

---

# Papel de los probióticos en la remisión de la sintomatología de los pacientes con Enfermedad Inflamatoria Intestinal.

- Modalidad REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA -

---

*Trabajo Final de Máster Nutrición y Salud*

---

Autor: Javier Luis Zamora Landa

Directora: Lidia Herrera Arias

Co-directora: Marta Massip Salcedo

---

07/07/2018



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

# Índice

Resumen.....	1
Palabras clave: .....	1
1. Introducción.....	3
1.1 Microbiota intestinal.....	3
1.2 Enfermedad Inflamatoria Intestinal. ....	4
1.3 Probióticos. ....	5
2. Objetivos.....	6
3. Metodología .....	6
3.1 Bases de datos utilizadas para la identificación de estudios.....	6
3.2 Estrategia de búsqueda y palabras claves utilizadas .....	7
3.3 Criterios de selección de estudios (inclusión y exclusión) .....	7
3.4 Sistema de lectura crítica utilizado.....	7
4. Resultados .....	8
4.1 Sintomatología común y tratamiento convencional para la remisión de la EII.....	8
4.2 Papel de la microbiota intestinal en la patogénesis de la EII.....	10
4.2.1 Composición de la microbiota Intestinal en el adulto sano.....	10
4.2.2 Funciones de la microbiota intestinal .....	12
4.2.3 Disbiosis y EII.....	17
4.3 Papel de los Probióticos en la remisión de la sintomatología de los pacientes con EII.....	20
4.3.1 Definición de probiótico y cepas más empleadas. ....	20
4.3.2 Mecanismos de acción de los probióticos.....	22
4.3.3 Uso de probióticos en la remisión sintomatológica de pacientes con EII.....	24
5. Discusión .....	28
6. Aplicabilidad y nuevas líneas de investigación .....	30
7. Conclusiones .....	31
8. Bibliografía .....	32

## Resumen

**Introducción:** La enfermedad de Crohn (EC) y la colitis ulcerosa (CU) son enfermedades inflamatorias del tubo digestivo que conjuntamente abarcan un espectro patológico denominado enfermedad inflamatoria intestinal (EII). Se caracterizan por ser enfermedades inmunomediadas, inflamatorias y crónicas, que evolucionan en brotes y periodos de remisión. Su etiología aún no está clara, pero la hipótesis más aceptada estima que abarca una interacción entre la susceptibilidad genética del huésped, una respuesta inmune alterada y los microorganismos entéricos residentes (microbiota intestinal). Este avance en el conocimiento de la patogenia de la EII ha impulsado numerosas investigaciones sobre la posible modulación de la microbiota intestinal mediante el uso de probióticos en el tratamiento de estas patologías.

**Objetivos:** El objetivo principal de este trabajo es realizar una revisión sobre diferentes estudios que relacionan el uso de probióticos y la posible remisión de la sintomatología de pacientes con EII.

**Metodología:** Se realizó una revisión de la literatura en la base de datos PubMed. Los filtros aplicados a dicha búsqueda incluyeron: tipo de artículo (revisión), fecha de publicación (últimos 5 años, desde el 21/05/2013 hasta el 19/05/2018), idioma (inglés y español), texto disponible (resumen) y especies (humanos).

**Resultados y conclusiones:** Podemos afirmar que existe evidencia que apoya que el uso de las cepas probióticas *VSL #3* y *Escherichia coli Nissle 1917 (EcN)* para la inducción y el mantenimiento de la remisión de la CU. En contraposición, los probióticos investigados hasta ahora no confieren beneficio en la inducción de la remisión clínica en pacientes con EC.

## Palabras clave:

Enfermedades Inflamatorias del Intestino, probióticos, Colitis Ulcerosa, Enfermedad de Crohn, microbiota del intestino.

## Abstract

**Introduction:** Crohn's disease (CD) and ulcerative colitis (UC) are inflammatory diseases of the digestive tract that together involve a pathological spectrum called inflammatory bowel disease (IBD). They are characterized by being immune-mediated, inflammatory and chronic diseases, which evolve in outbreaks and periods of remission. Its etiology is not yet clear, but the most accepted hypothesis estimates that it includes an interaction between the genetic susceptibility of the host, an altered immune response and the resident enteric microorganisms (intestinal microbiota). This advance in the knowledge of the pathogenesis of IBD has boost numerous investigations on the possible modulation of intestinal microbiota through the use of probiotics in the treatment of these pathologies.

**Objectives:** The main objective of this work is to conduct a review of different studies that relate the use of probiotics and the possible remission of the symptoms of patients with IBD.

**Methodology:** A review of the literature was made in the PubMed database. The filters applied to this search included: type of article (revision), publication date (last 5 years, from 05/21/2013 to 05/19/2018), language (English and Spanish), text available (summary) and species (human).

**Results and conclusions:** We can affirm that there is evidence that supports the use of the probiotic strains *VSL #3* and *Escherichia coli Nissle 1917 (EcN)* for the induction and maintenance of remission in UC. In contrast, the probiotics investigated so far do not confer any benefit in the induction of clinical remission in patients with CD.

## Keywords:

Inflammatory Bowel Diseases, probiotics, Colitis Ulcerative, Crohn Disease, Gastrointestinal Microbiome.

## 1. Introducción

### 1.1 Microbiota intestinal.

El tracto gastrointestinal (TGI) humano es un órgano complejo cuya función principal consiste en extraer y asimilar los nutrientes contenidos en los alimentos, así como proteger de amenazas biológicas y no biológicas provenientes del exterior (1). Hay aproximadamente 10 veces más microorganismos en el TGI de los seres humanos (aproximadamente 100 billones) que células somáticas. El número, el tipo y la función de los microorganismos varían a lo largo del tubo digestivo (2).

El ecosistema bacteriano del intestino abarca tanto especies “comensales” (residentes) como bacterias introducidas de forma pasajera que coexisten en un estado de simbiosis y equilibrio complejo. El intestino grueso del ser humano alberga el mayor número de bacterias del TGI con más 1000 especies bacterianas distintas conocidas, así como un ecosistema microbiano diverso y dinámico, que resulta esencial para el funcionamiento del intestino. Este complejo conjunto de microorganismos comensales en el intestino se conoce normalmente como “microbiota intestinal” (1,3).

La microbiota intestinal inicia su colonización inmediatamente después del nacimiento y permanece relativamente estable durante toda la vida, colaborando en la homeostasis. Esta microbiota autóctona varía más entre individuos que dentro de un mismo sujeto a lo largo del tiempo y puede verse afectada por diversos factores como la edad, la alimentación, el consumo de antibióticos, la contaminación ambiental o el estrés. Generalmente los microorganismos que integran este ecosistema son anaerobios obligados (90-95%) y anaerobios facultativos (5-10%). Los anaerobios obligados incluyen *Bifidobacterium*, *Clostridium*, *Eubacterium*, *Fusobacterium*, *Peptococcus*, *Peptostreptococcus* y *Bacteriodes*, mientras que los anaerobios facultativos incluyen *Lactobacillus*, *E. coli*, *Klebsiella*, *Streptococcus*, *Staphylococcus* y *Bacillus* (4).

El desarrollo sano del intestino es fundamental por diferentes motivos. El intestino posee diversas e importantes funciones endocrinas e inmunológicas además de las ya conocidas de digestión, metabolismo y absorción de nutrientes. El revestimiento epitelial del intestino, junto con una capa protectora de mucosidad que recubre la luz intestinal, se conoce de manera conjunta como la “barrera intestinal”. La barrera intestinal tiene un

papel fundamental en la homeostasis: es una estructura funcional compleja que proporciona protección a través de un sistema inmunitario dinámico, ejerce funciones metabólicas y permite la comunicación entre la microbiota intestinal y el cerebro mediante las vías de señalización del sistema inmunitario, endocrino y del sistema nervioso entérico. Esta comunicación es conocida como “eje cerebro-intestino” (5).

En consecuencia, modificaciones cuantitativas y cualitativas de la microbiota intestinal son capaces de estimular cambios en la activación del sistema inmune que pueden conducir a la aparición de diversas enfermedades gastrointestinales o extraintestinales como la Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII) (6).

## 1.2 Enfermedad Inflamatoria Intestinal.

La EII es un término que engloba un conjunto de enfermedades que tienen una característica común, y es que todas cursan con inflamación crónica del tubo digestivo en diferentes localizaciones debido a una agresión inmunológica. Las dos principales patologías que se engloban en este grupo son la colitis ulcerosa (CU) y la enfermedad de Crohn (EC). Ambas son de etiología desconocida e intercalan brotes de actividad con periodos de remisión (6,7).

En la CU (o rectocolitis hemorrágica) el proceso inflamatorio afecta exclusivamente al colon. La inflamación está confinada en la mucosa y submucosa, se inicia en el recto y, de forma continua y simétrica, se extiende proximalmente a otros segmentos del colon. Los principales síntomas de esta patología, de evolución clínica imprevisible, marcada con períodos de exacerbaciones y de reemisiones, son diarrea hemorrágica y dolor abdominal (7) . En la EC, cualquier parte del tubo digestivo puede estar afectada, desde la boca hasta el ano, de forma focal, segmentaria, y discontinua, si bien las localizaciones más habituales son el íleon terminal y diversos segmentos del colon. En esta enfermedad, el proceso inflamatorio puede abarcar todo el espesor de la pared del tubo digestivo, desde la mucosa a la serosa (transmural), con la consiguiente aparición de fisuras, fístulas o abscesos (8,9).

La patogenia de la EII abarca una interacción entre la susceptibilidad genéticamente determinada del huésped, una respuesta inmune alterada y los microorganismos entéricos residentes (“flora bacteriana” o microbiota intestinal). Así pues, se ha

establecido el papel deletéreo de algunos microorganismos intestinales en modelos experimentales, lo cual se sospecha también de forma importante en humanos. Por otro lado, otros microorganismos parecen ser protectores y pueden producir moléculas con interés terapéutico potencial (10,11).

### 1.3 Probióticos.

El avance en el conocimiento de la patogénesis de la EII ha impulsado el desarrollo de numerosas investigaciones sobre la posible remisión de la sintomatología de estos pacientes mediante el uso de probióticos. El grupo de trabajo de la OMS (Organización Mundial de la Salud) y la FAO (Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura) definió los probióticos como " microorganismos vivos que, cuando se administran en cantidades apropiadas, confieren al huésped un beneficio para la salud" (12). El beneficio derivado de la utilización de probióticos en pacientes con EII está basado en su efecto sobre varios de los aspectos mencionados de la patogenia de la enfermedad: la modulación de la respuesta inmune mucosa, la modulación de la flora comensal entérica, y la regulación de la función de barrera epitelial (13,14).

Para la selección de probióticos se buscan cepas no patogénicas con alta capacidad de supervivencia en el TGI (resistencia al pH ácido, sales biliares y enzimas pancreáticos) y con potencial colonizador, también es deseable que produzcan compuestos antibacterianos y que compitan con otras bacterias (patógenas) por receptores de la superficie de la mucosa. Actualmente, además, se consideran criterios de seguridad (no patogenicidad y ausencia de resistencias a antibióticos) y otros efectos como la estimulación del sistema inmune o el efecto antiinflamatorio (14).

La mayoría de los probióticos comerciales son bacterias del ácido láctico (es decir, *Lactobacillus*, *Enterococcus*, *Streptococcus* y *Bifidobacterium spp.*), porque producen ácidos orgánicos de cadena corta (AGCC), como ácido acético, láctico, butírico o propiónico que, por un lado, limitan el crecimiento de bacterias Gram-negativas y potencialmente patógenas, y por otro estimulan el crecimiento y regeneración de las células epiteliales intestinales (12, 13).

