàlisi de Perills i Punts Crítics de Control) i de bones pràctiques de fabricació per garantir que el producte arriba al consumidor amb una qualitat òptima.
- Per últim, és important que el probiòtic que entra al mercat estigui ben etiquetat amb la següent informació: gènere, espècie i soca; dosi mínima de microorganismes viables al final de la vida útil; quantitat necessària del producte que s'ha de consumir per aconseguir la dosi efectiva; efectes beneficiosos; condicions d'emmagatzematge i forma de contacte amb el servei d'atenció al client.

4.4.6. Aspectes comercials

El departament comercial de l'empresa alimentària o farmacèutica és l'encarregat d'investigar les necessitats dels consumidors mitjançant estudis de mercat, així com de promocionar el producte, les ventes i gestionar el servei post-venta. Les campanyes de màrqueting es basen en les característiques del producte com l'envàs, en el preu, la distribució, entre d'altres. Les fases per les quals passa un producte són el llançament (sortida del nou producte al mercat), el creixement (el producte comença a ser conegut i les ventes augmenten considerablement) i la maduresa (les ventes s'estabilitzen, igual que els beneficis). Pot aparèixer una fase de saturació (caiguda de les ventes), la qual es pot recuperar introduint certes millores en el producte.

4.5. ALIMENTS I COMPLEMENTS QUE CONTENEN PROBIÒTICS

Al mercat, existeixen diferents productes que contenen probiòtics a la seva composició. Molts d'ells presenten una combinació de varies soques bacterianes, i a més, poden anar associats amb vitamines i prebiòtics.

Classificació dels productes amb contingut probiòtic:

- **Medicaments:** És un probiòtic amb un efecte terapèutic provat.
- **Complements alimentaris** en forma de càpsules o pols, els quals no són medicaments i es regeixen per les lleis dels aliments.
- **Solucions de rehidratació oral**
- **Fórmules de continuació**
- **Aliments** els quals presenten probiòtics de manera natural i són consumits diàriament, tot i la desconeixença per part de molts. Es requereix estudis científics per corroborar l'existència de soques probiòtiques entre la microbiota làctica dels aliments. Els probiòtics s'acostumen a trobar als productes làctics, tot i que cada cop s'estan incorporant en altres aliments com sucs, barretes, xocolates i cereals. En termes generals, els podem trobar als següents aliments:
 - Làctics fermentats com iogurts, llet i formatges.
 - Vegetals fermentats com olives, xucrut, soja i cereals.
 - Productes càrnics i peixos fermentats.
 - Begudes alcohòliques artesanals.

Els productes làctics constitueixen un excel·lent medi pels probiòtics ja que els protegeixen dels alts nivells d'àcid de l'estómac i de la concentració de bilis de l'intestí, la qual pot danyar o eliminar molts dels probiòtics que ingerim. És a dir, el consum de probiòtics en làctics augmenta la possibilitat de que els bacteris beneficiosos sobrevisquin al seu pas per l'intestí.

La concentració de probiòtics en aliments s'expressa en unitats formadores de colònies (ufc) per gram de porció, que és una indicació del nombre d'organismes vius presents. A dia d'avui, no hi ha un nivell reconegut de ufc de bacteris probiòtics en aliments que garanteixin l'activitat biològica. Tot i això, el nivell promig normalment requerit per assolir efectes beneficiosos en aliments que contenen probiòtics és de >100 milions (10^8) de cèl·lules viables/dia.

Recentment, s'ha provat de introduir probiòtics en productes fornejats com el pa. Un dels inconvenients amb els quals es troben a l'hora d'escollir un microorganisme per afegir en aquests productes és la sensibilitat de la majoria de bacteris probiòtics a les altes temperatures. *Bacillus subtilis* és un bacteri amb capacitat de formar una

ELS PROBIÒTICS I ELS SEUS EFECTES BENEFICIOSOS EN LA SALUT HUMANA

Marina González Sánchez

endòspora la qual li confereix resistència a condicions ambientals extremes com les altes temperatures. Aquesta propietat fa que *B. subtilis* sigui una bona opció com a probiòtic en el processament d'aliments que utilitzin processos amb temperatures elevades com el fornejat. Així doncs, aquest bacteri pot ser incorporat en qualsevol etapa en el procés de producció de pa, galetes o de qualsevol altre producte fornejat.

Degut a la gran complexitat que suposa que l'evidència sigui específica de la soca, dosi, duració i condicions de l'administració, resulta difícil decidir quin preparat és el més eficaç per a cada patologia. Tanmateix, tot i que l'evidència científica afirmi el benefici per la salut de moltes soques, la majoria de probiòtics no estan comercialitzats com a medicaments, sinó com a complements alimentaris o aliments funcionals. La regulació d'aquests complements no és tan exigent i restrictiva com la dels medicaments. A més, aquells probiòtics registrats com a medicaments poden declarar propietats relatives a la seva eficàcia en el tractament o cura d'una malaltia, mentre que els aliments tan sols poden referir "declaracions de propietats saludables".

A la taula següent es mostren alguns exemples sobre soques probiòtiques presents en

