



FACULTAD DE FARMACIA

Grado en Farmacia

Eficacia de los probióticos en el Síndrome del Intestino Irritable

Memoria de Trabajo Fin de Grado

Sant Joan d'Alacant

Junio 2020

Autor: Saray Mayor Perseguer

Modalidad: Revisión bibliográfica

Tutor/es: Amelia Ramon López/ José Ricardo Nalda Molina

ÍNDICE

| | |
|--------------------------|----|
| RESUMEN | 3 |
| ABSTRACT | 4 |
| INTRODUCCIÓN | 5 |
| OBJETIVOS | 9 |
| MATERIAL Y MÉTODOS | 9 |
| RESULTADOS | 11 |
| DISCUSIÓN | 15 |
| CONCLUSIÓN | 21 |
| BIBLIOGRAFÍA | 22 |



RESUMEN

El síndrome del intestino irritable (SII) es un trastorno gastrointestinal funcional caracterizado por molestias abdominales, dolor, hinchazón y hábitos intestinales alterados. Las manifestaciones clínicas dependen de la gravedad de la enfermedad. La fisiopatología exacta del SII queda por dilucidar, pero está relacionada en parte con alteraciones en la microbiota intestinal, hipersensibilidad visceral, cambios en la motilidad gastrointestinal, inflamación, factores dietéticos, malabsorción de ácidos biliares, alteraciones en el sistema nervioso entérico y el sobrecrecimiento bacteriano. El objetivo de esta revisión sistemática ha sido evaluar la eficacia de los probióticos en el síndrome del intestino irritable. La información se obtuvo de fuentes y publicaciones especializadas en el ámbito de la salud. La base de datos utilizada fue MEDLINE usando descriptores como "Irritable Bowel Syndrome", "probiotics" y "Efficacy. Tras una lectura minuciosa de los estudios, se observó que no existe una evidencia científicamente comprobada sobre los probióticos en el síndrome del intestino irritable ya que los resultados recopilados en los 11 artículos que incluimos no mostraban igualdad en los resultados. Por tanto, "se necesitan más estudios para determinar si el probiótico en estudio puede ofrecer clínica beneficios para el SII"

Palabras claves: síndrome del intestino irritable, eficacia, probióticos.

ABSTRACT

Irritable bowel syndrome (IBS) is a functional gastrointestinal disorder characterized by abdominal discomfort, pain, bloating, and altered bowel habits. The clinical manifestations depend on the severity of the disease. The exact pathophysiology of IBS remains to be elucidated, but it is related in part to alterations in the intestinal microbiota, visceral hypersensitivity, changes in gastrointestinal motility, inflammation, dietary factors, bile acid malabsorption, alterations in the enteric nervous system and bacterial overgrowth. The objective of this systematic review has been to evaluate the efficacy of probiotics in irritable bowel syndrome. The information was obtained from sources and specialized publications in the field of health. The information was obtained from specialized sources and publications in the field of health. The database used was MEDLINE using descriptors such as "Irritable Bowel Syndrome", "probiotics" and "Efficacy. After a careful reading of the studies, it was observed that there is no scientifically proven evidence on probiotics in irritable bowel syndrome since the results compiled in the 11 articles we included did not show equality in the results. Therefore, "more studies are needed to determine if the probiotic under study can offer clinical benefits for IBS."

Keywords: irritable bowel syndrome, efficacy, probiotics

INTRODUCCIÓN

El síndrome del intestino irritable (SII) es un trastorno gastrointestinal funcional caracterizado por molestias abdominales, dolor, hinchazón y hábitos intestinales alterados¹. La calidad de vida (QOL) de las personas con SII se ve gravemente afectada, con importantes impactos en el sistema de atención médica con visitas a médicos de atención primaria y gastroenterólogos. De hecho, el SII es el diagnóstico más frecuente en las prácticas de gastroenterología y uno de los diagnósticos más frecuentes en las prácticas de atención primaria² lo que comporta una gran repercusión sanitaria, social y económica³. Estos síntomas del SII son problemáticos para los pacientes, provocan una menor calidad de vida e interfieren con las interacciones sociales². Por tanto, uno de los objetivos principales es mejorar la calidad de vida de estos pacientes⁴.

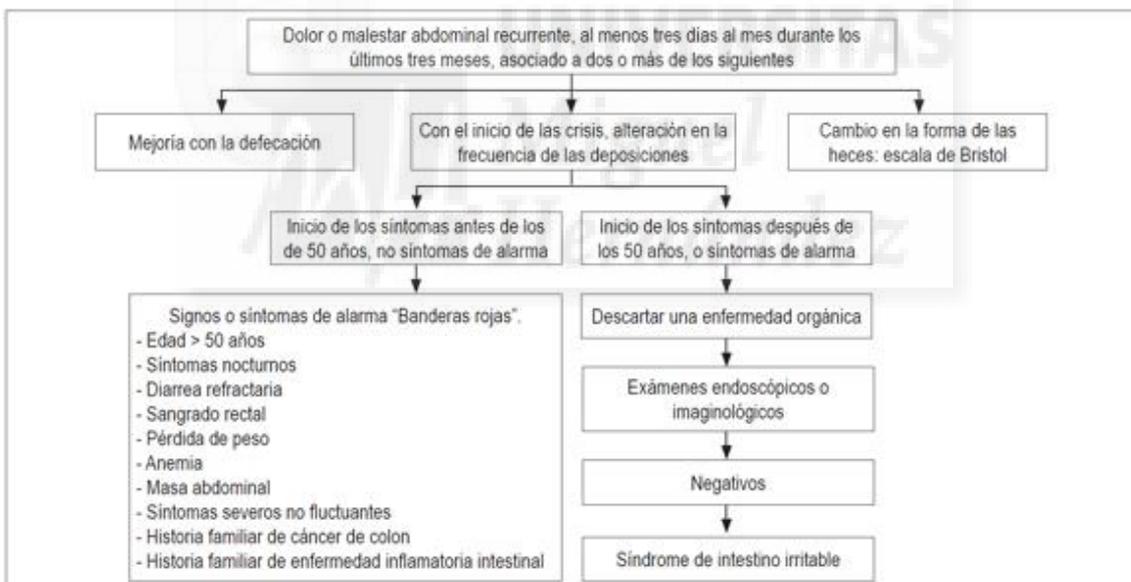
Las manifestaciones clínicas del SII son: dolor abdominal, distensión /hinchazón y alteraciones en el ritmo de deposiciones ya sea en forma de estreñimiento, de diarrea o de ambas. El dolor es un síntoma exigido para poder diagnosticar de SII, puede ser de tipo cólico o constante, aparecer de manera impredecible, ser de localización variable y tener una intensidad que se modifica con la defecación⁴. Según la sintomatología específica, los pacientes con SII pueden subclasificarse en tres grupos principales: predominio del estreñimiento (SII-E), predominio de diarrea (SII-D) y patrones intestinales mixtos (SII-M), cada uno con una distribución aproximadamente igual².

