








Monografía de producto







EL SIMBIÓTICO MÁS COMPLETO
PARA EL TRATAMIENTO DEL SII

RETIRACION DE TAPA

Índice

 Introducción	3
 La flora intestinal	3
• CARACTERÍSTICAS	3
• FUNCIONES DE LA FLORA INTESTINAL	3
• INTERACCIÓN ENTRE LA FLORA Y EL EPITELIO INTESTINAL	4
 Trastornos digestivos funcionales	5
 Criterios de Roma III	5
 El síndrome de intestino irritable (SII)	5
• DEFINICIÓN	5
• PREVALENCIA	5
• CARGA SOCIAL Y MORBILIDADES ASOCIADAS	5
- Carga social	5
- Morbidades asociadas	6
• CONCEPTOS ACTUALES DE LA FISIOPATOLOGÍA DEL SII	6
- Factores genéticos y familiares	6
- Estrés y el eje neuro-inmuno-gastrointestinal	7
- SII posinfección	7
• CONSECUENCIAS DE LA ALTERACIÓN DE LA PERMEABILIDAD INTESTINAL	7
• DIAGNÓSTICO DEL SII	9
• TRATAMIENTO DEL SII (Guías OMG)	9
 Dolor abdominal funcional en pediatría	10
• PREVALENCIA	10
• CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE ROMA III	10
- Causas orgánicas y signos de alarma que se deben descartar	11
• IMPACTO DEL DOLOR ABDOMINAL FUNCIONAL SOBRE LA CALIDAD DE VIDA	11
• MANIFESTACIONES SOMÁTICAS EN NIÑOS CON DOLOR ABDOMINAL FUNCIONAL Y EL RIESGO DE TRASTORNOS GASTROINTESTINALES EN LA EDAD ADULTA	12
• EL DOLOR ABDOMINAL FUNCIONAL EN LA INFANCIA SE ASOCIA CON ALTA PREVALENCIA DE FERMENTACIÓN MICROBIANA ANORMAL	13
• TRATAMIENTO	13
- Consideraciones generales	13
 Probióticos	14
• HISTORIA	14
• CARACTERÍSTICAS DE LOS PROBIÓTICOS	14
• MECANISMOS DE ACCIÓN DE LOS PROBIÓTICOS	15
- Competición con bacterias patógenas	15
- Mejoría de la función de la barrera intestinal	15
- Producción de nutrientes importantes para la función intestinal	15
- Inmunomodulación	15

 Prebióticos	15
<hr/>	
• DEFINICIÓN	15
• PROPIEDADES BENEFICIOSAS DE LOS PREBIÓTICOS	16
• CONDICIONES QUE DEBE REUNIR UN PREBIÓTICO	17
• MECANISMOS DE ACCIÓN DE LOS PREBIÓTICOS	17
- Fermentación	17
- Acción moduladora sobre el sistema inmunitario	17
• SIMBIÓTICOS	19
 Experiencias clínicas con probióticos y simbióticos	19
<hr/>	
• SII DEL ADULTO	19
- Experiencias con probióticos	19
- Revisión sistemática y metaanálisis de Moayyedi	19
- Mejoría de la calidad de vida	21
- Experiencias con simbióticos	21
• DOLOR ABDOMINAL FUNCIONAL Y CONSTIPACIÓN EN LA INFANCIA	21
• SEGURIDAD	21
 Multiflora®	21
<hr/>	
• GENERALIDADES DEL PRODUCTO	21
- Origen	21
- Características y presentaciones	21
• INDICACIONES	23
• CARACTERÍSTICAS DE LAS CEPAS BACTERIANAS QUE COMPONEN LA FÓRMULA DE Multiflora®	24
- El prebiótico fructooligosacárido	24
• CARACTERÍSTICAS DE LA PRODUCCIÓN DE Multiflora®	24
- Proceso de fabricación	24
- Estabilidad del concentrado	26
• INFORMES DE ESTABILIDAD DEL CONCENTRADO DE Multiflora®	26
- Viabilidad de los microorganismos probióticos dentro del tracto gastrointestinal	26
- Seguridad del producto. Datos residuales y de tolerancia	27
 Referencias	28
<hr/>	

Introducción

Los probióticos son microorganismos vivos que, al administrarse en cantidades adecuadas, confieren un beneficio para la salud del huésped. Los beneficios de los probióticos han sido demostrados tanto en patologías digestivas como extradigestivas, como la prevención y el tratamiento de la diarrea aguda, el síndrome de intestino irritable (SII), las enfermedades inflamatorias intestinales, o ciertas alteraciones de la inmunidad, entre otras.