Cepa (designaciones alternativas)	Nombre de marca	Fabricante	producte s de diferents marques i fabricants .
<i>Bifidobacterium animalis</i> DN 173 010	Activia	Danone/Dannon	³ Fig. 4: Exemples de soques probiòtiques en productes
<i>Bifidobacterium animalis</i> subesp. <i>lactis</i> Bb-12	Chr. Hansen		
<i>Bifidobacterium breve</i> Yakult	Bifiene	Yakult	
<i>Bifidobacterium infantis</i> 35624	Align	Procter & Gamble	
<i>Bifidobacterium lactis</i> HN019 (DR10)	Howaru Bifido	Danisco	
<i>Bifidobacterium longum</i> BB536		Morinaga Milk Industry	
<i>Enterococcus</i> LAB SF 68	Bioflorin	Cerbios-Pharma	
<i>Escherichia coli</i> Nissle 1917	Mutaflor	Ardeypharm	
<i>Lactobacillus acidophilus</i> LA-5		Chr. Hansen	
<i>Lactobacillus acidophilus</i> NCFM		Danisco	
<i>Lactobacillus casei</i> DN-114 001	Actimel, DanActive	Danone/Dannon	
<i>Lactobacillus casei</i> CRL431		Chr. Hansen	
<i>Lactobacillus casei</i> F19	Cultura	Arla Foods	
<i>Lactobacillus casei</i> Shirota	Yakult	Yakult	
<i>Lactobacillus johnsonii</i> La1 (Lj1)	LC1	Nestlé	
<i>Lactococcus lactis</i> L1A	Norrmejerier		
<i>Lactobacillus plantarum</i> 299V	GoodBelly, ProViva	NextFoods Probi	
<i>Lactobacillus reuteri</i> DSM 17938	L. reuteri Protectis	BioGaia	
<i>Lactobacillus rhamnosus</i> ATCC 53013 (LGG)	Vifit and others	Valio	
<i>Lactobacillus rhamnosus</i> LB21	Verum	Norrmejerier	
<i>Lactobacillus salivarius</i> UCC118			
<i>Saccharomyces cerevisiae</i> (<i>boulardii</i>) Iyo	DiarSafe, Ultralevure, etc.	Wren Laboratories, Biocodex, etc.	
Analizados como mezcla: <i>Lactobacillus acidophilus</i> CL1285 y <i>L.casei</i> Lbc80r	Bio K+	Bio K+ International	

³ Recuperat del World Gastroenterology Organisation, 2011.

Analizados como mezcla: <i>Lactobacillus rhamnosus</i> GR-1 y <i>L. reuteri</i> RC-14	FemDophilus	Chr. Hansen
Analizados como mezcla: VSL#3 (mezcla de una cepa de <i>Streptococcus thermophilus</i> , cuatro <i>Lactobacillus</i> spp., y tres cepas <i>Bifidobacterium</i> spp.)	VSL#3	Sigma-Tau Pharmaceuticals, Inc.
Analizados como mezcla: <i>Lactobacillus acidophilus</i> CUL60 y <i>Bifidobacterium bifidum</i> CUL 20		
Analizados como mezcla: <i>Lactobacillus helveticus</i> R0052 y <i>L. rhamnosus</i> R0011	A'Biotica y otros	Institut Rosell
Analizados como mezcla: <i>Bacillus clausii</i> cepas O/C, NR, SIN y T	Enterogermina	Sanofi-Aventis

4.6. APLICACIONES CLÍNICAS DE L'ÚS DELS PROBIÒTICS EN PROBLEMES DE L'APARELL

DIGESTIU: DEMOSTRACIÓ DE L'EFICÀCIA DELS PROBIÒTICS

L'evidència científica ha demostrat que les propietats saludables d'un probiòtic en una patologia concreta s'atribueix a una soca específica, en aquella dosi, duració de tractament i

ELS PROBIÒTICS I ELS SEUS EFECTES BENEFICIOSOS EN LA SALUT HUMANA

Marina González Sánchez

condicions d'ús; i no es poden extrapolar a altres organismes de la mateixa espècie ni a altres patologies. A més, els efectes no es poden generalitzar a diferents poblacions (nens, adults, embaràs, lactància) ja que els microorganismes poden actuar de forma diferent en aquests grups, sent més eficaços en uns que en uns altres. Això és degut a que els diferents probiòtics utilitzen diferents estratègies d'acció i que no totes les soques presenten la mateixa resistència ni capacitat de colonització i, per tant, no tenen la mateixa eficàcia clínica.

Els probiòtics tenen un paper fonamental sobretot en el tractament de nombroses patologies a nivell de l'aparell digestiu. A continuació es presenten algunes d'aquestes malalties i com els probiòtics tenen un efecte positiu en el tractament d'aquestes (Fig. 5).