Así pues, con esta revisión bibliográfica pretendo sintetizar la literatura científica actual referente al papel de los probióticos en la remisión de la sintomatología de los pacientes con EII.

## 2. Objetivos

El **objetivo principal** de este trabajo es realizar una revisión sobre diferentes estudios que relacionan el uso de probióticos y la posible remisión de la sintomatología de pacientes con EII.

Como **objetivos secundarios**, con el fin de establecer una revisión clara y específica sobre el tema en cuestión, planteo:

- Explorar la sintomatología común de estas patologías y cuál es su tratamiento convencional.
- Comprender el papel de la microbiota intestinal en la patogénesis de la EII así como las características de la microbiota intestinal en los pacientes con EII.
- Conocer la interacción probióticos-microbiota en la EII.
- Determinar las cepas más empleadas para el tratamiento de la EII así como las dosis necesarias para remitir los síntomas asociados.

## 3. Metodología

### 3.1 Bases de datos utilizadas para la identificación de estudios

Se realizó una revisión bibliográfica de artículos científicos consultando la base de datos PubMed. Se utilizó esta base de datos debido a que es de acceso libre y está especializada en ciencias de la salud. Además permite ejecutar búsquedas complejas mediante las funciones de búsqueda por campos, con términos MeSH o con límites.



### 3.2 Estrategia de búsqueda y palabras claves utilizadas

Las palabras clave utilizadas fueron: Probiotics, Inflammatory Bowel Diseases, Ulcerative Colitis y Crohn Disease. Se enfocó dicha búsqueda con la ayuda de operadores booleanos tal y como se muestra a continuación:

"Probiotics" [MeSH] AND ("Inflammatory Bowel Diseases" [MeSH] OR "Ulcerative Colitis" [MeSH] OR "Crohn Disease" [MeSH])

Los filtros aplicados a dicha búsqueda incluyeron: tipo de artículo (revisión), fecha de publicación (últimos 5 años, desde el 21/05/2013 hasta el 19/05/2018), idioma (inglés y español), texto disponible (resumen), especies (humanos). Los detalles de búsqueda fueron, por tanto, los siguientes:

"probiotics"[MeSH Terms] AND ("inflammatory bowel diseases"[MeSH Terms] OR "colitis, ulcerative"[MeSH Terms] OR "crohn disease"[MeSH Terms]) AND (Review [ptyp] AND hasabstract[text] AND "2013/05/21"[PDat]: "2018/05/19"[PDat] AND "humans"[MeSH Terms] AND (English[lang] OR Spanish[lang]))

### 3.3 Criterios de selección de estudios (inclusión y exclusión)

De los artículos encontrados, se seleccionaron aquellos que hacían referencia específicamente al uso de probióticos en sujetos adultos. Se excluyeron aquellos estudios centrados específicamente en niños y aquellos cuyo contenido no se centrara en la relación entre el uso de probióticos y la EII. Después de descartar los estudios considerados irrelevantes a partir del título y el resumen, se obtuvo la versión de texto completo de los artículos seleccionados y se recogió información sobre la patogénesis de la EII, la intervención/exposición y el resultado principal de cada estudio.

### 3.4 Sistema de lectura crítica utilizado

Se encontraron 117 artículos en la base de datos PubMed con los filtros anteriormente nombrados, de los cuales se seleccionaron 66 a partir del título y el resumen. Entre los

51 artículos descartados, los motivos de exclusión fueron los siguientes: 9 estaban centrados específicamente en niños, 21 estaban centrados en otras patologías (8 en la reservoritis, 3 en la diarrea, 5 en diferentes patologías autoinmunes, 1 en espondiloartritis, 1 en pacientes tras radioterapia pélvica, 1 en cáncer, 1 en síndrome del intestino irritable y 1 en enfermedades hepáticas), 21 no abordaban específicamente el uso de probióticos en el tratamiento de las patologías concernientes ni en el título ni en el resumen.

Tras realizar una lectura completa de los 66 artículos se excluyeron otros 21: 2 no se encontraban disponibles en texto completo, 7 se centraban en el uso de probióticos en la prevención y no abordaban tratamiento de estas patologías y los 12 restantes no aportaban información relevante sobre el uso de probióticos en la remisión de la sintomatología.

Para la gestión y organización de la bibliografía utilizada se utilizó el programa Mendeley.

## **4. Resultados**

### 4.1 Sintomatología común y tratamiento convencional para la remisión de la EII

La EII es un grupo heterogéneo de trastornos inmunitarios crónicos de etiología poco clara, que incluye principalmente la enfermedad de Crohn (EC) y la colitis ulcerosa (CU), la primera puede afectar a cualquier parte del TGI y la segunda se limita al intestino grueso. La hipótesis más aceptada sobre la patogénesis de la EII es que las interacciones complejas entre la genética, los factores ambientales y el sistema inmune del huésped, conducen a respuestas inmunes aberrantes e inflamación intestinal crónica (15).

La mayoría de las terapias convencionales para la EII apuntan a modular sistema inmune. Los compuestos de ácido 5-aminosalicílico (ASA), corticosteroides, azatioprina/6-mercaptopurina, metotrexato, ciclosporina y agentes anti-factor de necrosis tumoral (anti-TNF) se utilizan constantemente para tratar estas enfermedades. Varias y probablemente menos terapias caracterizadas, como aditivos o alternativos a

las terapias convencionales, en casos más leves, pretenden modular directamente o indirectamente la microbiota intestinal (16).

- Colitis ulcerosa

---

La CU (o rectocolitis hemorrágica) es una enfermedad inflamatoria crónica de la mucosa del colon que se inicia en el recto y se extiende de forma continua por todo o parte del colon. Los principales síntomas de esta patología, de evolución clínica imprevisible, con períodos de exacerbación y de remisión, son diarrea hemorrágica y dolor abdominal. La gravedad de la CU es variable de un paciente a otro, así como en el tiempo (8, 17). Su patogenia implica una interacción entre los factores genéticos, la respuesta inmune y el "órgano olvidado", la microbiota intestinal (17). Paradójicamente, el tabaco juega un papel protector. La gran cantidad de componentes presentes en el humo del cigarrillo dificulta la definición de los mecanismos por los cuales puede ser beneficioso, pero algunos estudios han demostrado que la nicotina tendría un efecto inmunomodulador mediado por la activación de receptores nicotínicos  $\alpha 7$  ( $\alpha 7$ -nAChR) en células inmunes, tales como macrófagos y células dendríticas (CD). Además, al monóxido de carbono (CO), uno de los componentes principales del humo de cigarro, también se le han atribuido propiedades antiinflamatorias (8).

Para el tratamiento de los episodios agudos y de mantenimiento de la remisión se utilizan derivados salicilatos, corticoides, tiopurinas y, más recientemente, bioterapias, como los anti-TNF y las antiintegrinas. Las complicaciones afectan sobre todo a las formas amplias (pancólicas) de la enfermedad y son principalmente el cáncer colorrectal y la colitis aguda grave. La mesalazina es el tratamiento de mantenimiento de base de la CU a dosis de 2,4 g/día por vía oral o por vía tópica en caso de proctitis. No obstante, el tratamiento de mantenimiento apropiado se debe seleccionar en función de la gravedad de la enfermedad, de su extensión, de los posibles fracasos anteriores, así como del tratamiento de inducción (8).

- Enfermedad de Crohn

---

La EC es una enfermedad inflamatoria intestinal crónica de etiología desconocida asociada a una respuesta inmunológica alterada que cursa con períodos de actividad y

remisión. Puede afectar a cualquier tramo del TGI, desde la boca hasta el ano, principalmente de forma transmural y parcheada. Los síntomas más frecuentes son el dolor abdominal y la diarrea, pudiendo afectar gravemente la calidad de vida de los pacientes. El aumento de su incidencia y prevalencia en nuestro medio ha condicionado un creciente impacto en la práctica clínica habitual así como un rápido desarrollo de técnicas diagnósticas y terapéuticas (9).

Clásicamente se ha llevado a cabo una escala progresiva de tratamiento en función de la respuesta a las diferentes líneas terapéuticas, conocido como step-up approach, con el objetivo de mantener la enfermedad en remisión clínica libre de glucocorticoides. Sin embargo, con esta estrategia terapéutica no se ha conseguido modificar el curso natural de la enfermedad, probablemente debido a que la ausencia de síntomas no se correlaciona completamente con la desaparición de las lesiones mucosas. Así pues, el objetivo terapéutico actual consiste en alcanzar la remisión tanto clínica como endoscópica (también denominada remisión profunda); esta sí relacionada con una mejor evolución de la enfermedad. Para ello se ha propuesto una nueva estrategia terapéutica que consiste en la utilización de tratamientos más agresivos desde el inicio de los síntomas con la posterior desescalada en función de la respuesta (conocida como top-down approach) en aquellos pacientes con factores de mal pronóstico, enfermedad agresiva o complicaciones (9).

## 4.2 Papel de la microbiota intestinal en la patogénesis de la EII

### **4.2.1 Composición de la microbiota Intestinal en el adulto sano.**

El TGI de los adultos está colonizado por aproximadamente 100 billones ( $10^{14}$ ) de microorganismos, es decir, 10 veces más que células somáticas (18). La microbiota intestinal de los adultos está compuesta por más de 1000 especies diferentes que pertenecen mayoritariamente a 4 filos: *Firmicutes* (64%), *Bacteroidetes* (23%), *Proteobacteria* (8%) y *Actinobacteria* (3%) (19). *Bacteroidetes* y *Firmicutes* son los filos más prevalentes: *Firmicutes* (bacterias Gram-positivas) está representado por los géneros *Ruminococcus*, *Clostridium* y *Lactobacillus*, muchas de estas cepas se usan como probióticos, mientras que *Bacteroidetes* (bacterias Gram-negativas) está representado principalmente por *Bacteroides*, *Prevotella* y *Xylanibacter*. Dentro del filo

*Actinobacteria* (Gram-positivas) cabe destacar la presencia del género *Bifidobacterium* -comúnmente usado como probiótico- y en el filo *Proteobacteria* (Gram-negativas), los géneros *Escherichia* y *Enterobacterium* (20,21).

La microbiota intestinal es un elemento adaptable y heredable que aporta gran diversidad metabólica, posee 150 veces más genes que el hombre, con una diversidad metabólica enorme. Durante los últimos años, dos grandes proyectos llevan a cabo la tarea de descifrar la estructura y funcionalidad de la microbiota humana, así como su relación con estados de enfermedad: el Proyecto MetaHIT (Metagenomics of the Human Intestinal Tract); financiado por la Unión Europea, y el Human Microbiome Project, subvencionado por el National Institute of Health de Estados Unidos (22).

Un importante avance en el conocimiento de la microbiota intestinal se produjo en el año 2011, al definirse los enterotipos en los sujetos adultos, entendiendo por tales las diferentes agrupaciones de la microbiota intestinal de acuerdo a estados de equilibrio. Según el Meta-HIT hay 3 enterotipos del microbioma humano intestinal, cada uno de los enterotipos se diferencia por la variación en cada uno de los tres géneros bacterianos predominantes: *Bacteroides* (enterotipo tipo 1); *Prevotella* (enterotipo tipo 2) y *Ruminococcus* (enterotipo tipo 3) (23, 2424).