Los prebióticos son sustancias no digeribles que brindan un efecto fisiológico beneficioso al huésped, estimulando selectivamente el crecimiento favorable o la actividad de un número limitado de bacterias autóctonas.

Los simbióticos: probióticos + prebióticos, consiguen una sinergia que potencia su acción.

La presente monografía tiene por objeto informar sobre el empleo de los probióticos y prebióticos en el tratamiento del SII del adulto, y en el dolor abdominal funcional y el trastorno del tránsito intestinal del lactante y del niño. Para ello es importante conocer las características de la flora intestinal y su interacción con el huésped.

La flora intestinal

CARACTERÍSTICAS

La mucosa intestinal involucra un área que supera los 300 m², continuamente expuesta a una plétora de antígenos foráneos, de origen bacteriano y de la dieta. Para garantizar una función de absorción normal, es necesario el balance homeostático de la mucosa intestinal. Esto se logra con una estrecha regulación de la barrera epitelial intestinal, que permite la absorción de nutrientes sin desencadenar una reacción

inmunitaria adversa, pero que, a su vez, protege al huésped de agentes potencialmente dañinos.¹

Para controlar estas funciones conflictivas, en la mucosa intestinal se desarrolló un sistema de alta complejidad que confiere tolerancia inmunitaria sobre algunos antígenos, mientras asegura protección contra patógenos potenciales.²

En la luz intestinal existen aproximadamente 500 especies bacterianas que colonizan el tracto gastrointestinal poco después del nacimiento y que mantienen su composición relativamente constante a lo largo de la vida. La cantidad de bacterias va en aumento desde el estómago, que prácticamente es estéril, hasta el colon con unas 10¹²⁻¹⁵ unidades formadoras de colonias (Figura 1).

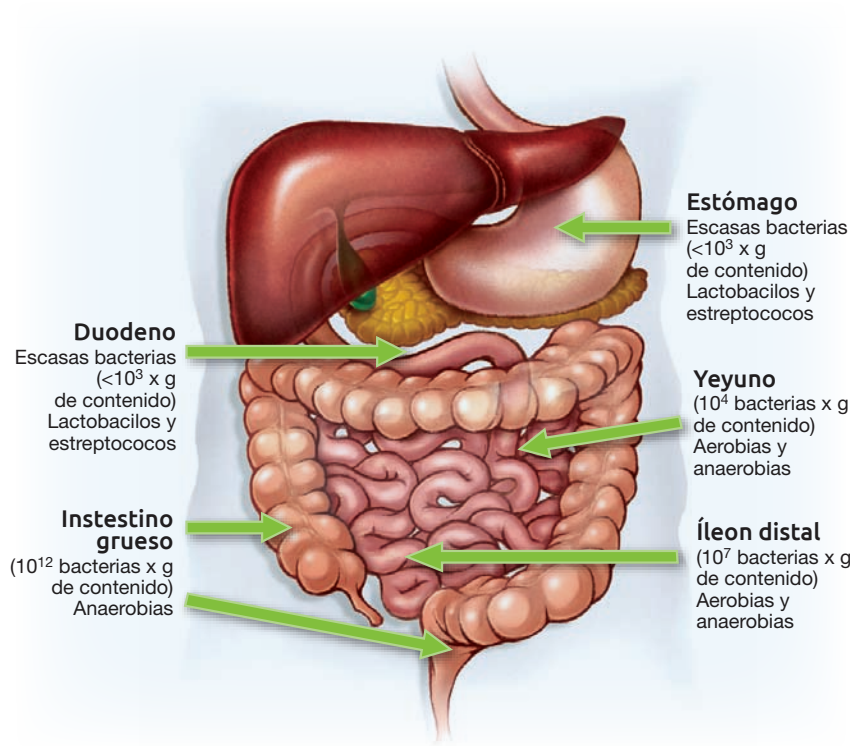
La flora gastrointestinal a su vez se compone de la flora luminal (bacterias dispersas en las heces líquidas) y la flora asociada con la mucosa (bacterias adheridas a la capa mucosa adyacente al epitelio intestinal).