ELS PROBIÒTICS I ELS SEUS EFECTES BENEFICIOSOS EN LA SALUT HUMANA

Marina González Sánchez

⁴ Fig. 5: Soques probiòtiques aplicades a diferents trastorns digestius

Principales aplicaciones de los probióticos en gastroenterología con evidencia al menos 1b. Modificado de la Guía práctica de la Organización Mundial de Gastroenterología ⁷			
Trastorno	Cepa probiótico	Dosis	Edad
Tratamiento diarrea aguda infecciosa	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG	10 ¹⁰⁻¹¹ ufc, 2 veces por día	Pediátrico
	<i>Saccharomyces boulardii</i> , cepa de <i>S. cerevisiae</i>	10 ⁹ 2-6 veces por día	Ambos
	<i>Enterococcus faecium</i> LAB SF68	10 ⁸ ufc, 3 veces al día	Adultos
Prevención de la diarrea asociada a antibióticos	<i>S. boulardii</i> , cepa de <i>S. cerevisiae</i>	10 ⁹ 2-6 veces por día	Ambos
	<i>L. rhamnosus</i> GG	10 ¹⁰ ufc, 1 o 2 veces al día	Ambos
	<i>Bifidobacterium lactis</i> Bb12 + <i>Streptococcus thermophilus</i>	10 ⁷ + 10 ⁶ ufc/g de fórmula	Pediátrico
	<i>L. rhamnosus</i> (cepas E/N, Oxy y Pen)	2 × 10 ¹⁰ , 2 veces al día	Pediátrico
	<i>E. faecium</i> LAB SF68	10 ⁸ ufc, 2 veces al día	Adultos
	<i>L. casei</i> DN-114 001 en leche fermentada	10 ¹⁰ ufc, 2 veces al día	Adultos
	<i>L. acidophilus</i> CL1285 + <i>L. casei</i> LBC80R	5 × 10 ¹⁰ ufc, 1 o 2 veces al día	Adultos
Prevención de la diarrea nosocomial	<i>L. rhamnosus</i> GG	10 ¹⁰⁻¹¹ ufc, 2 veces por día	Pediátrico
	<i>B. lactis</i> Bb12 + <i>S. thermophiles</i>	10 ⁸ + 10 ⁷ ufc/g de fórmula	Pediátrico
Prevención de la diarrea por <i>C. difficile</i>	<i>S. boulardii</i> , cepa de <i>S. cerevisiae</i>	2-3 × 10 ⁹ al día durante 28 días	Adultos
	<i>L. acidophilus</i> CL1285 + <i>L. casei</i> LBC80R	5 × 10 ⁹ ufc, 1 o 2 veces al día	Adultos
	<i>L. acidophilus</i> + <i>B. Bifidum</i>	2 × 10 ¹⁰ ufc cada cepa, al día	Adultos
	<i>L. casei</i> DN-114 001 en leche fermentada	10 ¹⁰ ufc, 2 veces al día	Adultos
Terapia coadyuvante para la erradicación de <i>H. pylori</i>	<i>L. casei</i> DN-114 001 en leche fermentada	10 ¹⁰ ufc, 2 veces al día	Pediátrico
	<i>Lactobacillus acidophilus</i> .	5 × 10 ⁹ al día	Adultos
	<i>L. rhamnosus</i> GG	6 × 10 ⁹ ufc, 2 veces al día	Adultos
	<i>S. boulardii</i> , cepa de <i>S. cerevisiae</i>	500 mg-1 g por día	Adultos
	<i>L. reuteri</i> ATCC 55730	10 ⁸ ufc/día	Adultos
Síndrome de intestino irritable	VSL#3	1 al día < 11 años resto 2 al día	Pediátrico
	<i>Lactobacillus plantarum</i> DSM 9843	5 × 10 ⁷ al día	Adultos
	<i>Bifidobacterium infantis</i> 35624	10 ⁸ ufc, 1 vez al día	Adultos
	<i>B. animalis</i> DN-173 010 en leche fermentada	10 ¹⁰ ufc 2 veces al día	Adultos
	<i>L. rhamnosus</i> GG + <i>L. rhamnosus</i> LC705 + <i>B. breve</i> Bb99 + <i>Propionibacterium freudenreichii</i> ssp. <i>shermanii</i>	10 ¹⁰ ufc, 1 vez al día	Adultos
	<i>B. longum</i> 101 + <i>L. acidophilus</i> 102 + <i>Lactococcus lactis</i> 103 + <i>S. thermophilus</i> 104	10 ¹⁰ ufc, 1 vez al día	Adultos
Prevención de la enterocolitis necrotizante	<i>B. bifidum</i> NCDO 1453 + <i>L. acidophilus</i> NCDO 1748	10 ⁹ ufc cada cepa, 2 veces al día	Pediátrico
	Infloran®: <i>L. acidophilus</i> + <i>B. infantis</i>	10 ⁸ ufc cada uno, 2 al día	Pediátrico
	<i>B. infantis</i> + <i>B. bifidum</i> + <i>S. thermophilus</i>	10 ⁹ ufc cada uno, 1 vez al día	Pediátrico
Tratamiento de la colitis ulcerosa	Inducción de la remisión :VSL#3	4 a 9 × 10 ¹¹ ufc, 2 veces al día	Ambos
	Prevención y mantenimiento en pouchitis. VSL#3	4 a 9 × 10 ¹¹ ufc, 2 veces al día	Adultos
	Mantenimiento de la remisión: <i>E. coli</i> Nissle 1917	5 × 10 ¹⁰ 2 veces al día	Adultos

⁴ Recuperat de Nutr Hosp. 2015;31(Supl. 1):21-25. Aplicaciones en gastroenterología.

4.6.1. Diarrea aguda

La diarrea aguda té lloc quan disminueix la consistència de les deposicions (pastoses o líquides) i/o quan augmenta el número d'aquestes (com a norma general, més de 3 en 24 hores). Acostuma a tenir una durada de 7 a 14 dies.

Múltiples estudis han avaluat la utilitat dels probiòtics com a tractament per la diarrea aguda, particularment de tipus vírica. S'ha demostrat que l'administració de soques probiòtiques de *Lactobacillus rhamnosus GG*; *L. reuteri*; *L. acidophilus*; *L. bulgaricus* i *Saccharomyces boulardii* produeix un efecte beneficiós en l'evolució de la diarrea. Concretament, s'ha observat que aquestes soques dins d'una teràpia de rehidratació oral provoca una disminució de la intensitat i duració de la diarrea, tant en poblacions de països desenvolupats, com en via de desenvolupament (Young i Grandy, 2010). Els probiòtics que han demostrat clarament la seva eficàcia són fonamentalment *Lactobacillus rhamnosus GG* i *S. boulardii*, sent el seu efecte dosis-dependent. L'eficàcia també sembla ser major en aquelles diarrees causades per virus que en les gastroenteritis de tipus bacterià.

De fet, una revisió de 63 estudis ha conclòs que la teràpia amb probiòtics redueix la duració de la malaltia en una mitja d'un dia (24,76 hores, rang 15,9-33,9) en els processos de més de 4 dies de duració. A més, hi ha una disminució en la freqüència de deposicions al segon dia de l'inici del tractament (Allen, 2010).

Els mecanismes implicats són l'estimulació dels sistema immunitari, la competència pels llocs d'adherència en l'epiteli intestinal i l'elaboració de substàncies neutralitzants de microorganismes patògens. Així doncs, la producció de substàncies antimicrobianes i la disminució del pH intestinal afavoreixen el creixement de microorganismes beneficiosos, competint amb els microorganismes patògens.

La incidència de diarrea aguda en nens menors de 3 anys és molt elevada a Europa, sent el rotavirus l'agent causal més freqüent. Un estudi valencià mostra com la incidència de gastroenteritis per rotavirus en nens menors de 5 anys va ser de 15/1000 nens i de 31/1000 nens menors d'un any (Díez-Domingo, 2006). És per aquest motiu que molts dels estudis se centren en la diarrea aguda pediàtrica.

Amb aquestes dades, La European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN) recomana considerar l'ús de *Saccharomyces boulardii* junt amb la teràpia

de rehidratació en nens amb diarrea aguda (Guarino, 2014). L'Academia Americana de Pediatria dona suport a l'ús de probiòtics en aquests casos, especialment de *Lactobacillus rhamnosus GG*, amb l'objectiu de disminuir els símptomes en un dia (Thomas, 2010). Per últim, la Sociedad Española de Infectología Pediátrica considera l'ús d'aquests 2 probiòtics en el tractament de gastroenteritis aguda en nens (Costa i Pagés, 2010).