El diagnóstico de SII sigue siendo difícil porque es clínicamente heterogéneo, carece de marcadores biológicos, muchas otras enfermedades comparten sus manifestaciones clínicas y a menudo resulta difícil para pacientes y médicos aceptar un diagnóstico basado en síntomas. En las cuatro últimas décadas han aparecido distintos criterios diagnósticos, pero ninguno de ellos ha demostrado ser el método ideal para diagnosticar SII con precisión⁵.

Los criterios de Roma permiten caracterizar, clasificar y categorizar los trastornos funcionales gastrointestinales, utilizando un sistema de jerarquización basado en síntomas⁶. Hoy en día el diagnóstico de SII se realiza según los criterios de Roma y ausencia de criterios de alarma mostrados en el algoritmo 1.

Para diagnosticar el SII según los criterios Roma IV el paciente debe presentar: dolor abdominal recurrente al menos una vez por semana en los 3 meses anteriores, dolor asociado con al menos dos de los siguientes: defecación, alteraciones en la frecuencia de las heces y cambios en forma de heces⁷. La mayoría de los clínicos sigue creyendo que el SII es un diagnóstico de exclusión y no un diagnóstico positivo basado en la anamnesis, exploración física, criterios diagnósticos y ausencia de criterios de alarma⁵.

ALGORITMO 1. DIAGNÓSTICO DEL SÍNDROME DE INTESTINO IRRITABLE.



En España, la prevalencia de SII en la población general adulta varía entre un 3,3% y un 14%, en función de los criterios diagnósticos utilizados³ y se presenta con mayor frecuencia en mujeres de entre 20 y 50 años⁸.

Se han identificado varios factores de riesgo para el SII, como los problemas psicológicos, el estrés, la intolerancia alimentaria y el sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado².

Una de las características definitorias del SII, compartida con el resto de los trastornos funcionales, es el desconocimiento de su etiología y en gran medida de sus mecanismos fisiopatológicos. El SII se considera un trastorno multifactorial, en el que en la mayoría de los casos no existe una causa conocida que lo origine, pero puede estar relacionado con el antecedente de acontecimientos estresantes previos, como, por ejemplo, una gastroenteritis aguda³.

La fisiopatología exacta del SII queda por dilucidar, pero está relacionada en parte con alteraciones en la microbiota intestinal, hipersensibilidad visceral, cambios en la motilidad gastrointestinal (GI), inflamación, factores dietéticos, malabsorción de ácidos biliares, alteraciones en el sistema nervioso entérico y el sobrecrecimiento bacteriano^{7,3}. El tracto gastrointestinal humano alberga un abundante y complejo ecosistema microbiano que se estima que contiene más de 35.000 especies⁴. La alteración de la composición de la microbiota, que puede ser causada por estrés psicofísico, dietético o ambiental, se define como disbiosis y puede conducir a condiciones patológicas. Las evidencias experimentales han demostrado cada vez más una correlación entre el desequilibrio de microbiota y la inducción del síndrome del intestino irritable⁹. Recientemente, se ha planteado la posibilidad de que exista una relación causal entre los factores estresantes psicológicos y los fenómenos inflamatorios³. Estudios recientes han descrito anomalías inflamatorias en biopsias de la mucosa intestinal de pacientes con SII¹⁰.

Se ha descrito que algunos pacientes afectados de SII del subtipo con predominio de diarrea presentan un tránsito intestinal y colónico rápido, mientras que los pacientes con SII subtipo estreñimiento, tienen enlentecido el tránsito³. Además, se han observado que no hay anomalías estructurales intestinales que acompañen al síndrome ².

No existe un algoritmo de tratamiento validado para pacientes con SII⁷ pero el objetivo del tratamiento se centra en reducir la gravedad, frecuencia de los síntomas y mejorar la calidad de vida de los pacientes. Son de primera elección promover estilos de vida saludables que incluyan actividad física y una alimentación que evite excesos de grasas, alcohol, café y especias, así como una adecuada ingesta hídrica. Los estudios disponibles en relación a los fármacos que se emplean de forma habitual en el manejo del SII presentan importantes limitaciones metodológicas, y van orientados hacia el síntoma predominante. En paciente con SII y predominio de estreñimiento el tratamiento de elección son fibras solubles como plantago ovata, laxantes como el polietilenglicol para mejorar el estreñimiento y linaclotida. En cambio, para pacientes con predominio de diarrea son adecuados los fármacos antidiarreicos como la loperamida ya que inhibe el peristaltismo y reduce el número de deposiciones, fármacos antiespasmódicos como la mebeverina, el bromuro de pinaverio, la trimebutina y otilonio bromuro. Además, el aceite de menta a dosis de 187-225 mg 3 veces al día, se ha utilizado por su efecto antiespasmódico. Ha demostrado su eficacia en algunos estudios en mejorar la flatulencia, distensión y dolor abdominal con pocos efectos secundarios y puede estar indicado en algunos pacientes con estos síntomas.