La distribución de la microbiota intestinal varía según la localización en el TGI. Las condiciones que influyen en esta distribución incluyen la motilidad intestinal, el pH, el suministro y la composición de los nutrientes y las secreciones gastrointestinales, como el ácido, las enzimas y la mucosidad. Las especies predominantes en el intestino delgado proximal son aeróbicas y Gram-positivas. En el intestino delgado distal, las especies Gram-negativas comienzan a ser más numerosas que las bacterias Gram-positivas. Distalmente a la válvula ileocecal, las concentraciones bacterianas aumentan bruscamente, siendo la región más poblada del TGI el colon, donde la densidad bacteriana excede  $10^{11}$  células por gramo de contenido luminal, lo que equivale a 1-2 kg del peso corporal (25).

Aunque en un adulto sano las poblaciones bacterianas son básicamente estables, numerosos factores externos e internos pueden alterar dicha microbiota. Entre los factores externos destacan la carga microbiana del medio ambiente y los hábitos de alimentación del hospedador; y entre los factores internos, los anteriormente nombrados; el pH intestinal, la temperatura, las interacciones propias de la microbiota y

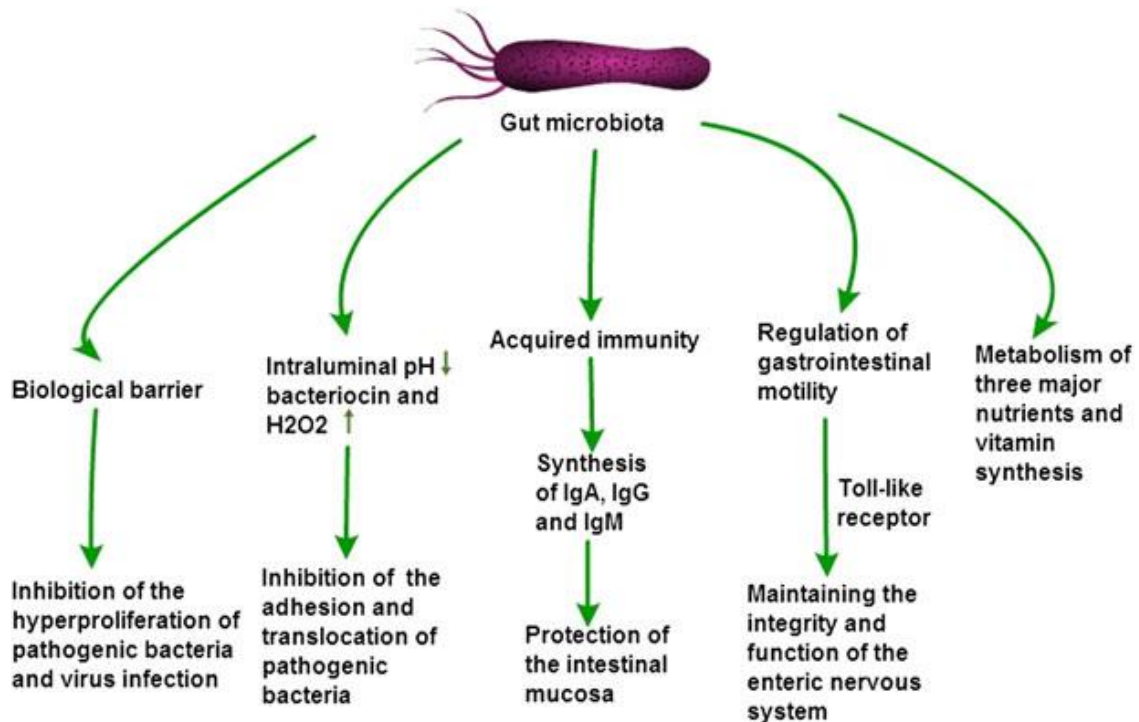
factores fisiológicos como el peristaltismo. Estudios recientes consideran también otros factores como el tratamiento farmacológico (principalmente la administración de antibióticos), la edad, el sexo, el estrés y la genética del individuo (16).

Aunque esta comunidad microbiana por lo general vive en armonía con su anfitrión, en ocasiones dicha relación armónica entre hospedador y hospedado se pierde. Este fenómeno de disbiosis puede definirse como un desequilibrio en el ecosistema microbiano caracterizado por cambios en la composición o función de los microorganismos. Es decir, algunas bacterias residentes pueden adquirir virulencia, pasando de ser simbioses a ser patobioses, y contribuir al desarrollo y progresión de diversas enfermedades como la EII (26).

#### 4.2.2 Funciones de la microbiota intestinal

La verdadera importancia de este ecosistema radica en su funcionalidad, ya que el metabolismo bacteriano es diez veces superior al humano y, a su vez, existen muchas rutas metabólicas con diferentes productos finales. Los últimos avances han permitido denominar al microbioma como el último órgano en ser descubierto, con importantes implicaciones para la salud humana (27).

Los estudios con colonización intestinal controlada han permitido identificar tres funciones primarias de la microbiota intestinal (**Figura 1**): **función de nutrición y metabolismo**, resultado de la actividad bioquímica de la microbiota, que incluye recuperación de energía en forma de AGCC, producción de vitaminas, metabolización de carcinógenos de la dieta y efectos favorables sobre la absorción de calcio y hierro en el colon, entre otras; **función de protección**, previniendo la invasión de agentes infecciosos o el sobrecrecimiento de especies residentes con potencial patógeno, y **función trófica** sobre la proliferación y diferenciación del epitelio intestinal (24; **Error! No se encuentra el origen de la referencia.**).



**Figura 1:** El papel de la microbiota intestinal en la regulación de la fisiología del huésped. Shen Z, Zhu C, Quan Y, Yuan W, Wu S, Yang Z, et al. Update on intestinal microbiota in Crohn's disease 2017: Mechanisms, clinical application, adverse reactions, and outlook. J Gastroenterol Hepatol [Internet]. 2017 [citado 19 de mayo de 2018]; 32(11):1804-12. Recuperado a partir de: <http://doi.wiley.com/10.1111/jgh.13861>

## ❖ **FUNCIÓN DE NUTRICIÓN Y METABOLISMO**

La diversidad de genes en la comunidad microbiana (microbioma) proporciona una gran variedad de enzimas y vías bioquímicas distintas de los recursos propios del anfitrión. La microbiota residente en el colon metaboliza los sustratos o residuos dietéticos no digeribles, el moco endógeno y los detritus celulares.

- Metabolismo de oligo y polisacáridos

La microbiota intestinal proporciona beneficios metabólicos al digerir hidratos de carbono complejos, fundamentalmente a nivel del ciego y colon derecho, que no son digeridos por las enzimas humanas. Los integrantes de la microbiota intestinal han

desarrollado un complejo sistema de enzimas que incluyen glucosidasas, carbohidrato esterasas, glicosiltransferasas y polisacaridasas que les permiten utilizarlos, favoreciendo así su supervivencia, a la vez que generan energía metabólica para los enterocitos. Pueden fermentar carbohidratos no digeribles tales como celulosa, almidón resistente y xilano, lo que resulta en la producción de productos finales como acetato, butirato y propionato. Entre estos AGCC, se ha demostrado que el butirato tiene un efecto positivo en la salud del hospedador actuando como combustible energético para el epitelio del colon. Se observa que el 70% de la energía necesaria para el epitelio colónico se deriva solo del butirato (28,29).

- Metabolismo de proteínas y aporte de aminoácidos

---

También se asocia con el metabolismo proteico, al sintetizar aminoácidos esenciales. Con la ayuda de técnicas trazadoras radiomarcadas se sabe que el 20% de los aminoácidos esenciales circulantes (lisina, treonina) son aportados por la microbiota intestinal en mamíferos no rumiantes, incluidos los seres humanos. El metabolismo anaeróbico de los péptidos y proteínas (putrefacción) se produce en segmentos más distales del colon, y también es fuente de AGCC, pero, al mismo tiempo, genera una serie de sustancias potencialmente tóxicas incluyendo amoníaco, aminas, fenoles, tioles e indoles (28,29).

- Metabolismo de lípidos

---

Otra contribución metabólica importante de la microbiota comensal asociada al intestino es solubilizar y absorber la grasa de la dieta a través de la síntesis de ácidos biliares. Los microorganismos comensales convierten los ácidos biliares primarios, a saber, los ácidos cólico y quenodesoxicólico en ácidos biliares secundarios, como los ácidos desoxicólico, litocólico y muricólico, que son sintetizados por el hígado de novo a través de reacciones de deshidratación. Ambos ácidos biliares primarios y secundarios antes mencionados se reabsorben posteriormente en el intestino delgado y vuelven a través de la circulación portal al hígado, donde se conjugan a glicina en humanos. Estos cambios covalentes amplían la eficacia de la reabsorción de ácidos biliares en etapas posteriores de digestión (28,29).



- Aporte de vitaminas y micronutrientes
- 

Los microorganismos residentes en el intestino pueden actuar como un proveedor de vitamina K y la mayoría de las vitaminas B (B<sub>12</sub>, biotina, ácido fólico y pantoténico). La síntesis de vitaminas se ha atribuido a diversos grupos de la flora intestinal (*Bifidobacterium*, *Bacteroides*, *Eubacterium* y *Fusobacterium*), y también a bacterias lácticas utilizadas en fermentaciones alimentarias (*Propionibacterium* y *Lactobacillus*) (28,29).

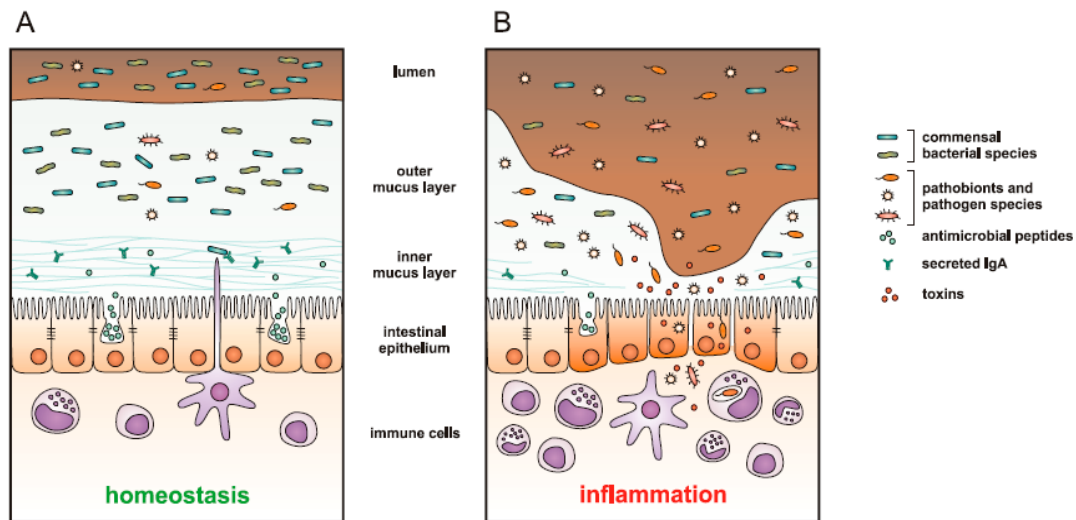
- Absorción de minerales
- 

Los AGCC favorecen la absorción de minerales (calcio, magnesio y hierro). Los efectos se producen como consecuencia de la reducción del pH luminal, que aumenta su solubilidad y favorece su absorción por difusión pasiva (vía paracelular). Posiblemente, la absorción de calcio también se favorece por la vía transcelular, ya que los AGCC estimulan la expresión de las proteínas de unión a calcio implicadas en su transporte (28,29).