Tot i els bons resultats dels múltiples estudis, la gran variabilitat clínica entre els diferents resultats d'aquests estudis provoca la necessitat de realitzar futures investigacions per avaluar l'efecte de les diferents soques tant en nens com en adults. És a dir, tots els estudis suggereixen que els probiòtics són segurs, però falta identificar quins s'han d'utilitzar, en quins grups de pacients, així com avaluar el cost-eficàcia d'aquest tractament. D'aquesta manera es podria desenvolupar una guia de tractaments basats en l'evidència científica.

4.6.2. Diarrea associada a antibiòtics (DAA)

És aquella que apareix des de l'inici del tractament antibiòtic fins a 3-8 setmanes després, sent inexplicable per una altra causa. El tractament amb antibiòtics altera la flora intestinal, produint símptomes com la diarrea. En el cas dels nens, el tractament més eficaç contra la DAA és la retirada de l'antibiòtic tan aviat com sigui possible.

Una revisió (Johnstone, 2011) de 16 estudis amb més de 3000 nens compara la incidència de DAA en nens tractats amb diferents probiòtics en comparació amb un grup control (placebo o sense tractament). Els probiòtics utilitzats van ser *Lactobacillus spp*, *Bifidobacterium spp*, *Streptococcus spp* o *S. boulardii*, tant sols com combinats, i en dosis diferents.

Dels 16 estudis, 7 van estudiar *L. rhamnosus* o *S. boulardii*. Els resultats mostren com la incidència de DAA va ser del 9% en el grup tractat amb antibiòtics en comparació amb el 18% del grup control. D'aquests, els pacients que van ser tractats amb una dosi més alta ($\geq 5 \times 10^9$ ufc/dia) van tenir un efecte més marcat que aquells que van ser tractats amb dosis més baixes. Així doncs, la conclusió dels autors d'aquesta revisió és que *L. rhamnosus* i *S. Boulardii* a una dosi alta (entre 5×10^9 y 40×10^9 UFC/dia) poden prevenir l'aparició de diarrea associada a antibiòtics sense efectes secundaris destacables en nens sans. Aquests resultats són similars als d'un altre metaanàlisi previ, en el qual es va estudiar els efectes dels altres probiòtics descrits anteriorment, *Bifidobacterium lactis* i *Streptococcus thermophilus*, els quals van demostrar la seva eficàcia.

Com a conclusió, tot i els bons resultats sobre l'eficàcia d'algunes soques com *L. rhamnosus GG* i *S. Boulardii*, aquest efecte beneficiós hauria de ser confirmat mitjançant un estudi prospectiu amb un tamany mostral adequat i superior als ja realitzats. L'Acadèmia Americana de Pediatria sí que considera la recomanació de l'ús de probiòtics per al tractament de DAA. La seva administració s'ha de realitzar al principi del tractament antibiòtic, i no esperar a que s'hagi desencadenat el quadre clínic.

4.6.3. Diarrea associada a *Clostridium difficile* (DACD)

Clostridium difficile és un microorganisme perillós que pot colonitzar l'intestí quan l'equilibri d'aquest es veu alterat, moltes vegades com a conseqüència de l'ús d'antibiòtics. Forma part de la flora transitòria de l'intestí gros de fins al 50% dels nens, i és la primera causa de diarrea en pacients hospitalitzats. Una revisió (Wiley & SONS, 2013) que inclou 31 assaigs aleatoris va avaluar l'efectivitat dels probiòtics en participants que prenién antibiòtics. Els resultats demostren com el risc de desenvolupar DACD disminueix en un 64% en pacients tractats amb probiòtics i antibiòtics. A més, l'anàlisi dels efectes secundaris dels antibiòtics suggereix que els probiòtics disminueixen el risc de desenvolupar aquests efectes secundaris. S'ha vist doncs, com els probiòtics podrien actuar tant com a mesura preventiva com terapèutica, fet que repercutiria en una reducció important de la despesa hospitalària atribuïble a aquesta infecció. El microorganisme més eficaç per tractar aquesta diarrea és *S. Boulardii* i diverses soques de lactobacils.

4.6.4. Infecció per *Helicobacter pylori*

Aquest bacteri causa infeccions a l'estomac. El tractament acostuma a ser mitjançant antibiòtics. La resistència als antibiòtics i la falta de compliment terapèutic són dos de les principals causes de fracàs en l'eradicació d'aquesta infecció. S'ha vist que l'ús de probiòtics com a tractament coadjuvant podria disminuir els efectes secundaris del tractament, així com millorar les taxes d'eradicació. El meta anàlisi de Dang i cols va observar com les taxes d'eradicació eren superiors en pacients que rebien tractament amb els probiòtics següents: *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei* DN-114001, *Lactobacillus gasseri* i *Bifidobacterium infantis* 2036. Tot i això, només en el cas del primer van trobar diverses publicacions. La resta apareixen en tan sols un assaig.

Per altra banda, es va observar que l'efecte dels probiòtics era superior en aquells pacients amb taxes d'eradicació baixes. D'aquí es conclou que el tractament amb probiòtics pot ser

d'especial utilitat en aquells entorns amb elevada resistència a antibiòtics i on les taxes d'eradicació es troben per sota del 50%.

4.6.5. Síndrome de l'intestí irritable (SII)

Es tracta d'un trastorn gastrointestinal funcional freqüent. Provoca dolor abdominal, canvis en el ritme intestinal i modificació de la consistència de les femtes. Tot i que es desconeix la seva fisiopatologia, hi ha dades que indiquen que està relacionat amb la microbiota intestinal, sent aquesta diferent a la d'individus sans. Si realment fos així, l'ús de probiòtics podria contribuir al restabliment de l'equilibri de la microbiota intestinal, així com millorar determinats símptomes com la producció de gasos. De fet, varis estudis clínics han demostrat efectes significatius del consum de probiòtics sobre la freqüència i intensitat del dolor en el SII. Aquests probiòtics han estat soques de *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* i *E. Coli*.