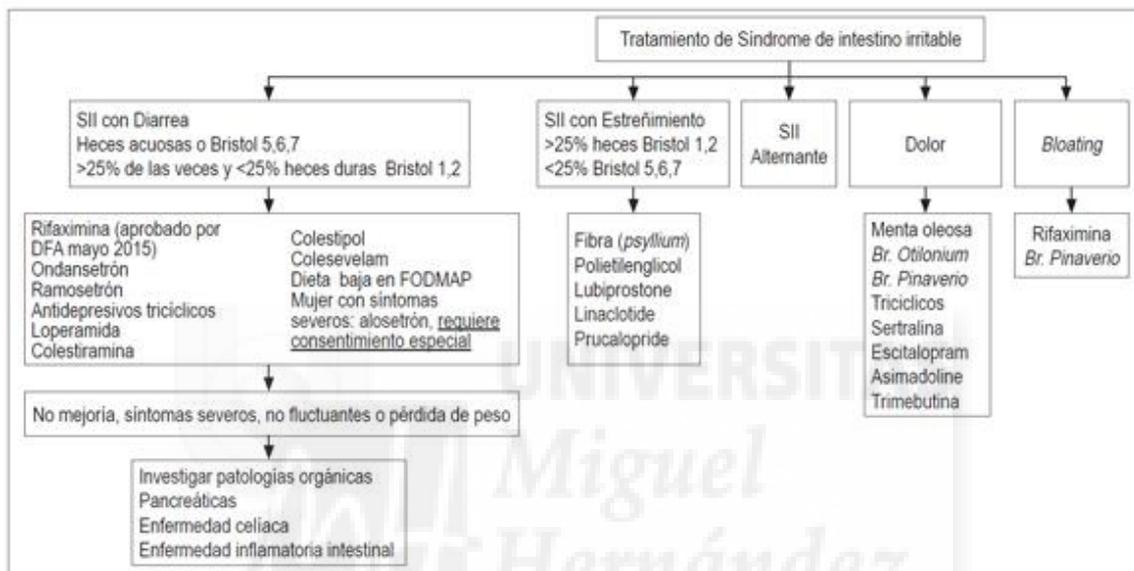
Si los síntomas son graves y no hay respuesta satisfactoria podrían utilizarse fármacos antidepresivos como (fluoxetina, sertralina, citalopram, paroxetina o nortriptilina y Imipramina), fármacos antagonistas de serotonina como el ondasertron y antibióticos como la rifaximina¹¹. Sin embargo, en muchos casos, todas estas opciones siguen siendo decepcionantes para el alivio del dolor abdominal. La eficacia terapéutica en el SII probablemente se ve afectada por la patogénesis heterogénea de la enfermedad¹².

En este contexto, los probióticos se han convertido en una alternativa para paliar los síntomas de los pacientes con síndrome de intestino irritable (SII).

La Organización Mundial de la Salud definió los probióticos como "microorganismos vivos que, cuando se administran en cantidades adecuadas, confieren un beneficio para la salud del huésped" y son capaces de prevenir o

mejorar algunas enfermedades. El consumo de probióticos se asocia con una gama de beneficios para la salud, incluida la estimulación del sistema inmunitario, la protección contra enfermedades diarreicas, disminución del colesterol, atenuación de los trastornos inflamatorios¹⁴, mejorar las características de la microbiota, disminuir la hipersensibilidad visceral y mejorar el efecto de la motilidad gastrointestinal¹⁵.

ALGORITMO 2. TRATAMIENTO DEL SÍNDROME INTESTINO IRRITABLE.



OBJETIVOS

Realizar una revisión sistemática sobre la eficacia de los probióticos en el síndrome del intestino irritable

MATERIAL Y MÉTODOS

Fuente de obtención de datos

Los datos usados en esta revisión sistemática se han obtenido a través de la base de datos bibliográfica Medline vía pubmed, la cual engloba los contenidos más relevantes relacionados con las ciencias de la salud. Al realizar la búsqueda

en Medline usamos los descriptores apropiados de las ciencias de la salud (Mesh terms). Para aquellos artículos que no disponían de acceso al texto completo hemos usado la base de datos SciELO. La revisión se realizó en abril de 2020.

Ecuación de búsqueda

Para la recopilación de la información usamos términos principales como "Irritable Bowel Syndrome", "probiotics" y "Efficacy". Estos términos fueron incluidos en los descriptores (Mesh) pero también se incluyeron en el título y en el resumen, combinándolos con los operadores booleanos AND y OR.

Finalmente la ecuación de búsqueda quedó así: (((Irritable Bowel Syndrome[MeSH Terms]) OR Irritable Bowel Syndrome[Title/Abstract])) AND ((probiotics[MeSH Terms]) OR probiotics[Title/Abstract])) AND (((Efficacy[MeSH Terms]) OR Efficacy[Title/Abstract]))

Con esta ecuación de búsqueda aparecieron un total de 251 artículos, para restringir la búsqueda se decidió aplicar filtros como: artículos específicos en humanos, población adulta y que se hayan publicado en los últimos 10 años.

Finalmente obtuvimos esta ecuación de búsqueda: (((Irritable Bowel Syndrome [MeSH Terms]) OR Irritable Bowel Syndrome [Title/Abstract])) AND ((probiotics[MeSH Terms]) OR probiotics[Title/Abstract])) AND (((Efficacy[MeSH Terms]) OR Efficacy[Title/Abstract])) Filters: published in the last 10 years; Humans; Adult: 19+ years. Quedando un total de 42 artículos los cuales engloban la población (síndrome de colon irritable), la intervención (probióticos) y el resultado (eficacia).