FUNCIONES DE LA FLORA INTESTINAL

Estos dos ecosistemas tienen ambientes y funciones particulares: la flora luminal forma la mayoría de las bacterias del tracto gastrointestinal y participa en la fermentación de carbohidratos y la formación de gases, mientras que la flora asociada con la mucosa interactúa con el sistema inmunitario (Figura 2).¹⁻³

La intensa investigación de los últimos 15 años contribuyó a comprender mejor la complejidad de la flora del tubo digestivo. Se descubrieron nuevas cepas y su concentración relativa en el intestino, la importancia de los alimentos en la regulación de la concentración de las cepas y los cambios asociados con el envejecimiento y las enfermedades crónicas.

Actualmente se considera que el balance de la flora intestinal es un pilar esencial en la salud y el bienestar de los seres humanos. Un aspecto importante es la composición de la flora, donde predominan especies como las bifidobacterias que son funcionales al organismo en detrimento de los gérmenes potencialmente dañinos, como las especies proteolíticas/putrefactivas.⁶



INTERACCIÓN ENTRE LA FLORA Y EL EPITELIO INTESTINAL

Las células epiteliales están equipadas con receptores transmembrana e intracitoplasmáticos llamados receptores de reconocimiento de patrones (PRR: *pattern recognition receptors*), que identifican ligandos macromoleculares microbianos llamados patrones moleculares asociados a bacterias (MAMP: *microbe-associated molecular pattern*).

La activación de estos receptores por los MAMP desencadena múltiples sistemas de señalización en las células epiteliales y genera procesos transcripcionales y postranscripcionales que determinarán una respuesta citoprotectora, inflamatoria o de apoptosis celular.⁷

Las respuestas inflamatorias están mediadas por un vasto sistema inmunitario intestinal, entrelazado en el epitelio intestinal que se compone por el tejido linfoide difuso, las placas de Peyer y los nódulos linfáticos. Adicionalmente, existen las células transportadoras espe-

Figura 1. Distribución de la flora bacteriana en el tubo digestivo. Elaborado sobre el contenido del artículo de Guarner F, *et al.*³

Funciones de la flora intestinal

Flora luminar

- Fermentación de sustratos no digeribles (fibras, moco endógeno).
- Participación en la digestión de la lactosa.
- Modulación de la producción de gases.
- Aumento de la producción de ácidos grasos de cadena corta.
- Aumento de la absorción de hierro, calcio y magnesio.
- Síntesis de las vitaminas K, ácido fólico, biotina y B12.

Flora de la mucosa

- Prevención de la invasión de patógenos exógenos.
- Mantenimiento de la permeabilidad intestinal (prevención de la translocación de bacterias y de infecciones sistémicas).
- Control de la proliferación de las células epiteliales y diferenciación de la mucosa intestinal.
- Participación en el sistema inmunitario.

Figura 2. Funciones de la flora intestinal.^{2,4,5}

cializadas, compuestas por células M y las células dendríticas, ubicadas cerca de la superficie, que son responsables de la captación activa de antígenos solubles y de microorganismos en la luz intestinal. Actúan como células presentadoras de antígeno y, por lo tanto, ejercen una función crítica en la orquestación de la respuesta inmunitaria adaptativa induciendo tolerancia e inmunidad.

Esto permite el posterior reconocimiento por parte de los nódulos linfáticos adyacentes, lo que genera una respuesta inmunitaria proinflamatoria o de tolerancia, según sea el caso.⁶⁻⁹

El complejo sistema de reconocimiento, capaz de discriminar entre bacterias patógenas y bacterias inofensivas, está a cargo del sistema inmunitario innato. Los receptores de patógenos se expresan en la superficie de las células epiteliales intestinales y en las células presentadoras de antígenos, así como en las células dendríticas y los macrófagos.^{10,11}

Trastornos digestivos funcionales

Los trastornos digestivos funcionales constituyen un tópico relevante dentro de las enfermedades del tubo digestivo y son el motivo de más de la mitad de las consultas en los servicios de gastroenterología.