### ❖ **FUNCIÓN DE PROTECCIÓN**

La microbiota intestinal protege al intestino contra la colonización por patógenos exógenos y endógenos mediante la competición directa por los nutrientes y la modulación del sistema inmune. En la superficie de la mucosa intestinal, tiene lugar una competición entre las diferentes especies bacterianas. La microbiota normal evita la colonización por patógenos al competir por los sitios de unión y los nutrientes esenciales. Normalmente, las bacterias adheridas a la capa mucosa tienen una relación más beneficiosa con el huésped que las lumbales y un descenso en las primeras puede inducir el crecimiento, adhesión e invasión de las bacterias patógenas. Esta es la razón por la que *Clostridium difficile* solo puede inducir colitis cuando el número de bacterias beneficiosas disminuye debido al tratamiento antibiótico (30,31). En la **Figura 2** se

representan las diferencias entre la microbiota intestinal en estado de eubiosis y en una persona con EII.



**Figura 2:** Representación esquemática de la mucosa intestinal saludable (A) y la mucosa intestinal de una persona afectada por EII (B). Matijašić M, Meštrović T, Perić M, Čipčić Paljetak H, Panek M, Vranešić Bender D, et al. Modulating Composition and Metabolic Activity of the Gut Microbiota in IBD Patients. *Int J Mol Sci* [Internet]. 19 de abril de 2016 [citado 19 de mayo de 2018]; 17(4):578. Recuperado a partir de: <http://www.mdpi.com/1422-0067/17/4/578>

Además, la microbiota intestinal es crucial para el desarrollo adecuado del sistema inmune. Las interacciones entre la microbiota y el sistema inmune del huésped son numerosas, complejas y bidireccionales. El sistema inmune debe aprender a tolerar la microbiota comensal y responder adecuadamente a los patógenos, y la microbiota es crucial en la educación del sistema inmune para que funcione correctamente. Uno de los componentes del sistema inmune más importante es la barrera de moco que separa la microbiota de las células epiteliales, formada a su vez por dos capas: una capa poco adherida en contacto con el lumen y otra firmemente adherida protegiendo las células epiteliales. La capa interior es impermeable a los microbios, previniendo la mayoría de los contactos con el huésped. Además se convierte constantemente en la capa exterior, que proporciona nutrientes y sitios de unión de bacterias (30,31).

La mucosa intestinal actúa como una barrera física, junto con las uniones estrechas entre las células epiteliales, para evitar el contacto entre las células del huésped y la

microbiota intestinal. Por otro lado, la microbiota intestinal estimula el desarrollo del sistema inmune adaptativo y del tejido linfático (Placas de Peyer), además regula la respuesta inmune innata y adaptativa, por ejemplo, a través de la vía de iniciación de la respuesta específica de las células T. La microbiota normal estimula la producción de anticuerpos de reacción cruzada (principalmente IgA) que se secretan en el lumen del intestino y que también impiden las infecciones bacterianas (30,31).

Además, ciertos productos microbianos pueden albergar un potencial regulador inmune directo, como el que se muestra con el polisacárido A producido por *Bacteroides fragilis* (un organismo ubicuo y mutualista en el intestino), que puede modular y corregir las deficiencias de células T y los desequilibrios de TH1/TH2, así como de los subconjuntos de células T helper y otras poblaciones de células inmunes. Así, la microbiota normal induce un mecanismo de protección para la prevención de infecciones en el TGI (30,31).

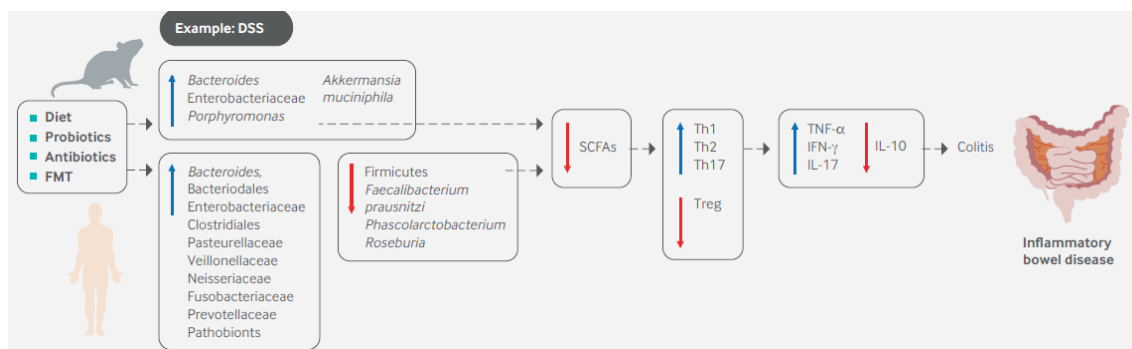
#### ❖ **FUNCIÓN TRÓFICA**

La microbiota intestinal modula la proliferación y diferenciación de las células epiteliales mediante los AGCC producidos en la fermentación de los carbohidratos. El AGCC más importante involucrado en esta función es el butirato, que puede modificar la microestructura intestinal y es capaz de acelerar la maduración de la mucosa durante el desarrollo e inducir la reparación tras un daño. Además las bacterias intestinales producen gran variedad de sustancias como peróxidos y otros productos metabólicos altamente específicos que ayudan en el crecimiento y metabolismo epitelial (32).

#### **4.2.3 Disbiosis y EII.**

Las revisiones más recientes consultadas como la de **Clemente et al.** (33) detallan que los individuos afectados de EII presentan una flora inestable que se caracteriza por un reducción en las familias más abundantes de la microbiota intestinal, sobre todo las asociadas a la mucosa, tales como *Firmicutes* (en particular, los grupos IX y IV de *Clostridium*) y *Bacteroidetes* (**Figura 3**). También demuestran una reducción de ciertos microbios comensales en la EII, en particular los productores de AGCC, entre los que cabe destacar a *Faecalibacterium prausnitzii*, perteneciente al grupo IV de *Clostridium*,

cuyo efecto antiinflamatorio gracias a la producción de butirato ha sido consistentemente demostrado en diferentes estudios (16, 18, 19, 32).



**Figura 3:** Influencia del microbioma en la producción de metabolitos, inmunomodulación y desarrollo de EII. Clemente JC, Manasson J, Scher JU. The role of the gut microbiome in systemic inflammatory disease. Expert Rev Gastroenterol Hepatol [Internet]. 8 de enero de 2018 [citado 19 de mayo de 2018]; 360: j5145. Recuperado a partir de: <http://www.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmj.j5145>

Además, describen una reducción de *Leuconostocaceae*, *Odoribacter splanchnius*, *Phascolarctobacterium*, *Roseburia*, y *Roseburia hominis*, todas ellas productoras de butirato, que se sabe que induce la diferenciación de Treg (células T reguladoras) a través del receptor GPR43. Las células Treg controlan las respuestas inmunitarias de partículas extrañas o propias (los antígenos) y ayudan a prevenir enfermedades autoinmunes (32, 33, 34).

**Marchesi et al.** (29), **Derikx et al.** (24) y **Suchodolski et al.** (35) añaden que los cambios en las dos clases dominantes, *Firmicutes* y *Bacteroidetes*, se combinan con un aumento en la abundancia de miembros del filo *Proteobacteria*, especialmente de la familia *Enterobacteriaceae*. Se ha descubierto que estas bacterias desempeñan un papel clave en la EII, sugiriendo un papel agresor en el inicio de la inflamación crónica. Más específicamente, se ha documentado un mayor número de *E. coli*, incluidas variantes patógenas, que se encuentran especialmente presentes dentro de los granulomas adyacentes a fístulas y úlceras.

La disbiosis y, por lo tanto, las concentraciones reducidas de AGCC y butirato pueden dar como resultado una deficiencia de nutrientes epiteliales y respuestas inmunes alteradas. Además, una mayor permeabilidad de la mucosa puede llevar a una

exposición abrumadora de ligandos y antígenos bacterianos que activan respuestas inmunes patógenas. La activación de las cascadas centrales de señalización que involucran tanto el sistema inmune innato como el adaptativo puede inducir la inflamación intestinal crónica a través de la secreción de quimiocinas y citoquinas proinflamatorias. Especialmente, los pacientes con EII muestran una respuesta inmunitaria exagerada debido a una mayor infiltración mucosa de linfocitos CD4 +, la destrucción microbiana defectuosa y anomalías en las vías inmunorreguladoras (24, 36). A continuación, en la **Tabla 1**, se exponen los resultados más relevantes sobre la influencia de la microbiota intestinal en la patogénesis de la EII de los estudios analizados.

<b>Tabla 1:</b> Influencia de la microbiota intestinal en la patogénesis de la EII.	
Autor y año de publicación	Patogénesis de la EII
<b>Suchodolski et al. (2016)</b> (35)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Detallaron una reducción de <i>Clostridium XIVa</i> y <i>IV</i> (es decir, <i>Faecalibacterium</i>, <i>Lachno-spiraceae</i> y <i>Clostridiumcoccoides</i>) y aumentos concurrentes en <i>Proteobacteria</i> (<i>Enterobacteriaceae</i>, incluida <i>Escherichia coli</i>).</li> </ul>
<b>Chibbar et al. (2015)</b> (36)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Observaron en personas con EII menor expansión de <i>Enterobacteriaceae</i>, y <i>Proteobacteria</i> como <i>Escherichia coli</i>, con contracción paralela de ciertos subconjuntos de <i>Clostridium</i>, como <i>Faealibusium prausnitzii</i>.</li> <li>• Además, determinaron las especies bacterianas gastrointestinales residentes <i>Clostridium</i> y <i>Bacteroides</i> como responsables de mantener la homeostasis de la mucosa y de proporcionar protección a la barrera de la mucosa. Asociando su reducción con disbiosis de la microbiota intestinal y con una sobreexpresión de células proinflamatorias TH1 y TH17, que en huéspedes susceptibles conduciría a EII.</li> </ul>
<b>Power et al. (2014)</b> (20)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Establecieron una disminución de miembros específicos del filo <i>Firmicutes</i> en la EII, que en algunos casos coincidió con un aumento en la abundancia de aquellos del filo <i>Bacteroidetes</i> y de anaerobios facultativos como <i>Enterobacteriaceae</i>. Además, observaron un aumento en el número de <i>E. coli</i>, algunas de las cuales pueden ser patógenas, en estos pacientes.</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>También señalaron un número reducido de bacterias en el grupo <i>Clostridium leptum</i>, incluido <i>F. prausnitzii</i>, en pacientes con EC. De hecho, <i>F. prausnitzii</i> se ha propuesto como un potencial probiótico para contrarrestar la disbiosis en esta enfermedad.</li> </ul>
<b>Major et al. (2014)</b> (34)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Los pacientes con EII tenían niveles más bajos de <i>Ruminococceae</i> y <i>Roseburia</i>, ambos conocidos por producir AGCC (acetato de <i>Ruminococceae</i> utilizado por <i>Roseburia</i> para producir butirato), mientras que el <i>Faecaliburio</i>, un importante productor de butirato, estaba nuevamente reducido en la EC ileal, en comparación con una abundancia de <i>Escherichia</i>.</li> </ul>
<b>Chen et al. (2014)</b> (32)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Caracterizaron la disbiosis en los pacientes con EC con una pérdida de bacterias del filo <i>Firmicutes</i>, incluyendo <i>Faecalibacterium prausnitzii</i> (<i>F. prausnitzii</i>), la principal bacteria productora de butirato en el grupo IV del grupo filogenético de <i>Clostridium leptum</i> en el intestino.</li> <li>También describieron una disminución en la diversidad de la microbiota entérica en la CU. Los investigadores encontraron un número relativamente bajo de <i>Bacteroides</i> y <i>Clostridium</i> (<i>C. coccoides</i> y <i>C. leptum</i>) en muestras fecales de pacientes con CU y una mayor cantidad de <i>Enterococcus</i> y <i>Gammaproteobacteria</i>. Se encontró que dos conocidas bacterias <i>Firmicutes</i> productoras de butirato, <i>Roseburia hominis</i> y <i>F. prausnitzii</i>, estaban descendidas en estos pacientes.</li> </ul>
<b>Scaldaferri et al. (2013)</b> (16)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Los pacientes con EII mostraron una cantidad reducida de bacterias comensales, como <i>Firmicutes</i> (en particular, los grupos IX y IV de <i>Clostridium</i>) y <i>Bacteroidetes</i>, frente a un número creciente de <i>Proteobacteria</i> y <i>Actinobacteria</i>. Esta observación se asoció con una disminución del nivel de AGCC en las heces de estos pacientes.</li> </ul>