Selección final de artículos

Finalmente, de un total de 42 artículos se seleccionaron 16, los cuales se adecuaban más a los objetivos de la búsqueda. Se excluyeron los artículos que hablaban de asociaciones de fármacos con los probióticos, ya que nuestro objetivo era basarnos únicamente en los probióticos. Los idiomas que se han tenido en cuenta son el inglés y el español, descartando todos aquellos que fueran de otro idioma

RESULTADOS

Al aplicar los criterios de busque se recuperaron 251 referencias todas procedentes de la base de datos MEDLINE.

Para restringir la búsqueda aplicamos criterios de exclusión e inclusión obteniendo 42 artículos de los cuales se aceptaron 11.

Los estudios revisados fueron 11 ensayos clínicos, aleatorizados y controlados con placebo, la patología estudiada en todos los estudios fue el síndrome del intestino irritable. El periodo de seguimiento en los estudios seleccionados oscilaba entre 4 y 12 semanas incluso en algunos estudios llegaba a ser una duración de 90 días.

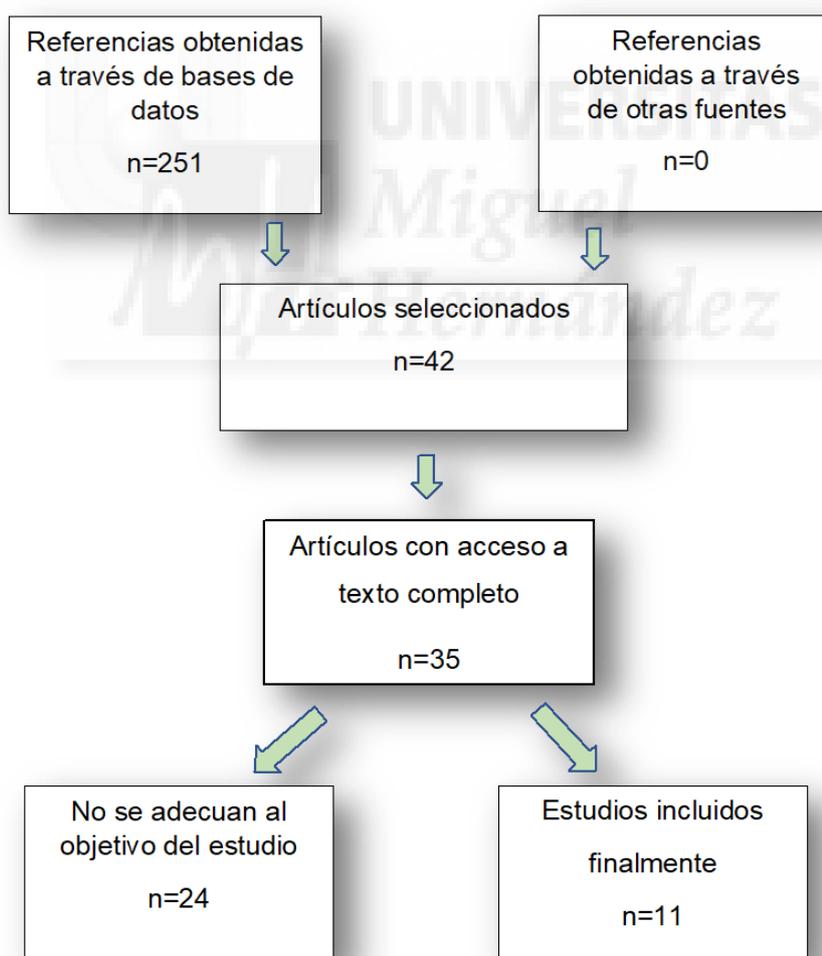


Tabla1: Resumen de los artículos seleccionados

| Autor, año | Diseño | País | Población | Duración del tratamiento | Objetivos | Resultados |
|------------------------------|---|--------------------|---|--------------------------|---|---|
| S. Guglielmetti et al 2011 | Prospectivo Multicéntrico Aleatorizado Doble ciego Controlado con placebo | Alemania | Edad: 18-68 años Criterios Roma III H/M: 40/82 N=119 Subtipos: SIID, SIIE, SIIM | 4 semanas | Evaluar la eficacia del probiótico <i>Bifidobacterium Bifium</i> en el alivio de los síntomas del SII y mejora de la calidad de vida | <i>Bifidobacterium bifidum</i> alivió los síntomas del SII y mejoró la calidad de vida |
| Philippe Ducrotté et al 2012 | Multicéntrico Aleatorizado Doble ciego Controlado con placebo | Francia India | Edad: 18-70 años Criterios Roma III H/M=151/63 n=204 | 4 semanas | Evaluar la eficacia de <i>Lactobacillus plantarum</i> en el alivio de los síntomas abdominales que presentan los pacientes con SII | <i>L. plantarum</i> alivió el dolor abdominal e hinchazón, en pacientes con SII |
| Jun Sik Yoon et al 2013 | Aaleatorizado Doble ciego Controlado con placebo | República de Corea | Edad= 19-75 años Criterios Roma III H/M=17/32 n=49 Subtipos: SIID, SIIE, SIIM | 4 semanas | Evaluar los efectos de un probiótico con múltiples especies en los síntomas del SII y en las alteraciones de la microbiota intestinal | Los probióticos de múltiples especies son efectivos en pacientes con SII y además produjeron alteraciones en el microbiota intestinal |
| G.Sisson et al 2014 | Unicentrico Aleatorizado Doble ciego Controlado con placebo | Reino Unido | Edad=18-65 años Criterios Roma III n= 152 (n=52 placebo, n=100 probiótico; relación 2:1) | 12 semanas | Evaluar la eficacia de un probiótico líquido de múltiples especies (Symprove) en el SII | El probiótico de múltiples especies se asoció con una mejoría en la gravedad de los síntomas en pacientes con SII |