En las últimas décadas, aumentó considerablemente el interés por los trastornos digestivos funcionales, lo que motivó que se logaran importantes avances en su fisiopatología y tratamiento. Estas afecciones dejaron de ser sólo diagnósticos de exclusión y se transformaron en entidades clínicamente específicas, con criterios diagnósticos precisos.¹

Criterios de Roma III

Desde los primeros criterios de Roma en 1988 hasta la publicación de los criterios de Roma III en 2006, se produjeron varias modificaciones importantes en la clasificación de las afecciones digestivas.¹¹

Los cambios principales con respecto a los criterios previos de Roma II son:

- Modificación del tiempo de evolución necesario para establecer el diagnóstico. Actualmente es suficiente que los síntomas hayan aparecido al menos 6 meses antes y permanezcan activos durante 3 meses. Este hecho los hace menos restrictivos que los criterios utilizados en Roma II (12

semanas de síntomas en los últimos 12 meses).

- Jerarquización del síndrome de dolor abdominal funcional, que fue eliminado de los trastornos intestinales digestivos y ahora representa una categoría independiente; el motivo es su relación con alteraciones en el procesamiento nociceptivo a nivel central más que con alteraciones propiamente funcionales del intestino.
- División de los trastornos pediátricos en dos categorías: las correspondientes a neonatos/primer infancia y segunda infancia/adolescentes, debido a que los trastornos en ambas etapas del desarrollo pueden ser muy diferentes.
- Revisión de los subtipos del SII, de tal forma que la diarrea, el estreñimiento y el tipo mixto se determinan fundamentalmente por la consistencia de las heces.

El síndrome de intestino irritable (SII)

DEFINICIÓN

Según los criterios de ROMA III, el SII se define como: ***“Síntomas de dolor o malestar abdominal recurrente y cambios pronunciados del hábito intestinal durante un mínimo de 6 meses, con presencia de 2 de los 3 siguientes hallazgos: 1) el dolor se calma con las deposiciones; 2) el inicio del dolor está relacionado con cambios en la frecuencia de las deposiciones; 3) el inicio del dolor está relacionado con cambios en el aspecto de las deposiciones”.***¹¹

PREVALENCIA

El SII es extremadamente frecuente, afecta al 20% de las personas en cualquier momento de la vida.^{12,13} Se calcula que solo una minoría se presenta al médico para evaluación y tratamiento de su sintomatología. Como resultado, existe un subdiagnóstico importante de esta enfermedad.¹⁴

El SII es relativamente frecuente en la infancia y representa el 22%-45% de los motivos de consulta en niños de entre 4 y 18 años que acuden a clínicas de atención especializada.¹⁵

CARGA SOCIAL Y MORBILIDADES ASOCIADAS

Carga social

El dolor abdominal crónico se asocia con diversos grados de morbilidad, incluyendo depresión, disminución de la calidad de vida y ausentismo laboral.¹⁶ Los adultos con dolor abdominal suelen ser sometidos a exploraciones abdominales quirúrgicas in-

necesarias; asimismo, presentan mayores tasas de hospitalización, consultas ambulatorias y pruebas diagnósticas que el resto de la población sana.^{17,18} Longstreth G, *et al.*¹⁸ evaluaron a 2.613 pacientes con SII y los compararon durante dos años con personas sanas. Los pacientes con SII tuvieron mayor número de internaciones hospitalarias ($P < 0,05$) y mayor número de prescripciones que la población sana. Asimismo, los costos de salud fueron un 51% más altos y se les realizaron más estudios radiológicos y pruebas de laboratorio que en la población sana ($P < 0,05$). Los costos totales aumentaron el 35%, 52% y 59% según que la sintomatología del SII fuera leve, moderada o grave, respectivamente. En todos los casos, la diferencia con la población sana fue estadísticamente significativa.