Un dels estudis realitzat en humans va avaluar la soca *Bifidobacterium lactis* HN019 i el seu potencial efecte sobre el temps de trànsit intestinal i símptomes digestius freqüents. Els resultats mostren com *B. lactis* HN019 disminueix el temps de trànsit intestinal i la intensitat dels símptomes digestius com la flatulència, el restrenyiment o els moviments intestinals irregulars de manera dosis dependent, és a dir, a major dosi, major efecte (Waller, 2011).

A part d'aquesta soca, se n'han estudiat moltes altres en nombrosos assajos clínics, alguns amb resultats positius al mostrar una millora en la simptomatologia global del SII (Fig. 6 i Fig. 7).

Tot i això, és *Bifidobacterium infantis* 35624 la soca que disposa de major base científica pel que fa a l'eficàcia en el tractament de SII en adults (Whorwell, 2006).

Pel que fa al tractament de SII en pacients pediàtrics, *Lactobacillus rhamnosus* GG és la soca amb millors resultats, apaivagant els dolors abdominals de manera moderada (Horvath, 2011).

ELS PROBIÒTICS I ELS SEUS EFECTES BENEFICIOSOS EN LA SALUT HUMANA

Marina González Sánchez

⁵ Fig. 6: Probiòtics en el tractament de SII

Ensayos clínicos con probióticos (cepa única) en SII			
Probiótico	n	Duración	Resultado
<i>Bifidobacterium animalis</i> DM173 010 ³³	274	6 sem.	Mejora las molestias, calidad de vida, hinchazón, frecuencia defecatoria en SII-E.
<i>Bifidobacterium bifidum</i> MIMBb75 ³⁴	122	4 sem.	Mejora síntomas y calidad de vida.
<i>Bifidobacterium infantis</i> 35624 ^{35,36}	77	8 sem.	Mejora síntomas.
	362	4 sem.	Mejora síntomas (mujeres).
<i>Lactobacillus acidophilus</i> SDC 2012 ³⁷	40	4 sem.	Reduce dolor/molestias abdominales.
<i>Enterococcus faecium</i> ³⁸	54	4 sem.	Mejoría general.
<i>Lactobacillus plantarum</i> 299V ^{39,40}	60	4 sem.	Disminuye dolor abdominal y flatulencia.
	20	4 sem.	Mejora dolor abdominal y frecuencia defecatoria.
<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG ⁴¹⁻⁴³	50	6 sem.	Mejora la distensión abdominal percibida (niños).
	104	4 sem.	Mejora el dolor abdominal (niños).
	141	12 sem.	Mejora el dolor abdominal (niños).

⁶ Fig. 7: Mescla de probiòtics en el tractament de SII

Ensayos clínicos con mezclas de probióticos en SII			
Mezcla probióticos	n	Duración	Resultado
<i>B. bifidum</i> BGN4, <i>B. lactis</i> AD011, <i>L. acidophilus</i> AD031, <i>L. casei</i> IBS04 ⁴⁴ .	70	8 sem.	Reduce dolor abdominal y molestia defecatoria.
<i>L. plantarum</i> LP01, <i>B. breve</i> BR03, <i>L. acidophilus</i> LA02 ⁴⁵ .	70	4 sem.	Reduce dolor abdominal y severidad de otros síntomas.
<i>L. rhamnosus</i> GG, <i>L. rhamnosus</i> LC705, <i>Propionibacterium freudenreichii</i> spp. <i>shermanii</i> JS, <i>B. animalis</i> spp. <i>lactis</i> Bb12 ^{46,47} .	103	6 meses	Mejora el índice sintomático.
	86	5 meses	Mejora el índice sintomático.
VSL#3 (<i>B. longum</i> , <i>B. infantis</i> , <i>B. breve</i> , <i>L. acidophilus</i> , <i>L. casei</i> , <i>L. bulgaricus</i> , <i>L. plantarum</i> , <i>Streptococcus thermophilus</i>) ⁴⁸⁻⁵⁰ .	25	8 sem.	Reduce la hinchazón en SII-D.
<i>L. acidophilus</i> CUL60, <i>L. acidophilus</i> CUL21, <i>B. lactis</i> CUL34, <i>B. bifidum</i> CUL20 ⁵¹ .	48	4 sem.	Reduce flatulencia y mejora tránsito colónico.
	59	6 sem.	Mejora síntomas y calidad de vida (niños).
<i>L. acidophilus</i> CUL60, <i>L. acidophilus</i> CUL21, <i>B. lactis</i> CUL34, <i>B. bifidum</i> CUL20 ⁵¹ .	52	8 sem.	Mejora el índice sintomático.

Tot i els resultats obtinguts, existeix una heterogeneïtat clínica i estadística entre els diferents estudis realitzats, amb limitacions com la duració de l'estudi, la mida de població, la dosi i el tipus de probiòtic utilitzat, així com la variació en la definició dels símptomes. A més, falta conèixer l'eficàcia a llarg termini. Amb tot això, és evident la necessitat de realitzar estudis clínics de major duració i rigor metodològic que demostrin el gran potencial d'aquestes i altres soques probiòtiques.

⁵ Recuperat de Nutr Hosp. 2015;31(Supl. 1):83-88. Síndrome de Intestino Irritable; papel de la microbiota y probiótico-terapia

⁶ Recuperat de Nutr Hosp. 2015;31(Supl. 1):83-88. Síndrome de Intestino Irritable; papel de la microbiota y probiótico-terapia

4.6.6. Malaltia inflamatòria intestinal

Es refereix a una sèrie de problemes que afecten predominantment l'intestí i que es caracteritzen per produir una inflamació crònica, la qual no s'acostuma a curar. Agrupa varies malalties com la malaltia de Crohn i la colitis ulcerosa.

- a. Colitis ulcerosa: hi ha evidències que mostren com la mescla VSL#3 és útil en la prevenció i manteniment de la remissió en pacients amb colitis ulcerosa (Miele, 2009). Altres formulacions amb *Lactobacillus GG* i *E. coli* Nissle 1917 semblen tenir una eficàcia similar a la de la mesalazina, un fàrmac de la família dels salicilats amb propietats antiinflamatòries (WGO, 2011). Així doncs, aquests 2 probiòtics són bones opcions com a tractament de pacients amb al·lèrgia o intolerància als salicilats o com a tractament coadjuvant al tractament convencional amb l'objectiu de perllongar la duració de la reemissió.
- b. Malaltia de Crohn: els estudis realitzats fins a l'actualitat mostren resultats molt dispers. Per aquest motiu, no es recomana l'ús de probiòtics en el tractament d'aquesta malaltia.