| Autor, año | Diseño | País | Población | Duración del tratamiento | Objetivos | Resultados |
|-----------------------------------|---|--------------------|---|--------------------------|--|--|
| Cheryl Stevenson M.Sc. et al 2014 | Aleatorizado Doble ciego Controlado con placebo | África del sur | Edad= 25-75 años Criterios roma II H/M=2/79 n=81 Subtipos: SII-E, SII-D | 8 semanas | Evaluar la eficacia de <i>L.Plantarum</i> para el alivio del dolor abdominal en pacientes con SII | <i>L. plantarum</i> 299 v no proporcionó alivio sintomático, particularmente de dolor abdominal e hinchazón, en pacientes con SII |
| Annemieke Y. Thijssen et al 2015 | Aleatorizado Doble ciego Controlado con placebo | Países Bajos | Edad= 18-65 años Criterios Roma II H/M=25/55 n=80 Subtipos: SIID, SIIE, SIIM y SII indefinido | 8 semanas | Evaluar el efecto del probiótico <i>Lactobacillus casei Shirota</i> | No se observó mejoras en los síntomas |
| Kyungsun Han et al 2016 | Aleatorizado Doble ciego Controlado con un probiótico monocapa | Republica de Corea | Edad= 19-65 años Criterios Roma III H/M n=50 Subtipos: SIID | 4 semanas | Evaluar la eficacia de un probiótico de doble recubrimiento comparado con un probiótico monocapa | Mejora de la morfología de las heces y los síntomas del SII, incluyendo hinchazón, urgencia y moco en las heces de los pacientes con SII predominante en diarrea |
| Valerio Mezzasalma et al 2016 | Aleatorizado Doble ciego Controlado con placebo 3 Brazos (F1 -F2-F3) | Italia | Edad= 18-65 años Criterios Roma III n=157 Subtipos: SIIE | 60 días | Evaluar si dos formulaciones probióticas aportaban beneficio sobre los síntomas en pacientes con SII-E | Las suplementaciones probióticas multiespecies son efectivas en sujetos con SII-E |

| Autor, año | Diseño | País | Población | Duración del tratamiento | Objetivos | Resultados |
|---------------------------|---|----------------|---|--------------------------|---|--|
| K. Hod et al 2017 | Aleatorizado Doble ciego Controlado con placebo | Israel | Edad=18-70 años Criterios Roma III M n=107 Subtipos= SII-D | 8 semanas | Evaluar si un probiotico de multiples especies como (BIO-25) es eficaz para aliviar la sintomatología en pacientes con SII-D | un tratamiento de 8 semanas con BIO-25 mejoró los síntomas en mujeres con SII-D, pero no fue superior al placebo |
| Yi-Yuan Sun et al 2018 | Prospectivo Multicéntrico Aleatorizado Doble ciego Controlado con placebo | China | Edad=18-65 años Criterios Roma III H/M= 113/84 N=200 Subtipos: SII-D | 4 semanas | Evaluar la eficacia y seguridad del <i>Clostridium butyricum</i> en paciente con SII-D | CB mejora síntomas generales, calidad de vida y frecuencia de heces en pacientes con SII-D |
| K. Preston et al 2018 | Prospectivo Aleatorizado Doble ciego Controlado con placebo | Estados Unidos | Edad= mayores de 18 años Criterios Roma III N=113 Subtipos: SIIE, SIID,SIIM | | Evaluar si los genero <i>Lactobacillus casei</i> , <i>Lactobacillus acidophilus</i> y <i>L.Rhammosus</i> mejoran la sintomatología y calidad de vida de los pacientes con SII | No se observaron resultados concluyentes |

DISCUSIÓN

El objetivo principal de cualquier tratamiento es el alivio sintomático de la enfermedad¹². Hasta la fecha, varios estudios han examinado los efectos de probióticos en el SII. Sin embargo, solo unos pocos pueden mostrar un beneficio significativo¹⁵. Son muchas las personas que padecen esta enfermedad por eso es de vital importancia encontrar un tratamiento efectivo que consiga aliviar los síntomas de esta patología.

Investigaciones recientes sugieren que un desequilibrio en la microbiota intestinal y una barrera intestinal disfuncional pueden desencadenar el SII. Así en diversos estudios, se ha informado que los probióticos pueden restaurar la microbiota intestinal y la barrera intestinal, por eso cada vez son de gran interés terapéutico¹⁵ ya que podrían convertirse en una alternativa eficaz en el tratamiento del SII. No obstante, hasta la fecha, ningún estudio puede garantizar inequívocamente el modo de acción de los probióticos¹⁵. Además, no hay ninguna cepa probiótica que demuestre un alivio significativo de los síntomas y mejoren la calidad de vida de los pacientes¹⁵. Es por ello que existen múltiples ensayos clínicos en la última década han tenido como objetivo estudiar la seguridad y eficacia de varias cepas probióticas en tratamiento de pacientes con SII¹⁶.

En este sentido, el objetivo de esta revisión sistemática fue evaluar la eficacia de los probióticos en pacientes que padecen de SII. Tras una lectura minuciosa se descartaron gran cantidad de artículos ya que no se adecuaban a nuestro objetivo principal. En conclusión, un total de 11 artículos fueron revisados, todos fueron ensayos clínicos aleatorizados.

Los sujetos incluidos en los estudios firmaron el consentimiento informado para poder participar en los estudios, además cumplieron con los criterios de inclusión y criterios de exclusión para ser incorporados.

En esta revisión sistemática nos encontramos con estudios donde analizan formulaciones de probióticos con una única cepa probiótica y formulaciones compuestas por múltiples cepas probióticas.