Morbilidades asociadas

Leong SA, *et al.*¹⁹ evaluaron a 1.610 trabajadores de ambos sexos de distintas empresas de entre 18 y 64 años de edad con diagnóstico de SII. Compararon esta población con un número similar de personas sanas con el objeto de evaluar las morbilidades asociadas y las consultas ambulatorias y hospitalarias, incluyendo internación y procedimientos de diagnóstico invasivos. Excluyendo las manifestaciones ajenas al aparato digestivo, los pacientes con SII presentaron tasas significativamente mayores en distintas afecciones, comparados con los controles (Figura 3). El porcentaje de consultas ambulatorias y hospitalarias, incluyendo internación y procedimientos de diagnóstico invasivos, fue significativamente más alto en los pacientes con SII en relación con la población sana (Figura 4).

En cuanto a los costos, cada paciente con SII le cuesta al empleador US\$ 1.251 más que una persona sana.

CONCEPTOS ACTUALES DE LA FISIOPATOLOGÍA DEL SII

La etiología del SII es multifactorial, debido a una o más anormalidades, incluyendo la genética, los trastornos de la motilidad intestinal, la hipersensibilidad visceral, las alteraciones del eje neuro-inmuno-gastrointestinal, la intolerancia alimentaria, las alteraciones cualitativas y/o cuantitativas de la flora y los cambios posinfecciosos y/o inflamatorios de la mucosa intestinal.

Factores genéticos y familiares

Hace tiempo que los especialistas conocen la presencia de antecedentes familiares en el SII y éste es un elemento que contribuye al diagnóstico. En los familiares de primer grado de pacientes con SII, las probabilidades de sufrir la enfermedad duplican las de las personas sin antecedentes familiares.²⁰

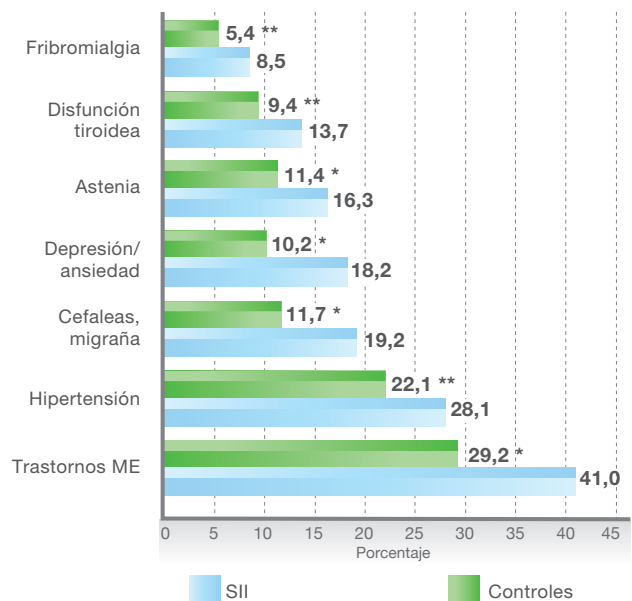


Figura 3. Porcentaje de morbilidades asociadas en los pacientes con SII en relación con los controles. Trastornos ME: trastornos musculoesqueléticos (*): $P < 0,001$; (**): $P < 0,01$. Elaborado sobre el contenido del artículo de Leong SA, *et al.*¹⁹