### 4.3 Papel de los Probióticos en la remisión de la sintomatología de los pacientes con EII

#### **4.3.1 Definición de probiótico y cepas más empleadas.**

El término "probiótico" es una palabra derivada del griego que significa "a favor de la vida". El grupo de trabajo de la OMS y la FAO definió los probióticos como "microorganismos vivos que, cuando se administran en cantidades apropiadas,

confieren al huésped un beneficio para la salud". Este grupo de expertos también trabajó en las características de una cepa bacteriana para ser considerada como un probiótico. En primer lugar, la cepa debe alcanzar su sitio de acción, generalmente el intestino, y así sobrevivir al estrés fisiológico encontrado durante su ingestión: pH ácido del estómago y del intestino, presencia de sales biliares. Además, debe haber demostrado su efecto beneficioso para el anfitrión y su ingestión no debe presentar ningún riesgo. También debe mantener sus características y permanecer estable durante el proceso de fabricación y conservación (37,38).

Según la Asociación Científica Internacional para los Probióticos y Prebióticos (ISAPP), el espectro de los productos y preparaciones que pueden considerarse como probióticos es muy amplio y abarca desde fármacos probióticos (p. ej., VSL#3), alimentos de usos médicos especiales con probióticos (p. ej., nutrición enteral con probióticos), alimentos probióticos (p. ej., leches fermentadas con estudios que demuestran un beneficio sobre la salud), fórmulas infantiles (p. ej., leches en polvo) a probióticos de administración no oral (p. ej., vaginales). Para ser considerado probiótico es necesario que se hayan realizado estudios en humanos que efectivamente demuestren los beneficios concretos sobre la salud de las cepas específicas. Por el contrario, no se considera como probiótico el trasplante fecal o los alimentos con microorganismos muertos (37,25).

Los microorganismos que se encuentran con más frecuencia en los probióticos son las bacterias del ácido láctico (es decir, *Lactobacillus*, *Enterococcus*, *Streptococcus* y *Bifidobacterium spp.*), aunque pueden pertenecer otros géneros bacterianos no incluidos en bacterias lácticas, como *Escherichia coli* o *Propionibacterium*. Sin embargo, estos últimos géneros se utilizan con menos frecuencia y presentan un mayor riesgo potencial de efectos adversos, como los probióticos que pertenecen al género *Enterococcus*. De hecho, estas bacterias vivas pueden translocarse y causar infecciones sistémicas en el huésped. Estos géneros bacterianos también pueden ser vectores de resistencia a antibióticos. Además de las bacterias, la levadura *Saccharomyces boulardii* también se ha utilizado durante varias décadas, debido a sus propiedades probióticas (37).

Cada cepa bacteriana, incluso si se deriva de la misma especie bacteriana, puede diferir significativamente en sus propiedades fenotípicas, funcionales e inmunológicas (35). Estas cepas de probióticos se identifican según su género, especie, subespecie (si

corresponde) y una designación alfanumérica que identifique una determinada cepa (37).

#### **4.3.2 Mecanismos de acción de los probióticos.**

Existe amplia evidencia de que los probióticos pueden ser útiles en ciertas enfermedades. Sin embargo, los mecanismos exactos por los que afectan al intestino del huésped aún son poco conocidos, tanto a nivel molecular como metabólico (35, 37).

La mayoría de los estudios analizados reconocen tres mecanismos generales por los cuales los probióticos parecen ejercer sus efectos beneficiosos, con importantes diferencias observadas entre las especies y las cepas probióticas: **efecto antimicrobiano, mejora de la integridad de la barrera mucosa y modulación inmunitaria** (24,39).

#### **❖ EFECTO ANTIMICROBIANO DE LA FLORA MICROBIANA**

Las cepas probióticas alteran el entorno luminal, disminuyen la adherencia y la invasión celular, y pueden producir productos antibacterianos (p. Ej., Bacteriocinas, peróxido de hidrógeno y ácidos orgánicos) que pueden inhibir el crecimiento de patógenos. Varios *lactobacilos* son responsables de producir bacteriocinas. La acción inhibidora de estas bacteriocinas varía desde la inhibición de otros *lactobacilos* hasta la inhibición directa de una gama más amplia de bacterias gram-positivas, gram-negativas, virus y ciertos hongos. Otro probiótico, *Lactobacillus salivarius* subespecie *salivarius* UCC118, produce una bacteriocina 2-péptido, ABP-118, que inhibe varios patógenos incluyendo *Enterococcus*, *Bacillus*, *Listeria*, *Staphylococcus* y especies de *Salmonella* (37,39).

Las enzimas hidrolíticas producidas por algunos probióticos contribuyen al aumento de ácido láctico, ácido propiónico, ácido butírico y otros AGCC en la luz intestinal, reduciendo el pH luminal. Mantener un pH más bajo crea un ambiente fisiológicamente restrictivo que puede inhibir el crecimiento y la colonización por bacterias patógenas. Este hallazgo se confirmó en humanos con CU a los que se les administró la preparación probiótica VSL #3, donde se observó una disminución significativa del pH (37).



## ❖ MEJORAR LA INTEGRIDAD DE LA BARRERA MUCOSA

Otro mecanismo de algunas cepas probióticas es mejorar la integridad de la barrera mucosa del intestino. Los probióticos compiten con los patógenos y previenen su invasión a través del epitelio por su capacidad de adherirse al epitelio intestinal y al moco. Este mecanismo inhibe la adherencia mucosa y epitelial de patógenos en el sistema intestinal. Los probióticos también compiten con otros microorganismos por recursos. El hierro es uno de esos recursos limitados, ya que es un elemento necesario para casi todos los microorganismos. Por ejemplo, el probiótico *E. coli Nissle 1917 (EcN)* posee múltiples mecanismos de captación de hierro, lo que le permite absorber eficazmente este hierro ambiental limitado, al mismo tiempo que inhibe competitivamente el crecimiento de otros microbios y patógenos intestinales (35,39).

La mejora de la barrera de la mucosa puede ser un mecanismo crucial por el cual las bacterias probióticas benefician al huésped en la EII. En un estudio que examinó ratones deficientes en interleucina 10 (IL-10), se demostró que la adición de especies de *Lactobacillus* mejoraba la integridad del portador de esta manera, previniendo el desarrollo de CU. (39).

## ❖ MODULACIÓN INMUNE

Los probióticos pueden alterar considerablemente la inmunidad de la mucosa, ya que pueden afectar a muchos tipos de células hospedadoras involucradas en las respuestas inmunológicas locales y sistémicas, incluidas las células epiteliales, las células dendríticas (CD), las células T, las células T reguladoras (Treg), los monocitos / macrófagos, células B productoras de inmunoglobulina A (IgA), células naturall killer por inducción de apoptosis de células T. Las bacterias probióticas influyen en las células epiteliales intestinales a través de moléculas de reconocimiento de patrones o receptores Toll-like (TLR), tales como TLR2 y TLR4. Estas interacciones pueden estimular la producción de varias citoquinas protectoras, como la IL-10 y el factor de crecimiento transformante  $\beta$ , que pueden inhibir la apoptosis de células epiteliales y mejorar la regeneración de células epiteliales (39,40).

Las bacterias probióticas también tienen un efecto en las CD intestinales, que extienden los procesos a través del epitelio en la luz intestinal y pueden presentar antígenos que son importantes en el reconocimiento bacteriano temprano y en la configuración de las respuestas de las células T. Las CD tienen la capacidad de reconocer y responder a diferentes bacterias al vincular el sistema inmune innato con la respuesta inmune adaptativa y desarrollar respuestas de células T y B. Además, las células Treg también son inducidas por algunos probióticos, y esto puede explicar cómo los probióticos pueden ejercer un efecto antiinflamatorio y pueden ser beneficiosos en el tratamiento de la EII (39,40).

Además, las bacterias probióticas pueden también modular la respuesta inmune para proteger contra los antígenos potencialmente nocivos a través de los linfocitos B y la producción de anticuerpos. (39).

#### **4.3.3 Uso de probióticos en la remisión sintomatológica de pacientes con EII.**

Existe evidencia polémica sobre el efecto beneficioso de los probióticos en el tratamiento de la EII. Los ensayos clínicos han probado tanto cepas simples como mezclas de probióticos, con resultados que dependen de la cepa, la dosis probiótica y la situación clínica. Las especies más comunes utilizadas como especies únicas y que se han estudiado son *L. rhamnosus* GG, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus johnsonii*, *Bifidobacterium lactis* y *Saccharomyces boulardii*. Otros probióticos frecuentemente estudiados son *EcN* y la multiespecífica *VSL #3*, que contiene tres géneros de bacterias: *Lactobacilli* (*L. casei*, *L. plantarum*, *L. acidophilus*, *L. delbrueckii*), *Bifidobacteria* (*B. longum*, *B. breve*, *B. infantis*) y *Streptococcus* (*S. salivarius*) (41).

- *Probióticos en Colitis Ulcerosa*

---

En general, los estudios revisados sugieren un efecto beneficioso del suministro de probióticos (**Tabla 2**). La mayoría de los estudios sobre el uso de probióticos en la CU se realizan con *VSL #3* o con *EcN*. Ambas cepas probióticas recibieron recomendaciones de grado A (estudios positivos fuertes) para el mantenimiento de la remisión de la CU y recomendaciones de grado B (estudios controlados positivos con la

presencia de algunos estudios negativos) para la inducción de remisión de CU, según el **4º Taller Trienal de Yale/Harvard sobre las recomendaciones para el uso de probióticos en 2015** (24).

Los metaanálisis más recientes consultados, como el publicado por **Ganji et al. (2018)** (26), en el que analizaron 27 ensayos controlados aleatorios, concluyó que los probióticos son significativamente eficientes. VSL #3, compuesto de probióticos *Lactobacillus* con prebióticos, tiene un efecto significativo en pacientes con CU. En la misma línea, **Matijašić et al. (2016)** (19) determinaron con ensayos controlados aleatorios que la cepa probiótica más evaluada, *EcN*, una especie no patógena de *E. coli*, es tan efectiva y segura como la mesalazina (tratamiento convencional) para el mantenimiento de la remisión en pacientes con CU.

Con solo unos pocos informes clínicos que describen el mismo diseño del estudio, las cepas probióticas y las dosis, es difícil comparar los resultados y obtener conclusiones definitivas a favor o en contra de los probióticos en la terapia de EII. Sin embargo, la evidencia apoya firmemente el uso de probióticos como suplementos para la terapia convencional de pacientes con CU. Las **directrices de la Organización Europea de la Enfermedad de Crohn y Colitis (ECCO)** también reconocieron el papel de la mezcla probiótica VSL #3 para tratar la recaída, en la CU leve y moderada (19, 42).