4.6.7. Sobre desenvolupament bacterià

El sobrecreixement bacterià intestinal és una complicació present en patologies com la de l'intestí curt i el síndrome postenteritis. S'ha demostrat en nens com els probiòtics són eficaços en aquest cas ja que suprimeixen els bacteris patògens, indueixen una microbiota anaeròbica, disminueixen la inflamació i milloren l'estat nutricional. Els probiòtics utilitzats amb èxit van ser *Lactobacillus GG* i *Lactobacillus plantarum* 299V en nens els quals no havien respost al tractament antibiòtic (Quigley, 2006).

4.6.8. Estrenyiment

Es defineix com el fet de tenir menys de 3 deposicions setmanals. S'associa freqüentment amb femtes dures o difícils d'evacuar, dolor abdominal i dolor a l'evacuar. S'ha comprovat com l'ús de probiòtics pot tenir un efecte positiu en el tractament de l'estrenyiment, tot i que poc important degut a les poques deposicions setmanals.

Hi ha 2 estudis que avaluen l'eficàcia dels probiòtics com a tractament de l'estrenyiment en nens. Guerra et al, va fer un seguiment de 5 setmanes a 59 nens d'entre 5 i 15 anys amb estrenyiment funcional. Tant els nens que havien pres iogurt no suplementat com els que

havien pres iogurt suplementat amb probiòtics (10^9 ufc/mL de *Bifidobacterium longum*) van presentar una millora en la freqüència de defecació i dolor abdominal. Tot i això, els del iogurt suplementat amb probiòtics van presentar una millora addicional.

Tabbers et al va realitzar un estudi a 25 nens d'entre 3 i 16 anys diagnosticats de restrenyiment i els hi va subministrar de 10^8 a 10^9 ufc/mL de *Bifidobacterium breve* durant 4 setmanes. Els resultats van demostrar com aquest probiòtic és efectiu en incrementar la freqüència de les deposicions, a més d'una millora en la consistència de les femtes, una disminució del dolor abdominal i una disminució dels episodis d'incontinència fecal.

Tot i els bons resultats dels estudis, els autors suggereixen la realització d'assajos clínics controlats amb placebo per tal de confirmar aquest descobriment.

4.6.9. Intolerància a la lactosa

La lactosa és un disacàrid present a la llet de tots els mamífers i a més, es pot trobar en la composició de nombrosos aliments preparats. És l'anomenat sucre de la llet. Les persones intolerants a la lactosa tenen un dèficit de lactasa a l'intestí prim, l'enzim encarregat de trencar la lactosa en els seus dos sucres simples: glucosa i galactosa. Com a conseqüència, la lactosa no digerida passa a l'intestí gros on és descomposta per la flora bacteriana propia de la zona, tot produint els següents compostos: hidrògen, anhídric carbònic, metà i àcids grassos de cadena curta. Aquestes substàncies de rebuig són les responsables dels símptomes típics d'aquesta patologia: dolors i inflor abdominal, diarrea, nàusees, gasos, etc.

Al voltant del 70% de la població mundial presenta problemes d'intolerància a la lactosa. En general, les persones que no toleren la llet, si toleren el iogurt. Això se sap ja que el iogurt conté probiòtics, principalment *Lactobacillus* i *Bifidobacterium*, els quals converteixen la lactosa en àcids orgànics com el làctic i l'acètic. Espècies com *Lactobacillus acidophilus* i *Lactobacillus bulgaricus* poden produir l'enzim lactasa, facilitant així la digestió de la lactosa en trams de l'intestí prim. Així doncs, l'ús de probiòtics en persones amb intolerància a la lactosa disminueix els símptomes d'inflamació, possiblement com a conseqüència de la presència de lactasa microbial present als bacteris àcid làctics, millorant en definitiva la digestió de la lactosa (De Vrese, 2001).

Tot i les afirmacions dels efectes positius d'alguns probiòtics en el tractament d'aquesta patologia, altres revisions conclouen que la suplementació amb probiòtics no alleuja els

síntomes ni signes d'intolerància a la lactosa en adults, exceptuant el control dels gasos, suggerint així que poden ser efectius per aquest símptoma (Agency for Healthcare Research and Quality, 2010).

Com a conclusió, no hi ha suficients evidències per afirmar l'eficàcia d'algunes soques en el tractament d'aquesta patologia.

4.6.10. Intolerància al gluten (celiaquia)

La celiàquia es tracta de la intolerància permanent al gluten, present en cereals com el blat, l'ordi, la civada o el sègol. La malaltia es caracteritza per una reacció inflamatòria, de base immunològica, de la mucosa de l'intestí prim, la qual dificulta l'absorció de macro i micronutrients. La microbiota intestinal dels celíacs està constituïda per una major proporció de bacteris proinflamatoris i un nombre menor de bacteris simbiòtics. Entre els bacteris beneficiosos es troben alguns dels probiòtics, els quals són capaços de disminuir la toxicitat del gluten i la resposta inflamatòria desencadenada. Els probiòtics més estudiats pel tractament de la celiàquia són: *Bifidobacterium lactis*, *Bifidobacterium longum*, *Lactobacilli*, *Propionibacterium* i *F. meningosepticum*. S'ha observat que *B. longum* 7347 redueix *in vitro* la toxicitat i el potencial efecte immunològic de les gliadines (proteïnes del gluten) sobre cèl·lules de l'epiteli intestinal (Sánchez, 2010).

Tot i els estudis realitzats, actualment l'únic tractament d'aquesta malaltia és una dieta sense gluten degut a la falta d'investigacions que evidenciïn els efectes beneficiosos de determinades soques probiòtiques.