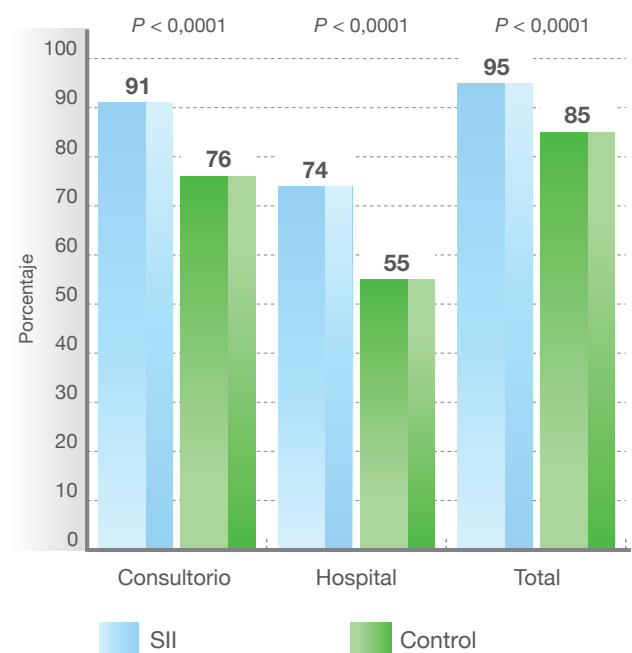


Figura 4. Porcentajes de consultas ambulatorias y hospitalarias, y los totales de ambos en pacientes con SII en relación con los controles. Elaborado sobre el contenido del artículo de Leong SA, *et al.*¹⁹

Los gemelos suelen presentar ambos el SII. Sin embargo, actualmente se le da más importancia a la interacción de los padres con el hijo que padece SII. Por parte de los padres, suele observarse un comportamiento que genera una interacción negativa que contribuye a la aparición y el mantenimiento del SII en el niño.²¹

Se detectaron varios genes que podrían contribuir al desarrollo de la enfermedad, entre ellos el polimorfismo del transportador de serotonina 5-HTT, de un receptor adrenérgico, de la interleucina-10 (IL-10) y del factor de necrosis tumoral-alfa (TNF- α).²²

Hasta el presente, los estudios genéticos en los pacientes con SII o sus familiares no aportan resultados lo suficientemente válidos como para incluirlos en los estudios del SII.

Estrés y el eje neuro-immuno-gastrointestinal

El estrés en sus diversas formas predispone al SII al aumentar los valores del factor regulador de corticotrofina (CRF), la hormona hipotalámica del estrés. El CRF activa el eje hipófisis-suprarrenal que media respuestas conductuales, viscerales, autonómicas e inmunitarias.^{23,24}

El CRF activa los mastocitos de la mucosa intestinal que liberan citocinas, especialmente el TNF- α , lo que genera un proceso inflamatorio en la mucosa. Este proceso persiste temporariamente aun después de desaparecer el estímulo. El CRF contribuye también a la liberación del factor de crecimiento nervioso (NGF) con formación de nuevas sinapsis y remodelado nervioso. Una vez que la cascada inflamatoria se activa, se genera un círculo vicioso que se perpetúa en el tiempo.²⁵

Las alteraciones en la percepción y el proceso del dolor se deben en parte al aumento de triptasa expresada por los mastocitos. La triptasa puede activar directamente las neuronas gastrointestinales a través del receptor activado por la proteinasa tipo 2 (PAR2) presente en las neuronas aferentes del tubo digestivo. Esta cascada tiene gran participación en el dolor crónico de los pacientes con SII.²⁴

La **Figura 5** sintetiza estos mecanismos fisiopatológicos.

SII posinfección

Si bien se considera que el SII es un síndrome no orgánico, posee ciertos componentes orgánicos, como es el caso del SII posinfección, que representa el 23%-35% de los casos de SII.

En la fisiopatología del SII posinfección participan varios factores que contribuyen y que son necesarios para que después de una gastroenteritis aguda se instale el SII de evolución crónica (**Figura 6**).