Recientemente, **Shen et al. (43)** analizaron un subgrupo de probióticos utilizados en terapia de CU. En la inducción de la remisión, VSL #3 mostró beneficios en el tratamiento de la CU (RR = 1.74, P = 0.04), incluyendo inducir la remisión y aliviar la recaída en enfermedad leve a moderada (27). **Sarowska et al. (2013)** (44) compararon la eficacia de *EcN* con el fármaco antiinflamatorio estándar utilizado en el tratamiento de esta enfermedad, la mesalazina. Los resultados después de un año de tratamiento mostraron que el porcentaje de pacientes que tomaron el probiótico, que habían mejorado su estado de salud fue similar al de los pacientes tratados con mesalazina y ascendió del 64% al 66%.

**Rossi et al. (2016)** (15) en un metanálisis de 23 ensayos controlados aleatorios (ECA), concluyeron que solo VSL #3 aumentó significativamente las tasas de remisión en comparación con los controles en pacientes con CU leve a moderada.

- *Probióticos en Enfermedad de Crohn*

---

Diversos estudios han evaluado el papel específico de las terapias antimicobacterianas en el tratamiento de la EC, pero los resultados generales son desalentadores. Hasta ahora, los probióticos han sido decepcionantes en esta patología, sin una eficacia clara para inducir la remisión o prevenir la recaída.

**Forbes et al. (2017)** (45), establecieron en su metaanálisis que los probióticos no deben usarse para el tratamiento de la EC activa, con un grado de recomendación B y un consenso fuerte (95% acuerdo). En la misma línea, una revisión Cochrane publicada en 2008 que evaluó el uso de probióticos para inducir la remisión en EC encontró solo 1 estudio con 11 sujetos dignos de inclusión en su revisión y concluyó que no había evidencia para apoyar el uso de probióticos para la inducción de la remisión en EC (38).

Las últimas directrices de la **Organización Europea de la Enfermedad de Crohn y Colitis (ECCO)** tampoco apoyaron el uso de probióticos en el logro de la remisión, aunque reconocen un cierto papel para VSL #3 (46, 47).

Los probióticos investigados hasta ahora confieren poco beneficio en la inducción de la remisión clínica en pacientes con EC. Con la posible excepción de *Saccharomyces boulardii* en ciertas poblaciones (por ejemplo, no fumadores), el tratamiento a largo plazo con microorganismos probióticos no muestra ningún beneficio en el mantenimiento de la remisión lograda médicamente en pacientes con EC luminal colónica o ileo-colónica. Sin embargo, las tendencias observadas en algunas experiencias con VSL #3, y la observación de que *Saccharomyces boulardii* podría tener más éxito que otros agentes probióticos en el mantenimiento de la remisión lograda médicamente, puede servir como fundamento para la realización de estudios adicionales destinados a explorar los efectos preventivos de la alteración postoperatoria de la microflora intestinal (46).

<b>Tabla 2:</b> Papel de los Probióticos en la remisión sintomatológica de la EII.	
Autor y año de publicación	Probióticos.
<b>Derwa et al. (2017)</b> (47)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Este metanálisis demostró que VSL #3 puede ser efectivo para inducir la remisión en la CU activa. Los probióticos parecen ser seguros en la EII, y también pueden tener un papel como alternativa a las</li> </ul>

	<p>preparaciones de 5-ASA cuando se usan como tratamiento de mantenimiento en la CU.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Determinaron también que existen pocas pruebas sobre el uso de probióticos en el tratamiento de la EC, ya sea para inducir la remisión o prevenir la recaída.</li> </ul>
<b>Marchesi et al. (2016)</b> (29)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• En términos de investigación probiótica, uno de los ensayos clínicos más grandes en EII fue el uso de <i>EcN</i> en el contexto del mantenimiento de la remisión en la CU. Los pacientes (n = 327) fueron asignados a un ensayo de doble ciego para recibir el probiótico o la mesalazina. Ambos tratamientos se consideraron equivalentes con respecto a la recaída.</li> </ul>
<b>Schulberg et al. (2016)</b> (22)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Concluyó que los probióticos han demostrado eficacia tanto en la inducción como en el mantenimiento de la remisión en la CU. Se han incluido varias cepas en estudios que incluyen <i>Lactobacillus spp</i>, <i>Bifidobacteria spp.</i>, <i>E. coli Nissle 1917</i> y <i>Saccharomyces boulardii</i>; sin embargo, la mejor evidencia para la eficacia en la CU se ha encontrado en una combinación probiótica VSL #3.</li> <li>• Sin embargo, no encontraron un beneficio comprobado para el uso de probióticos en pacientes con EC.</li> </ul>
<b>Qiao et al. (2016)</b> (27)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Esta revisión determinó que algunos estudios han demostrado que los probióticos confieren beneficios en la terapia de CU. En 2007, una revisión Cochrane concluyó que no hubo mejoría en la tasa de remisión global, pero se observaron algunos beneficios modestos en la disminución de la actividad de la enfermedad en pacientes de leves a moderadamente graves.</li> <li>• Recientemente, Shen et al analizaron un subgrupo de probióticos utilizados en terapia de CU. En la inducción de la remisión, VSL #3 mostró beneficios en el tratamiento de la CU (RR = 1.74, P = 0.04), incluyendo inducir la remisión y aliviar la recaída en enfermedad leve a moderada.</li> </ul>
<b>Rossi et al. (2016)</b> (15)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Analizaron estudios que usaron preparaciones que contienen principalmente <i>Bifidobacteria</i> y mezclas comerciales, incluyendo VSL #3, mostrando efectividad en la terapia de mantenimiento de pacientes con CU. En un metanálisis de 23 ensayos controlados aleatorios (ECA), solo VSL #3 aumentó significativamente las tasas de remisión en comparación con los controles en pacientes con CU activa y el metanálisis más reciente informó que la misma formulación también es</li> </ul>

	más segura y más efectiva que la terapia convencional sola para lograr una mayor respuesta y tasas de remisión en la CU leve a moderada.
<b>Michielan et al. (2015)</b> (48)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Determinaron que los probióticos que tienen eficacia comprobada son <i>EcN</i>, <i>Bifidobacterium</i>, <i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG o la multiespecífica VSL #3 y que su uso se limita a la CU, cuyo objetivo es mantener la remisión y no tratar la enfermedad activa.</li> </ul>
<b>Chen et al. (2014)</b> (32)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Revisaron un ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo que incluyó 147 pacientes adultos con CU de leve a moderada, en el que un mayor porcentaje de pacientes que recibieron VSL#3 durante 12 semanas lograron la remisión o tuvieron una mayor reducción del índice de actividad clínica que aquellos que recibieron un placebo. Otro ensayo clínico revisado, diseñado de forma similar, 144 pacientes que recibieron VSL#3 durante 8 semanas además de su terapia farmacéutica estándar, tuvieron una mejoría mayor en las puntuaciones del índice de actividad y una reducción significativa en el sangrado rectal.</li> </ul>
<b>Sokol et al. (2014)</b> (49)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Establecieron que el uso de probióticos ha sido decepcionante en la EC, sin una eficacia clara para inducir la remisión o prevenir la recaída. En la CU, los probióticos parecen tener un claro efecto beneficioso para mantener la remisión en la CU leve a moderada.</li> </ul>

## 5. Discusión

En vista de los resultados obtenidos, ha sido consistentemente demostrado que la microbiota intestinal desempeña un papel crucial en el desencadenamiento, mantenimiento y exacerbación de la EII. Los estudios analizados coinciden en que los individuos afectados de EII presentan una flora inestable que se caracteriza por una reducción en las familias más abundantes de la microbiota intestinal, sobre todo las asociadas a la mucosa, tales como *Firmicutes* y *Bacteroidetes* (16, 19, 33). También demuestran una reducción de ciertos microbios comensales en la EII, en particular los productores de AGCC, entre los que cabe destacar a *Faecalibacterium prausnitzii* (*F. prausnitzii*), la principal bacteria productora de butirato en el grupo IV de *Clostridium leptum* en el intestino (18, 32).

Los probióticos representan, por lo tanto, una opción lógica para influir positivamente en el curso clínico de estas patologías. Se les presupone acción antimicrobiana, mejoran

la integridad de la barrera mucosa y, dado que la inflamación en la EII es el resultado de una respuesta inmune alterada de la mucosa a los antígenos bacterianos lumenales, el uso de microorganismos vivos puede influir favorablemente en el equilibrio microbiano general (24).

Sin embargo, los mecanismos exactos por los que afectan al intestino del huésped todavía se desconocen en gran medida, tanto a nivel molecular como metabólico. Así pues, a pesar de la fuerza de la base conceptual para el uso de probióticos y de los extensos datos experimentales, la literatura existente y en particular los ensayos clínicos aleatorizados (ECA), la evidencia es relativamente limitada (35, 37).

En primer lugar, porque los resultados obtenidos muestran gran variabilidad en sus conclusiones debido a la heterogeneidad en las características de las revisiones analizadas, especialmente el tamaño de la muestra de los estudios incluidos, el tiempo de seguimiento y la diferencia en la posología y el método de administración del probiótico. De hecho, no es probable que dos probióticos diferentes sean funcionalmente iguales y, por lo tanto, realizar metanálisis basados en estudios que involucren diferentes cepas, especies e incluso géneros es intrínsecamente cuestionable.

Además, se debe tener en cuenta otros factores como el estado clínico de la enfermedad, la terapia médica concomitante y los factores directamente relacionados con el paciente, como las características de las lesiones intestinales, la historia de recaídas, los antecedentes familiares y el hábito tabáquico. Hay que considerar que tratamientos que podrían ser útiles en la prevención de la recidiva en una fase quiescente pueden ser incluso contraproducentes en el tratamiento de la inflamación en la fase activa.

En consecuencia, la mayoría de revisiones analizadas concluye que hay insuficientes estudios que planteen la intervención con probióticos específicos en grupos definidos de pacientes para poder establecer guías definitivas de tratamiento. Es importante considerar que los diferentes probióticos emplean diferentes estrategias de acción y no todas las cepas probióticas presentan la misma resistencia ni capacidad de colonización y, por tanto, no tienen la misma eficacia clínica. Por ello, hay que considerar que los efectos en la práctica clínica son específicos de cepa y no están indicados para las mismas situaciones. El empleo de los probióticos debería centrarse en hacer

corresponder las cepas y dosis utilizada a la situación para la que ha mostrado beneficio en los ensayos clínicos.

Sin embargo, siguiendo las directrices de la ECCO y las recomendaciones del Taller trienal de Yale/Harvard para el uso de probióticos (24), sí podemos afirmar que existe evidencia que apoya el uso de los probióticos específicos *VSL #3* y *EcN* para la inducción y el mantenimiento de la remisión de la CU. En contraposición, los probióticos investigados hasta ahora confieren poco beneficio en la inducción de la remisión clínica en pacientes con EC.

## **6. Aplicabilidad y nuevas líneas de investigación**

Esta revisión ha contribuido en cierto modo a resaltar la complejidad tanto de la etiopatogenia de estas enfermedades como de los efectos provocados por el uso de probióticos en la modulación del sistema inmunitario humano. El uso de probióticos no se basa en evidencias porque los mecanismos de acción aún no están claros, como la biodisponibilidad intestinal de las cepas bacterianas, la dosis y el tiempo de tratamiento. Además, la composición de la microbiota en individuos sanos aún no se conoce con exactitud y los métodos utilizados para la caracterización de la microbiota intestinal tienen un alto costo y no están estandarizados.