En un estudio realizado por S. Guglielmetti et al estudiaron la cepa probiótica *Bifidobacterium Bifium* donde se observó un beneficio en el alivio de los síntomas globales y específicos del SII (dolor abdominal, hinchazón, urgencia en la defecación). Además, presentaba un buen perfil de seguridad haciendo que esta cepa probiótica pueda ser una gran alternativa en el tratamiento del SII. Sin embargo, quizás estos resultados este influenciados por algunas limitaciones que tiene el estudio como: duración corta del estudio (4 semanas), la población de estudio no era lo suficientemente grande para cada subtipo de SII y los síntomas eran clasificados como leve-moderados. Por tanto, no se sabe con exactitud si algunos subtipos de SII se beneficiarían más del consumo de *B. bifidum* MIMBb75 que otros, al igual ocurre con los sujetos con síntomas graves-severos¹⁵.

Otra de las cepas probióticas estudiadas es *Clostridium butyricum* estudiada por Yi-Yuan Sun et al. *Clostridium butyricum* (CB) es un butírico anaerobio grampositivo productor de ácido que existe en el intestino de los humanos y se ha utilizado clínicamente en varias enfermedades como la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) y la diarrea asociada a antimicrobianos. La eficacia de CB en el tratamiento del SII aún se desconoce, por eso, el objetivo fue evaluar la eficacia y seguridad de CB en pacientes con SII-D. En este caso los sujetos del estudio solo presentaban (SII-D), no se incluyeron más subtipos de SII. Como resultados se observó una mejora significativa del hábito intestinal, gravedad de los síntomas y aumento de la calidad de vida. En cambio, respecto al dolor e hinchazón, no se observaron diferencias entre el grupo de tratamiento y el grupo placebo. El resultado mostró una eficacia significativa de CB en el tratamiento de IBS-D especialmente para los pacientes con síntomas moderados a severos.¹⁴

Dos estudios llevados a cabo por Philippe Ducrotté et al y Cheryl Stevenson M.Sc. et al evaluaron la eficacia de la cepa probiótica *Lactobacillus plantarum*,

pero los resultados en relación con la eficacia fueron dispares. El estudio de Philippe Ducrotté et al mostró beneficio en síntomas como dolor abdominal e hinchazón, en cambio¹² Cheryl Stevenson M.Sc. et al informaron que la cepa probiótica *L. plantarum* no aliviaba estos síntomas. Entre ambos estudios hay diferencias en la duración del tratamiento dando la sensación como si el efecto de la *L. plantarum* se observase mejor a corto plazo¹⁶. Posiblemente la población inscrita en ambos estudios presente características diferentes dificultando la comparación entre ambos estudios.

Annemieke Y. Thijssen et al realizaron otro estudio sobre el género *Lactobacillus*, pero en este caso la especie era *L. casei Shirota* tras realizar el estudio no se encontraron beneficios estadísticamente significativos. Los sujetos tomaron durante 8 semanas este producto probiótico y fueron seguidos durante 8 semanas más. En la semana 8, tras evaluar a los sujetos no se observaron diferencias en los síntomas, pero después del tratamiento en la semana 16 si se observó una disminución de los síntomas. Esta mejoría de los síntomas no fue superior que en grupo placebo. Además, esta disminución de los síntomas quizás esté relacionada con la progresión natural de los síntomas que fluctúan con el tiempo, interfiriendo en los resultados¹.

En Estados Unidos, K. Preston et al decidieron evaluar una combinación de probióticos del género *Lactobacillus*, esta combinación contenía *L. acidophilus*, *L. casei*, *L. rhamnosus*. Este estudio comprobó si esta combinación de probióticos resultaba beneficiosa en la mejora de los síntomas y calidad de vida de los pacientes que padecen SII. Desafortunadamente no se encontraron resultados concluyentes donde demuestren el beneficio de estas cepas probióticas².

Finalmente, cuatro estudios decidieron evaluar la eficacia de los tratamientos que contenían múltiples especies de probióticos. Jun Sik Yoon et al estudiaron la eficacia de un tratamiento probiótico (LacClean Gold-S) que contenía 6 especies de bacterias vivas. Las seis cepas de probióticos fueron *Bifidobacterium Bifidum*, *Bifidobacterium lactis*, *Bifidobacterium Longum*,

Lactobacillus acidophilus, *Lactobacillus Rhamnosus* y *Streptococcus thermophilus*. En comparación con el placebo los probióticos de múltiples especies resultaron ser efectivos para el alivio de los síntomas globales y síntomas como dolor /molestias e hinchazón. Se observaron cambios en la microbiota intestinal en el número de *B. lactis*, *L. rhamnosus* y *S. thermophilus* observando un aumento después del tratamiento. Los probióticos de múltiples especies pueden tener una variedad de diferentes efectos beneficiosos sobre los síntomas del SII porque cada especie actúa de manera particular en el tracto gastrointestinal y dos o más especies que actúan juntas pueden tener un efecto sinérgico. A pesar de mostrar beneficio cabe destacar que el número de sujetos reclutados fue muy bajo, pudiendo afectar en los resultados¹⁷.

G. Sisson et al también decidieron comprobar la eficacia de un probiótico multiespecies (Symprove) cuya formulación líquida contenía *L. rhamnosus*, *L. plantarum*, *L. acidophilus* y *Enterococcus faecium*. Se observaron mejoras en las puntuaciones de dolor abdominal y satisfacción con sus hábitos intestinales. Sin embargo, no se observaron diferencias en la calidad de vida entre el grupo de estudio y el placebo. Los resultados parecían respaldar que este probiótico de múltiples cepas es eficaz para mejorar la gravedad de los síntomas en pacientes con SII. Un inconveniente de este estudio es que se trata de un estudio unicéntrico por lo que sería necesario respaldar esta información con un estudio multicéntrico¹⁸.