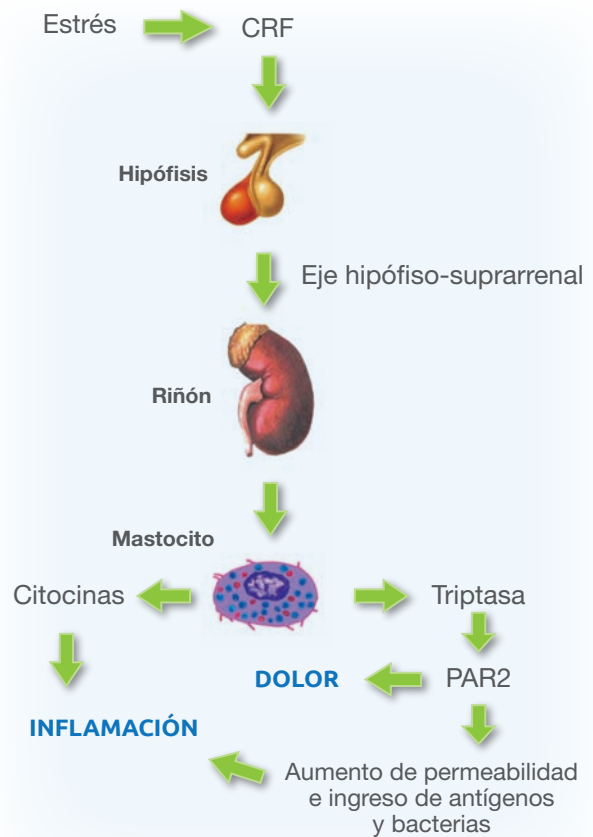


Figura 5. El estrés activa la hormona factor regulador de corticotrofina (CRF), producida en el hipotálamo, estimula el eje hipófisis-suprarrenal que genera diversas reacciones y en el tubo digestivo aumenta la proliferación y actividad de los mastocitos. Estas células expresan diversas citocinas que producen inflamación de la mucosa intestinal. También expresan triptasa que activa las neuronas gastrointestinales a través del receptor activado por la proteinasa tipo 2 (PAR2) presente en las neuronas aferentes del tubo digestivo, lo que produce dolor. Además, el PAR2 aumenta la permeabilidad de la mucosa y el ingreso de antígenos y bacterias, y así se inicia un círculo vicioso que aumenta el dolor y la inflamación. Elaborado sobre el contenido del artículo de Katiraei P, *et al.*²³

CONSECUENCIAS DE LA ALTERACIÓN DE LA PERMEABILIDAD INTestinal

Normalmente, la barrera epitelial controla la interacción entre las bacterias de la luz intestinal y los antígenos, por un lado, y el sistema inmunitario de la mucosa, por el otro. La activación del sistema PAR2 altera la barrera epitelial en los pacientes con SII (**Figura 7**). Los adultos y posiblemente los niños con SII poseen una flora que es significativamente diferente a la de

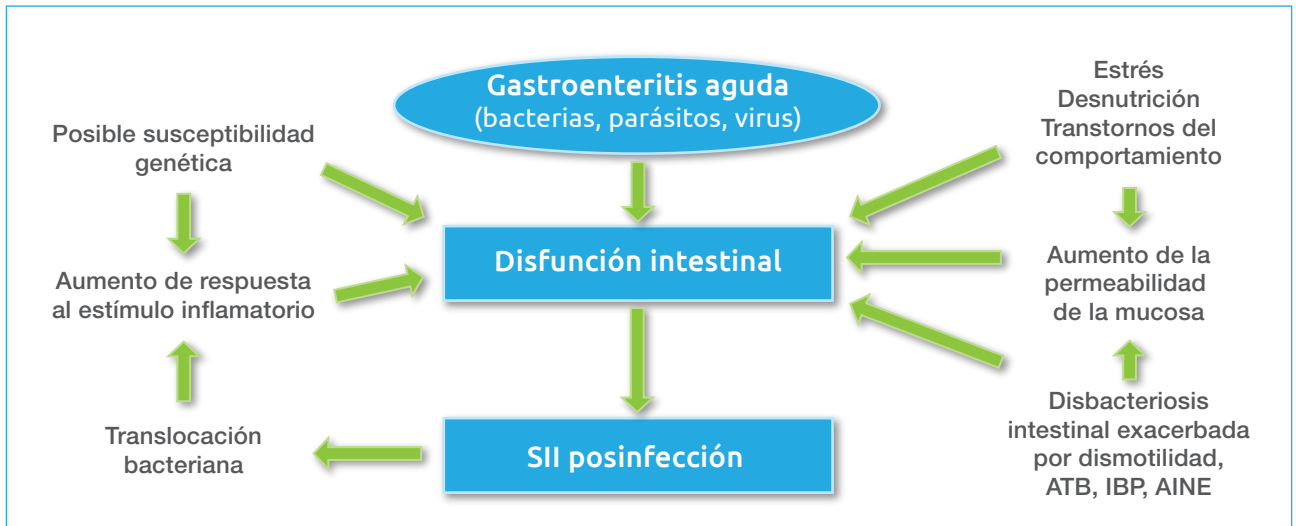


Figura 6. Factores que contribuyen a la disfunción intestinal y la producción de SII después de un episodio de gastroenteritis aguda. ATB: antibióticos; IBP: inhibidores de la bomba de protones; AINE: antiinflamatorios no esteroides. Elaborado sobre el contenido del artículo de Bixquert Jiménez M.⁵