Así pues, con el desarrollo de esta revisión se han abierto posibles líneas de investigación con las que poder mejorar y ampliar el espectro del problema. En primer lugar, los mecanismos por los cuales los probióticos pueden ser eficaces en la EII aún no están claros. Por lo tanto, se necesitan estudios sobre los mecanismos subyacentes y ensayos clínicos aleatorizados (ECA) más robustos y bien impulsados que investiguen diferentes cepas probióticas y su vía y dosis de administración efectiva en el contexto de estas patologías.

También es importante continuar investigando en la caracterización de la microbiota intestinal de los pacientes con EII, lo que podrá ayudar en la selección de cepas probióticas adaptadas. Aún no se ha determinado el verdadero potencial de los probióticos en la salud gastrointestinal, ya que la investigación en este campo innovador aún se encuentra en su fase inicial. A medida que nuestra comprensión de la microbiota intestinal humana se profundice, se podrán adaptar aún más las terapias probióticas



para que sean alternativas significativas y efectivas a los tratamientos convencionales contra la EII.

Para ello, es importante evaluar los posibles efectos beneficios acumulativos de los probióticos combinados con otras terapias, como los 5-ASA, los corticosteroides, los inmunomoduladores y los agentes biológicos.

## 7. Conclusiones

La microbiota intestinal desempeña un papel importante en la EII. Las bacterias comensales y/o patógenas abarcan una parte importante de la etiología de la EII, su capacidad para fomentar la inflamación es crucial en el desarrollo de la enfermedad. A partir de los resultados de los diferentes estudios analizados a lo largo de este trabajo, podemos establecer las siguientes conclusiones:

- Los pacientes con EII presentan una flora inestable que se caracteriza por una reducción en las familias más abundantes de la microbiota intestinal, sobre todo las asociadas a la mucosa, tales como *Firmicutes* (en particular, los grupos IX y IV de *Clostridium*) y *Bacteroidetes*. También se observa una reducción de ciertos microbios comensales en la EII, en particular los productores de AGCC, entre los que cabe destacar a *Faecalibacterium prausnitzii*, perteneciente al grupo IV de *Clostridium*.
- Existe amplia evidencia de que los probióticos pueden ser útiles en la EII. Sin embargo, los mecanismos de acción por los que pueden beneficiar al huésped, en el contexto de estas patologías, aún son poco conocidos. Apuntando la mayoría de los estudios analizados hacia tres mecanismos generales, con importantes diferencias observadas entre las especies y las cepas probióticas: efecto antimicrobiano, mejora de la integridad de la barrera mucosa y modulación inmunitaria.
- Las especies más comúnmente utilizadas como especies únicas y que se han estudiado son *L. rhamnosus* GG, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus johnsonii*, *Bifidobacterium lactis* y *Saccharomyces boulardii*. Otros

probióticos frecuentemente estudiados son *EcN* y la multiespecífica *VSL #3*, que contiene tres géneros de bacterias: *Lactobacilli* (*L. casei*, *L. plantarum*, *L. acidophilus*, *L. delbrueckii*), *Bifidobacteria* (*B. longum*, *B. breve*, *B. infantis*) y *Streptococcus* (*S. salivarius*).

- Respecto a los beneficios del uso de probióticos en la CU, se ha demostrado que *VSL #3*, compuesto de probióticos *Lactobacillus* con prebióticos, tiene un efecto significativo en estos pacientes. Así mismo, también se ha determinado que, *EcN*, la cepa probiótica más evaluada, es tan efectiva y segura como la mesalazina para el mantenimiento de la remisión en pacientes con CU.
- En el caso de la EC, hasta ahora no hay evidencia sobre el beneficio de los probióticos en la inducción de la remisión clínica. Con la posible excepción de *Saccharomyces boulardii* en ciertas poblaciones (por ejemplo, no fumadores).

## 8. Bibliografía

1. García Mazcorro J.F, Garza González E, Marroquín Cardona A.G, Tamayo J.L. Caracterización, influencia y manipulación de la microbiota intestinal en salud y enfermedad. Gastroenterol Hepatol [Internet]. 2015 [citado 19 de marzo de 2018]; 38 (7): 445-466. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0210570515000242>
2. Requena T, Martínez Cuesta M.C, Peláez C. Diet and microbiota linked in health and disease. Food Funct [Internet]. 2018 [citado 20 de marzo de 2018]; 21 (9): 688-704. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29410981>
3. Conlon M.A, R. Bird A. The impact of diet and lifestyle on gut microbiota and human health. Nutrients [Internet]. 2015 [citado 20 de marzo de 2018]; 7 (1): 17-44. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4303825/>
4. Serra J. Microbiota intestinal. Aten Primaria [Internet]. 2016 [citado 28 de marzo de 2018]; 48 (6): 345-346. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0212656716301160>

5. Herrero de Lucas E, Cachafeiro Fuciños L, Asensio Martín M.J, Cáceres Giménez N. Interacciones entre el huésped y la microbiota. *Medicine* [Internet]. 2018 [citado 5 de abril de 2018]; 12 (52): 3059-3065. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304541218300611>
6. Nishida A, Inoue R, Inatomi O, Bamba S, Naito Y, Andoh A. Gut Microbiota in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Clinical Journal of Gastroenterology* [Internet]. 2018 [citado 27 de marzo de 2018]; 11 (1): 1-10. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29285689>
7. Zabana Abdo Y. Evolución del conocimiento de la fisiopatología de la enfermedad inflamatoria intestinal. *Enferm inflam intest dia* [Internet]. 2017 [citado 27 de marzo de 2018]; 16 (1): 30-36. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1696780116300318>
8. Meyer A, Treton X. Colitis ulcerosa. *EMC* [Internet]. 2018 [citado 27 de marzo de 2018]; 22 (1): 1-8. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1636541017878703>
9. Ballester Ferré M.P, Boscá-Watts M.M, Mínguez Pérez M. Enfermedad de Crohn. *Med Clin* [Internet]. 2017 [citado 27 de marzo de 2018]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0025775317308448>
10. Berkeley N, Limketkai M.D, Wolf A, Parian A. Nutritional interventions in the patient with inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology Clinic of North America* [Internet]. 2018 [citado 27 de marzo de 2018]; 47 (1): 155-177. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S088985531730119X>
11. Sheehan D, Shanahan F. The gut microbiota in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology Clinic of North America* [Internet]. 2017 [citado 27 de marzo de 2018]; 46 (1): 143-154. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0889855316300899>
12. Oliveira G, González-Molero I. Actualización de probióticos, prebióticos y simbióticos en nutrición clínica. *Endocrinol Nutr* [Internet]. 2016 [citado 27 de marzo de 2018];

13. Bincy P. A. Famonn M.Q. Probiotics in inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin N Am* [Internet]. 2017 [citado 27 de marzo de 2018]; 46 (4): 769-782. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0889855317300845>
14. Coriat J, Azuero AJ, Gil Tamayo S, Rueda Rodriguez MC, Castañeda Cardona C, Rosselli D. Uso de probióticos en el síndrome de intestino irritable y enfermedad inflamatoria intestinal: una revisión de la literatura. *Rev Colomb Gastroenterol* [Internet]. 2017 [citado 27 de marzo de 2018]; 32 (2): 141-149. Disponible en: [http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci\\_abstract&pid=S0120-99572017000200141&lng=es&nrm=is](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0120-99572017000200141&lng=es&nrm=is)
15. Rossi RE, Whyand T, Murray CD, Hamilton MI, Conte D, Caplin ME. The role of dietary supplements in inflammatory bowel disease: a systematic review. *Eur J Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2016 [citado 19 de mayo de 2018]; 28(12):1357-64. Recuperado a partir de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27769076>
16. Scaldaferrri F, Gerardi V, Lopetuso LR, Del Zompo F, Mangiola F, Boškoski I, et al. Gut microbial flora, prebiotics, and probiotics in IBD: their current usage and utility. *Biomed Res Int* [Internet]. 2013 [citado 19 de mayo de 2018]; 2013:4352-68. Recuperado a partir de: <http://www.hindawi.com/journals/bmri/2013/435268/>
17. Saez-Lara MJ, Gomez-Llorente C, Plaza-Diaz J, Gil A. The role of probiotic lactic acid bacteria and bifidobacteria in the prevention and treatment of inflammatory bowel disease and other related diseases: a systematic review of randomized human clinical trials. *Biomed Res Int* [Internet]. 2015 [citado 19 de mayo de 2018]; 2015: 5058-78. Recuperado a partir de: <http://www.hindawi.com/journals/bmri/2015/505878/>
18. Martín R, Miquel S, Ulmer J, Kechaou N, Langella P, Bermúdez-Humarán LG. Role of commensal and probiotic bacteria in human health: a focus on inflammatory bowel disease. *Microb Cell Fact* [Internet]. 23 de julio de 2013 [citado 19 de mayo de 2018]; 12(1):71-82. Recuperado a partir de: <http://microbialcellfactories.biomedcentral.com/articles/10.1186/1475-2859-12-71>

19. Matijašić M, Meštrović T, Perić M, Čipčić Paljetak H, Panek M, Vranešić Bender D, et al. Modulating Composition and Metabolic Activity of the Gut Microbiota in IBD Patients. *Int J Mol Sci* [Internet]. 19 de abril de 2016 [citado 19 de mayo de 2018]; 17(4):578. Recuperado a partir de: <http://www.mdpi.com/1422-0067/17/4/578>
20. Power SE, O'Toole PW, Stanton C, Ross RP, Fitzgerald GF. Intestinal microbiota, diet and health. *Br J Nutr* [Internet]. 12 de febrero de 2014 [citado 19 de mayo de 2018]; 111(3):387-402. Recuperado a partir de: [http://www.journals.cambridge.org/abstract\\_S0007114513002560](http://www.journals.cambridge.org/abstract_S0007114513002560)
21. Hardy H, Harris J, Lyon E, Beal J, Foey AD. Probiotics, prebiotics and immunomodulation of gut mucosal defences: homeostasis and immunopathology. *Nutrients* [Internet]. 29 de mayo de 2013 [citado 19 de mayo de 2018]; 5(6):1869-912. Recuperado a partir de: <http://www.mdpi.com/2072-6643/5/6/1869>
22. Schulberg J, De Cruz P. Characterisation and therapeutic manipulation of the gut microbiome in inflammatory bowel disease. *Intern Med J* [Internet]. marzo de 2016 [citado 19 de mayo de 2018]; 46(3):266-73. Recuperado a partir de: <http://doi.wiley.com/10.1111/imj.13003>
23. Celiberto LS, Bedani R, Rossi EA, Cavallini DCU. Probiotics: The scientific evidence in the context of inflammatory bowel disease. *Crit Rev Food Sci Nutr* [Internet]. 13 de junio de 2017 [citado 19 de mayo de 2018]; 57(9):1759-68. Recuperado a partir de: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/10408398.2014.941457>
24. Derikx LAAP, Dieleman LA, Hoentjen F. Probiotics and prebiotics in ulcerative colitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* [Internet]. febrero de 2016 [citado 19 de mayo de 2018]; 30(1):55-71. Recuperado a partir de: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1521691816000093>
25. Orel R, Kamhi Trop T. Intestinal microbiota, probiotics and prebiotics in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* [Internet]. 7 de septiembre de 2014 [citado 19 de mayo de 2018]; 20(33):11505-24. Recuperado a partir de: <http://www.wjgnet.com/1007-9327/full/v20/i33/11505.htm>