4.6.11. Obesitat

El desenvolupament de l'obesitat en una persona està determinat per una complexa interacció entre factors genètics, ambientals, culturals, socials i psicològics, junt amb el cost energètic, el qual està altament influenciat pel nivell d'activitat física de l'individu. Recentment s'ha trobat que la composició de la microbiota d'animals i éssers humans obesos té alteracions en comparació amb els seus homòlegs primis. Les persones poc actives i obeses acostumen a presentar menor diversitat microbiana, la qual s'acompanya d'una major adipositat, resistència a la insulina i un fenotip inflamatori més pronunciat en comparació amb aquells individus que presenten una elevada diversitat microbiana. Per consegüent, la microbiota intestinal s'ha afegit com a nou factor participant en l'obesitat.

A partir d'aquesta informació, el subministrament de probiòtics es considera una opció pel restabliment dels canvis en la microbiota intestinal associats a l'obesitat. D'aquesta manera, s'ha observat que el subministrament de llet fermentada durant 12 setmanes de *Lactobacillus gasseri* SBT2055 redueix l'adipositat abdominal i el pes corporal en adults amb sobrepès i tendència a l'obesitat (Kadooka, 2010). L'administració perinatal de *Lactobacillus rhamnosus* GG a embarassades s'ha associat amb un descens en el guany de pes excessiu en els nens durant els primers quatre anys de vida (Luoto, 2010). Per altra banda, el subministrament de *Lactobacillus salivarius* Ls-33 durant tres mesos a adolescents obesos no ha donat lloc a canvis en el pes corporal ni en biomarcadors d'inflamació o del síndrome metabòlic (Gobel, 2012).

En relació al possible ús del gènere *Bifidobacterium*, no s'ha trobat associacions positives amb l'obesitat. Tot i això, s'especula que *Bifidobacterium breve* podria controlar l'adipositat degut a la seva capacitat per modificar la composició lipídica corporal (Wall, 2009). El subministrament de *B. breve* a rates alimentades amb una dieta rica en grassa donava lloc a la supressió de l'augment de pes i la reducció de grassa (Kondo, 2010). Per últim, no s'han documentat estudis en individus obesos amb bifidobacteris, tot i que s'ha descrit que el consum combinat de *L. rhamnosus* LGG i *Bifidobacterium lactis* Bb12 millora de manera significativa la sensibilitat a la insulina en dones embarassades (Laitinen, 2009) i redueix el risc de desenvolupar adipositat abdominal després del part (Ilmonen, 2011).

5. CONCLUSIONS

A partir dels resultats dels diferents estudis analitzats al llarg d'aquest treball es pot concloure que:

1. Existeix evidència científica sobre els beneficis de determinats probiòtics en el tractament de trastorns de l'aparell digestiu com: diarrea aguda, diarrea associada a antibiòtics, diarrea associada a *Clostridium difficile*, infecció per *Helicobacter pylori*, síndrome de l'intestí irritable, colitis ulcerosa, sobre desenvolupament bacterià, estrenyiment i obesitat.
2. Els probiòtics no exerceixen cap efecte beneficiós en malalties com: la malaltia de Crohn, intolerància a la lactosa i intolerància al gluten.
3. En molts casos, els probiòtics només aconsegueixen millorar la simptomatologia de la malaltia.
4. Tot i haver-se multiplicat de manera exponencial el número de publicacions científiques sobre les diferents aplicacions dels probiòtics en els últims anys, és evident la necessitat de realitzar-ne més. La investigació sobre els seus beneficis s'ha de reforçar mitjançant la realització d'assajos clínics ben documentats i controlats (correcte disseny d'hipòtesis, selecció de poblacions d'estudi apropiades, soques i dosis correctament definides, etc).
5. Falten dades sobre l'eficàcia del consum de probiòtics a llarg termini.
6. Els efectes beneficiosos d'una soca són atribuïbles al tractament de la malaltia estudiada, i no a qualsevol malaltia gastrointestinal. A més, els efectes beneficiosos d'una soca són específics d'aquesta, i no a microorganismes de la mateixa espècie.
7. Els beneficis dels probiòtics desapareixen poc després de la finalització del tractament. Els microorganismes probiòtics no són colonitzadors del tracte intestinal a llarg termini.
8. En general, el tractament amb probiòtics s'ha d'utilitzar com a suplement, més que no pas com a substitut d'altres medicaments. En cap cas s'ha de deixar de banda un tractament mèdic pel simple fet de prendre probiòtics.
9. Els probiòtics podrien tenir un pes important en el desenvolupament de noves teràpies clíniques o com a coadjuvants de teràpies ja existents.

6. BIBLIOGRAFIA

Álvarez-Calatayud, G., Pérez-Moreno, J., Tolín, M. i Sánchez, C. Aplicaciones clínicas del empleo de probióticos en pediatría. Rev. Nutr. Hosp. [internet]. 2013. Vol. 28(3). Disponible a http://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S0212-16112013000300003&script=sci_arttext

Amores, R., Calvo, A., Maestre, J. R. i Martínez Hernández, D. Probióticos. Rev. Española de Quimioterapia [internet]. 2004. Vol. 17 (2): 131-139. Disponible a <http://www.seq.es/seq/0214-3429/17/2/131.pdf>

Del Coco, V. F. Los microorganismos desde una perspectiva de los beneficios para la salud. Rev. Argentina de Microbiología [internet]. 2015. Vol. 47(3): 171-173. Disponible a <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0325754115000917>

FAO/OMS. Probióticos en los alimentos. Propiedades saludables y nutricionales y directrices para la evaluación [internet]. Roma: Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación, 2006. Disponible a <ftp://ftp.fao.org/docrep/fao/009/a0512s/a0512s00.pdf>

Gimeno Creus, E. Alimentos prebióticos y probióticos. La polémica científica sobre sus beneficios. Rev. Offarm [internet]. 2004. Vol. 23(5). Disponible a http://apps.elsevier.es/watermark/ctl_servlet? f=10&pident_articulo=13061800&pident_usuario=0&pident_revista=4&fichero=4v23n05a13061800pdf001.pdf&ty=136&accion=L&origen=doymafarma&web=www.doymafarma.com&lan=es

Guarner, F. et al. Probióticos y prebióticos [internet]. Milwaukee: World Gastroenterology Organisation, 2011. Disponible a <http://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/probiotics-spanish-2011.pdf>