Valerio Mezzasalma et al realizaron un estudio con el objetivo investigar la eficacia de dos formulaciones probióticas en sujetos con SII-E. La formulación 1 (F1) contenía *L. acidophilus* y *L. reuteri* mientras que la formulación 2 (F2) contenía *L. plantarum*, *L. rhamnosus* y *B. animalis lactis*. Estas formulaciones fueron comparadas con placebo (F3). Los sujetos reclutados en este estudio únicamente presentaban SII-E. Se evaluaron cambios en la microbiota intestinal y se observaron beneficios gastrointestinales en los pacientes.

De hecho, se sabe que el nivel de bifidobacterias y especies de lactobacilos es menor en el caso de pacientes con SII en comparación con personas sanas y

varios de los estudios demuestran que la suplementación de ellos, o mezclas incluyendo especies de estos géneros, es eficaz para aliviar síntomas del SII. El cambio de los síntomas está relacionado con la mejora en la calidad de vida y resultó en una mejora estadísticamente significativa mayor en los grupos de probióticos (F1 y F2) en comparación con el grupo de placebo (F3). Las diferencias significativas entre las dos mezclas de probióticos (F1 y F2) con respecto al grupo placebo (F3) tuvieron un valor de $P < 0,001$. En cambio, no se observaron diferencias entre los grupos F1 y F2 ($P > 0,05$). Por tanto, la mejora clínica de este estudio puede estar asociada con el mantenimiento y estabilidad de la microbiota intestinal a partir del consumo de probióticos aportando efectos positivos en sujetos afectados por SII-E⁹.

El último artículo revisado fue un estudio elaborado por K. Hod et al, este estudio también se centró en los probióticos de múltiples especies. En este estudio únicamente se reclutaron mujeres con SII-D. El agente probiótico utilizado en el estudio fue BIO-25, una combinación probiótica de varias especies. Cada cápsula contenía 11 cepas diferentes: *Lactobacillus rhamnosus*, *L. casei*, *L. paracasei*, *L. plantarum*, *L. acidophilus*, *Bifidobacterium bifidum*, *B. longum*, *B. breve*, *B. infantis*, *Streptococcus thermophilus*, *L. bulgaricus*, *Lactococcus lactis*. En definitiva, el tratamiento de BIO-25 durante 8 semanas mostró un efecto beneficioso en los síntomas de mujeres con SII-D pero no fue superior al placebo en ninguno de los criterios evaluados. En este estudio se incluyeron marcadores inflamatorios como proteínas reactivas C de alta sensibilidad (hs-CRP) y calprotectina fecal (FC) estos marcadores son los más utilizados por los gastroenterólogos. La hs-CRP es una proteína producida por los hepatocitos en respuesta a cualquier tipo de inflamación sistémica, por lo que es un marcador inflamatorio no específico, en cambio la FC es una proteína liberada en el intestino durante inflamación intestinal, por lo tanto, los niveles de FC son un marcador más específico para inflamación intestinal. Estos marcadores se evaluaron como variables de resultado secundarias, con la esperanza de aumentar nuestra comprensión de la fisiopatología del SII.

En este sentido, solo dos ensayos clínicos anteriores sobre SII y probióticos habían evaluado los marcadores inflamatorios. En este estudio no se pudo demostrar el beneficio de BIO-25 en pacientes con SII-D. Tampoco encontramos cambios significativos en los niveles de hs-CRP o FC. Por eso existe una clara necesidad de más estudios de alta calidad, antes de que se pueda dar una respuesta definitiva sobre el papel de probióticos en el tratamiento del SII¹⁰.

Adicionalmente se incorporó un estudio cuyo propósito fue evaluar los efectos que proporciona un probiótico de múltiples especies recubierto con doble capa proteica en pacientes con SII-D. En este caso no se comparó con placebo, se comparó con otro probiótico de múltiples especies el cual no presentaba recubrimiento especial. El probiótico está formulado con especies como *L. plantarum*, *L. acidophilus*, *L. rhamnosus*, *B. bifidum*, *B. longum*, *B. lactis*, *Streptococcus thermophilus*. El grupo de doble recubrimiento mostró mejoras en la hinchazón, urgencia y moco en heces, mientras que dolor y molestias abdominales tuvo mejor eficacia en el grupo sin recubrimiento. Síntomas relacionados con la forma de las heces, como moco en las heces y sensación de hinchazón, podría haber llevado a resultados más satisfactorios en el grupo de doble recubrimiento a pesar de la mejora general en el grupo sin recubrimiento. Aun así, no hubo diferencias significativas entre ambos grupos¹⁹.

Se realizó un análisis de la microbiota intestinal después del tratamiento, se analizaron las bacterias probióticas administradas, bacterias del género *Prevotella*, *Clostridium coccoides* y *Veillonella*. Tras el análisis se observó un aumento de bacterias gran positivas, sobre todo del género *Bifidobacterias*. El estudio mostró una correlación negativa entre el género *Bifidobacterias* y urgencia en la defecación. De igual modo, *Prevotella* mostró correlación negativa con el grado de moco en las heces mientras que *Clostridium* mostró una correlación negativa con dolor abdominal. Sin embargo, las correlaciones entre los síntomas del SII y la microbiota intestinal aún no están claros¹⁹.

En resumen, de los 11 artículos revisados, 3 estudios no demostraron beneficio en los síntomas. Entre los estudios que, si se observó beneficio en el alivio de los síntomas, uno de ellos no mostró un efecto superior al placebo.