26. Ganji-Arjenaki M, Rafieian-Kopaei M. Probiotics are a good choice in remission of inflammatory bowel diseases: A meta analysis and systematic review. *J Cell Physiol* [Internet]. marzo de 2018 [citado 19 de mayo de 2018]; 233(3):2091-103. Recuperado a partir de: <http://doi.wiley.com/10.1002/jcp.25911>
27. Qiao YQ, Cai CW, Ran ZH. Therapeutic modulation of gut microbiota in inflammatory bowel disease: More questions to be answered. *J Dig Dis* [Internet]. diciembre de 2016 [citado 19 de mayo de 2018]; 17(12):800-10. Recuperado a partir de: <http://doi.wiley.com/10.1111/1751-2980.12422>
28. Korada SK, Yarla NS, Bishayee A, Aliev G, Aruna Lakshmi K, Arunasree MK, et al. Can Probiotics Cure Inflammatory Bowel Diseases? *Curr Pharm Des* [Internet]. 2016 [citado 19 de mayo de 2018]; 22(7):904-17. Recuperado a partir de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26648465>
29. Marchesi JR, Adams DH, Fava F, Hermes GDA, Hirschfield GM, Hold G, et al. The gut microbiota and host health: a new clinical frontier. *Gut* [Internet]. febrero de 2016 [citado 19 de mayo de 2018]; 65(2):330-9. Recuperado a partir de: <http://gut.bmj.com/lookup/doi/10.1136/gutjnl-2015-309990>
30. Tanabe S. The effect of probiotics and gut microbiota on Th17 cells. *Int Rev Immunol* [Internet]. 4 de octubre de 2013 [citado 19 de mayo de 2018]; 32(5-6):511-25. Recuperado a partir de: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/08830185.2013.839665>
31. Sinagra E, Tomasello G, Cappello F, Leone A, Cottone M, Bellavia M, et al. Probiotics, prebiotics and symbiotics in inflammatory bowel diseases: state-of-the-art and new insights. *J Biol Regul Homeost Agents* [Internet]. 2013 [citado 19 de mayo de 2018]; 27(4):919-33. Recuperado a partir de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24382173>
32. Chen W-X, Ren L-H, Shi R-H. Enteric microbiota leads to new therapeutic strategies for ulcerative colitis. *World J Gastroenterol* [Internet]. 14 de noviembre de 2014 [citado 19 de mayo de 2018]; 20(42):15657-63. Recuperado a partir de: <http://www.wjgnet.com/1007-9327/full/v20/i42/15657.htm>

33. Clemente JC, Manasson J, Scher JU. The role of the gut microbiome in systemic inflammatory disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 8 de enero de 2018 [citado 19 de mayo de 2018]; 360: j5145. Recuperado a partir de: <http://www.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmj.j5145>
34. Major G, Spiller R. Irritable bowel syndrome, inflammatory bowel disease and the microbiome. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* [Internet]. febrero de 2014 [citado 19 de mayo de 2018]; 21(1):15-21. Recuperado a partir de: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=01266029-201402000-00005>
35. Suchodolski JS, Jergens AE. Recent Advances and Understanding of Using Probiotic-Based Interventions to Restore Homeostasis of the Microbiome for the Prevention/Therapy of Bacterial Diseases. *Microbiol Spectr* [Internet]. American Society of Microbiology; 2016 [citado 19 de mayo de 2018]; 4(2):823-41. Recuperado a partir de: <http://www.asmscience.org/content/book/10.1128/9781555819286.chap29>
36. Chibbar R, Dieleman LA. Probiotics in the Management of Ulcerative Colitis. *J Clin Gastroenterol* [Internet]. 2015 [citado 19 de mayo de 2018]; 49 (1):50-5. Recuperado a partir de: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00004836-201511001-00013>
37. Butel M-J. Probiotics, gut microbiota and health. *Med Mal Infect* [Internet]. enero de 2014 [citado 19 de mayo de 2018]; 44(1):1-8. Recuperado a partir de: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0399077X13003077>
38. Bernstein CN. Antibiotics, probiotics and prebiotics in IBD. *Nestle Nutr Inst Workshop Ser* [Internet]. 2014 [citado 19 de mayo de 2018]; 79:83-100. Recuperado a partir de: <https://www.karger.com/Article/FullText/360713>
39. Patel R, DuPont HL. New approaches for bacteriotherapy: prebiotics, new-generation probiotics, and synbiotics. *Clin Infect Dis* [Internet]. 15 de mayo de 2015 [citado 19 de mayo de 2018]; 60(2):108-21. Recuperado a partir de:

[http://academic.oup.com/cid/article/60/suppl\\_2/S108/379916/New-Approaches-for-Bacteriotherapy-Prebiotics](http://academic.oup.com/cid/article/60/suppl_2/S108/379916/New-Approaches-for-Bacteriotherapy-Prebiotics)

40. Yamamoto T, Shimoyama T, Kuriyama M. Dietary and enteral interventions for Crohn's disease. *Curr Opin Biotechnol* [Internet]. abril de 2017 [citado 19 de mayo de 2018]; 44:69-73. Recuperado a partir de: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0958166916302671>
41. Parian A, Limketkai BN. Dietary Supplement Therapies for Inflammatory Bowel Disease: Crohn's Disease and Ulcerative Colitis. *Curr Pharm Des* [Internet]. 2016 [citado 19 de mayo de 2018]; 22(2):180-8. Recuperado a partir de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26561079>
42. Scaldaferri F, Gerardi V, Mangiola F, Lopetuso LR, Pizzoferrato M, Petito V, et al. Role and mechanisms of action of Escherichia coli Nissle 1917 in the maintenance of remission in ulcerative colitis patients: An update. *World J Gastroenterol* [Internet]. 28 de junio de 2016 [citado 19 de mayo de 2018]; 22(24):5505-11. Recuperado a partir de: <http://www.wjgnet.com/1007-9327/full/v22/i24/5505.htm>
43. Shen Z, Zhu C, Quan Y, Yuan W, Wu S, Yang Z, et al. Update on intestinal microbiota in Crohn's disease 2017: Mechanisms, clinical application, adverse reactions, and outlook. *J Gastroenterol Hepatol* [Internet]. noviembre de 2017 [citado 19 de mayo de 2018]; 32(11):1804-12. Recuperado a partir de: <http://doi.wiley.com/10.1111/jgh.13861>
44. Sarowska J, Choroszy-Król I, Regulska-Ilow B, Frej-Mądrzak M, Jama-Kmieciak A. The therapeutic effect of probiotic bacteria on gastrointestinal diseases. *Adv Clin Exp Med* [Internet]. 2013 [citado 19 de mayo de 2018]; 22(5):759-66. Recuperado a partir de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24285463>
45. Forbes A, Escher J, Hébuterne X, Kłęk S, Krznaric Z, Schneider S, et al. ESPEN guideline: Clinical nutrition in inflammatory bowel disease. *Clin Nutr* [Internet]. abril de 2017 [citado 19 de mayo de 2018]; 36(2):321-47. Recuperado a partir de: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0261561416313681>



46. Lichtenstein L, Avni-Biron I, Ben-Bassat O. Probiotics and prebiotics in Crohn's disease therapies. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* [Internet]. febrero de 2016 [citado 19 de mayo de 2018]; 30(1):81-8. Recuperado a partir de: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1521691816000068>
47. Derwa Y, Gracie DJ, Hamlin PJ, Ford AC. Systematic review with meta-analysis: the efficacy of probiotics in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* [Internet]. agosto de 2017 [citado 19 de mayo de 2018]; 46(4):389-400. Recuperado a partir de: <http://doi.wiley.com/10.1111/apt.14203>
48. Michielan A, D'Inca R. Intestinal Permeability in Inflammatory Bowel Disease: Pathogenesis, Clinical Evaluation, and Therapy of Leaky Gut. *Mediators Inflamm* [Internet]. 2015 [citado 19 de mayo de 2018]; 2015:628157. Recuperado a partir de: <http://www.hindawi.com/journals/mi/2015/628157/>
49. Sokol H. Probiotics and antibiotics in IBD. *Dig Dis* [Internet]. 2014 [citado 19 de mayo de 2018]; 32 Suppl 1(s1):10-7. Recuperado a partir de: <https://www.karger.com/Article/FullText/367820>
50. Kruis W. Probiotics. *Dig Dis* [Internet]. 2013 [citado 19 de mayo de 2018]; 31(3-4):385-7. Recuperado a partir de: <https://www.karger.com/Article/FullText/354706>
51. Kanauchi O, Andoh A, Mitsuyama K. Effects of the modulation of microbiota on the gastrointestinal immune system and bowel function. *J Agric Food Chem* [Internet]. 23 de octubre de 2013 [citado 19 de mayo de 2018]; 61(42):9977-83. Recuperado a partir de: <http://pubs.acs.org/doi/10.1021/jf402441f>
52. Dinleyici EC, Kara A, Ozen M, Vandenplas Y. *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 in different clinical conditions. *Expert Opin Biol Ther* [Internet]. 4 de noviembre de 2014 [citado 19 de mayo de 2018]; 14(11):1593-609. Recuperado a partir de: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1517/14712598.2014.937419>
53. Serban DE. Microbiota in Inflammatory Bowel Disease Pathogenesis and Therapy: Is It All About Diet? *Nutr Clin Pract* [Internet]. 9 de diciembre de 2015 [citado 19 de mayo de 2018]; 30(6):760-79. Recuperado a partir de: <http://doi.wiley.com/10.1177/0884533615606898>

54. Wasilewski A, Zielińska M, Storr M, Fichna J. Beneficial Effects of Probiotics, Prebiotics, Synbiotics, and Psychobiotics in Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis* [Internet]. julio de 2015 [citado 19 de mayo de 2018]; 21(7):1674-82. Recuperado a partir de: <https://academic.oup.com/ibdjournal/article/21/7/1674-1682/4604272>
55. Berg D, Clemente JC, Colombel J-F. Can inflammatory bowel disease be permanently treated with short-term interventions on the microbiome? *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 10 de junio de 2015 [citado 19 de mayo de 2018]; 9(6):781-95. Recuperado a partir de: <http://informahealthcare.com/doi/abs/10.1586/17474124.2015.1013031>
56. Cammarota G, Ianiro G, Cianci R, Bibbò S, Gasbarrini A, Currò D. The involvement of gut microbiota in inflammatory bowel disease pathogenesis: potential for therapy. *Pharmacol Ther* [Internet]. mayo de 2015 [citado 19 de mayo de 2018]; 149:191-212. Recuperado a partir de: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0163725814002356>
57. Losurdo G, Iannone A, Contaldo A, Ierardi E, Di Leo A, Principi M. Escherichia coli Nissle 1917 in ulcerative colitis treatment: systematic review and meta-analysis. *J Gastrointest Liver Dis* [Internet]. 1 de diciembre de 2015 [citado 19 de mayo de 2018]; 24(4):499-505. Recuperado a partir de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26697577>
58. Dong J, Teng G, Wei T, Gao W, Wang H. Methodological Quality Assessment of Meta-Analyses and Systematic Reviews of Probiotics in Inflammatory Bowel Disease and Pouchitis. Green J, editor. *PLoS One* [Internet]. 22 de diciembre de 2016 [citado 19 de mayo de 2018]; 11(12):e0168785. Recuperado a partir de: <http://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0168785>
59. Currò D, Ianiro G, Pecere S, Bibbò S, Cammarota G. Probiotics, fibre and herbal medicinal products for functional and inflammatory bowel disorders. *Br J Pharmacol* [Internet]. junio de 2017 [citado 19 de mayo de 2018]; 174(11):1426-49. Recuperado a partir de: <http://doi.wiley.com/10.1111/bph.13632>