Guarner, F., Requena, T. i Marcos, A. Declaraciones consensuadas del Workshop: Probióticos y Salud: Evidencia Científica. Rev. Nutr. Hosp. [internet]. 2010. Vol. 25(5): 700-704. Disponible a <http://www.sepy.es/pdf/Documento-de-Consenso-sobre-Probioticos.pdf>

ELS PROBIÒTICS I ELS SEUS EFECTES BENEFICIOSOS EN LA SALUT HUMANA

Marina González Sánchez

Henufood. Salud desde la alimentación [internet]. España: Centro para el Desarrollo Tecnológico Industrial, 2013. Salud digestiva. Disponible a <http://www.henufood.com/nutricion-salud/mejora-tu-salud/salud-digestiva/>

Manzano, C., Estupiñán, D. i Poveda, E. Efectos clínicos de los probióticos: qué dice la evidencia. Rev. Chilena de Nutrición [internet]. 2012. Vol. 39(1): 98-110. Disponible a http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-75182012000100010

Martínez Álvarez, J. R. et al. Nuevos alimentos para nuevas necesidades [internet]. Madrid: Servicio de Promoción de la Salud. Instituto de Salud Pública, 2003. Disponible a http://www.nutricion.org/publicaciones/pdf/nuevos_alimentos.pdf

Marzal Alfaro, M. B., Manrique-Rodríguez, S. i Fernández-Llamazares, C. M. Empleo clínico de los probióticos y aspectos prácticos de su empleo. Rev. Nutr. Hosp. [internet]. 2013. Vol. 28(Supl. 1). Disponible a http://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S0212-16112013000700018&script=sci_arttext&lng=enandothers

Ortiz-Lucas, M., Tobias, A., Saz, P. i Sebastián, J. J. Probióticos para el tratamiento específico del dolor en el síndrome del intestino irritable: una revisión. Rev. Colombiana de Gastroenterología [internet]. 2014. Vol. 29(2). Disponible a <http://www.scielo.org.co/pdf/rcg/v29n2/v29n2a09.pdf>

Parra Huertas, R. A. Yogur en la salud humana. Rev. Lassaista de Investigación [internet]. 2012. Vol. 9(2): 162-177. Disponible a <http://www.scielo.org.co/pdf/rlsi/v9n2/v9n2a17.pdf>

Pérez, C. Probióticos en la diarrea aguda y asociada al uso de antibióticos en pediatría. Rev. Nutr. Hosp. [internet]. 2015. Vol. 31(Supl. 1): 64-67. Disponible a <http://www.aulamedica.es/gdcr/index.php/nh/article/view/8709>

Prados-Bo, A., Gómez-Martínez, S., Nova, E. i Marcos, A. El papel de los probióticos en el manejo de la obesidad. Rev. Nutr. Hosp. [internet]. 2015. Vol. 31(Supl. 1): 10-18. Disponible a http://www.aulamedica.es/gdcr/index.php/nh/article/view/8702/pdf_7814

ELS PROBIÒTICS I ELS SEUS EFECTES BENEFICIOSOS EN LA SALUT HUMANA

Marina González Sánchez

Ramírez Ramírez, J. C. et al. Bacterias lácticas: Importancia en alimentos y sus efectos en la salud. Rev. Fuente [internet]. 2011. Vol. 2(7). Disponible a <http://fuente.uan.edu.mx/publicaciones/03-07/1.pdf>

Requena, T., Barroso, E., García-Cayuela, T., Bustos, I., Martínez-Cuesta, M. C. i Peláez, C. Papel de la microbiota intestinal en la obesidad humana . Empleo de prebióticos y probióticos. Rev. Alimentación, Nutrición y Salud [internet]. 2013. Vol. 20(2). Disponible a <http://digital.csic.es/bitstream/10261/100212/1/microbiota%20intestinal%20en%20la%20obesidad.pdf>

Rodríguez, J. M. Probióticos: del laboratorio al consumidor. Rev. Nutr. Hosp. [internet]. 2015. Vol. 31(Supl. 1): 33-47. Disponible a <http://www.aulamedica.es/nh/pdf/8705.pdf>

Romero, M. i Menchén, L. Probióticos: nuevas líneas de investigación y aplicaciones terapéuticas en patología digestiva. Rev. Nutr. Hosp. [internet]. 2013. Vol. 28(Supl. 1). Disponible a http://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S0212-16112013000700011&script=sci_arttext

Sanz, Y., Collado, M. C. i Dalmau, J. Probióticos: Criterios de calidad y orientaciones para el consumo. Rev. Acta Pediátrica Española [internet]. 2003. Vol. 61 (9). Disponible a <http://www.inocua.org/site/Archivos/investigaciones/PROBIOTICO.pdf>

Suárez, J. E. Microbiota autóctona, probióticos y prebióticos. Rev. Nutr. Hosp. [internet]. 2013. Vol. 28(Supl. 1). Disponible a http://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S0212-16112013000700009&script=sci_arttext&tlng=em

Velasco-Benítez, C. A. i Caro-Hernández, P. A. Estreñimiento funcional en niños: puesta al día. Rev. Colombiana Salud Libre [internet]. 2014. Vol. 9(1): 34-40. Disponible a <http://revistasojs.unilibrecali.edu.co/index.php/rcslibre/article/view/15>

Villanueva Flores, R. Probióticos: una alternativa para la industria de alimentos. Rev. Ingeniería Industrial [internet]. 2015. Vol. 33: 265-275. Disponible a http://revistas.ulima.edu.pe/index.php/Ingenieria_industrial/article/viewFile/545/513

ELS PROBIÒTICS I ELS SEUS EFECTES BENEFICIOSOS EN LA SALUT HUMANA

Marina González Sánchez

Wiley, J. & SONS. Probióticos para la prevención de la diarrea asociada al *Clostridium difficile* en adultos y niños. Rev. Médica Clínica Las Condes [internet]. 2014. Vol. 25(3): 591-592. Disponible a http://ac.els-cdn.com/S0716864014700756/1-s2.0-S0716864014700756-main.pdf?_tid=034f1db4-3190-11e6-be0f-0000aacb362&acdnat=1465840708_e079f1accefb92e660d7d5d39d2fcae9