CONCLUSIÓN

El SII es un síndrome multifactorial complejo, con diferentes mecanismos patogénicos que funcionan en conjunto, por lo que una combinación de terapias, más bien que la monoterapia, es más probable que sea beneficioso. Tras la realización de la revisión sistemática en Medline del efecto de la administración de probióticos en el SII, se seleccionaron 11 artículos científicos. Con el análisis de los estudios incluidos no se puede generalizar ni demostrar el efecto beneficioso de los probióticos, ya que hay controversia entre los artículos revisados.

Factores como la dieta, toma de medicación de venta libre, evolución natural de los síntomas también podrían haber supuesto interferencias en los resultados.

"Se necesitan más estudios para determinar si el probiótico en estudio puede ofrecer clínica beneficios para el SII"

BIBLIOGRAFÍA

1. Thijssen, A. Y., Clemens, C. H. M., Vankerckhoven, V., Goossens, H., Jonkers, D. M. A. E., & Masclee, A. A. M. (2016). Efficacy of *Lactobacillus casei* Shirota for patients with irritable bowel syndrome. *European Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 28(1), 8–14.
2. Preston K¹, Krumian R¹, Hattner J², de Montigny D³, Stewart M², Gaddam S⁴. *Lactobacillus acidophilus* CL1285, *Lactobacillus casei* LBC80R and *Lactobacillus rhamnosus* CLR2 improve quality-of-life and IBS symptoms: a double-blind, randomised, placebo-controlled study. *Benef Microbes*. 2018 Sep 18;9(5):697-706.
3. Mariam Aguas Peris. 2009. Prevalencia de síndrome del intestino irritable en familiares de primer grado de pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal. Evaluación del impacto sobre la calidad de vida (tesis doctoral). Universidad Miguel Hernández. Elche (Alicante).
4. Dr Agustín Balboa, Dr Costanza Ciriza, Dr Silvia Delgado-Arcos, Dr Fernando Fernández-Bañares, Dr Fermín Mearin, Dr Miguel Minguez, Dr Enrique Rey, Dr Jordi Serra. Documento de actualización de la guía de Práctica Clínica sobre el síndrome del intestino irritable.
5. Fermín Mearin. Diagnóstico del síndrome del intestino irritable: criterios clínicos y biomarcadores. Capítulo 8.
6. Freddy Squella B. Clasificación de Roma III para Síndrome de Intestino Irritable. *Gastroenterol. latinoam* 2012; Vol 23, N° 4: 227-228
7. Lacy, B. E. (2018). Review article: an analysis of safety profiles of treatments for diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, 48(8), 817–830.
8. portal de información para médicos y otros profesionales del ámbito sanitario, <http://isanidad.com>
9. Mezzasalma, V., Manfrini, E., Ferri, E., Sandionigi, A., La Ferla, B., Schiano, I., ... Di Gennaro, P. (2016). A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial: The Efficacy of Multispecies Probiotic

- Supplementation in Alleviating Symptoms of Irritable Bowel Syndrome Associated with Constipation. *BioMed Research International*, 2016.
10. Hod, K., Sperber, A. D., Ron, Y., Boaz, M., Dickman, R., Berliner, S., ... Dekel, R. (2017). A double-blind, placebo-controlled study to assess the effect of a probiotic mixture on symptoms and inflammatory markers in women with diarrhea-predominant IBS. *Neurogastroenterology and Motility*, 29(7).
 11. Carmen Castiñeira Pérez, Carmen Costa Ribas. Síndrome del intestino irritable. Fecha de la última revisión: 29/10/2018
 12. Ducrotté, P., Sawant, P., & Jayanthi, V. (2012). Clinical trial: Lactobacillus plantarum 299v (DSM 9843) improves symptoms of irritable bowel syndrome. *World Journal of Gastroenterology*, 18(30), 4012–4018.
 13. Majeed, M., Nagabhushanam, K., Natarajan, S., Sivakumar, A., Ali, F., Pande, A., ... Karri, S. K. (2016). Bacillus coagulans MTCC 5856 supplementation in the management of diarrhea predominant Irritable Bowel Syndrome: A double blind randomized placebo controlled pilot clinical study. *Nutrition Journal*, 15(1), 1–10.
 14. Sun, Y. Y., Li, M., Li, Y. Y., Li, L. X., Zhai, W. Z., Wang, P., ... Li, Y. Q. (2018). The effect of Clostridium butyricum on symptoms and fecal microbiota in diarrhea-dominant irritable bowel syndrome: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Scientific Reports*, 8(1), 1–11.
 15. Guglielmetti, S., Mora, D., Gschwender, M., & Popp, K. (2011). Randomised clinical trial: Bifidobacterium bifidum MIMBb75 significantly alleviates irritable bowel syndrome and improves quality of life - A double-blind, placebo-controlled study. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, 33(10), 1123–
 16. Stevenson, C., Blaauw, R., Fredericks, E., Visser, J., & Roux, S. (2014). Randomized clinical trial: Effect of lactobacillus plantarum 299 v on symptoms of irritable bowel syndrome. *Nutrition*, 30(10), 1151–1157.
 17. Yoon, J. S., Sohn, W., Lee, O. Y., Lee, S. P., Lee, K. N., Jun, D. W., Lee, H. L., Yoon, B. C., Choi, H. S., Chung, W. S., & Seo, J. G. (2014). Effect

- of multispecies probiotics on irritable bowel syndrome: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Journal of Gastroenterology and Hepatology (Australia)*, 29(1), 52–59
18. Sisson, G., Ayis, S., Sherwood, R. A., & Bjarnason, I. (2014). Randomised clinical trial: A liquid multi-strain probiotic vs. Placebo in the irritable bowel syndrome - A 12 week double-blind study. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, 40(1), 51–62.
19. Han, K., Wang, J., Seo, J. G., & Kim, H. (2017). Efficacy of double-coated probiotics for irritable bowel syndrome: a randomized double-blind controlled trial. *Journal of Gastroenterology*, 52(4), 432–443