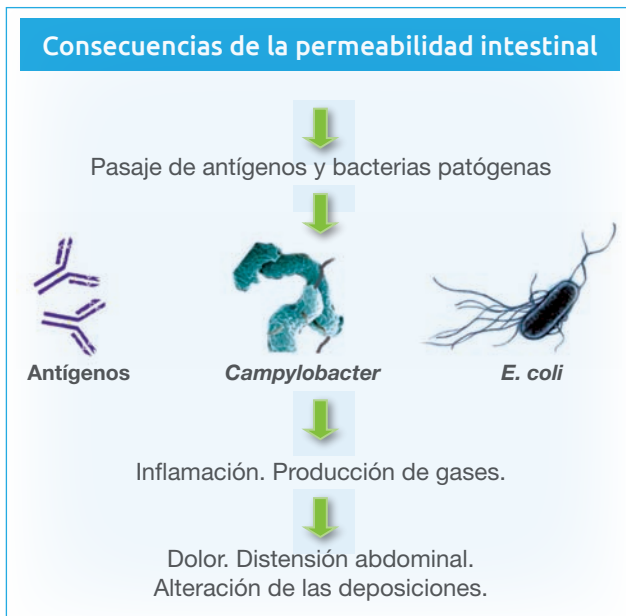


Figura 7. Al alterarse la barrera epitelial permite el pasaje de antígenos y bacterias que aumentan la respuesta inmunitaria. Bacterias como *Escherichia coli*, *Campylobacter* y otras afectan en forma negativa el sistema inmunitario de la mucosa intestinal lo que contribuye a la inflamación y aumenta la permeabilidad. Estas especies producen mayor cantidad de gases y ácidos grasos de cadena corta. La mayor producción de gases es mal tolerada por estos pacientes, por la dificultad que presentan para transportarlos a lo largo del tubo digestivo y, por lo tanto, sufren distensión abdominal.

los individuos sanos. Varios antibióticos como los macrólidos y la amoxicilina afectan considerablemente la composición bacteriana del tubo digestivo.^{23,26}

La flora del tubo digestivo también está influenciada por la dieta. Los alimentos con fibras solubles estimulan el crecimiento de especies como el lactobacilo y la bifidobacteria.²⁷ Se sabe que los hábitos alimentarios de muchas sociedades occidentales no incluyen una suficiente cantidad de fibras en la dieta y, por lo tanto, predisponen a trastornos en el equilibrio de la flora intestinal.

Las alteraciones cualitativas de la flora bacteriana intestinal participan en la patogénesis del SII, en la cual la principal responsable es la disminución relativa de la población de bifidobacterias. A través de técnicas modernas de biología molecular, se compararon cultivos de muestras de heces utilizados en estudios previos y se observaron cambios significativos en la composición de la flora de pacientes con SII en relación con la de pacientes sanos.⁶

Los cambios cualitativos de la flora colónica conducen a la proliferación de especies que producen mayor cantidad de gases y ácidos grasos de cadena corta y son más ávidas en la descomposición de los ácidos biliares. La mayor producción de gases es mal tolerada por estos pacientes, por la dificultad que presentan para transportarlos a lo largo del tubo digestivo y, por lo tanto, sufren distensión abdominal.²⁸

La distensión abdominal produce cambios importantes en el transporte de los líquidos y de los electrolitos a lo largo del colon, y afecta la motilidad y sensibilidad de esta porción del intestino.²⁹

Diagnóstico del SII según criterios de Roma III

- Dolor**
 - Duración crónica: presente por lo menos 6 meses antes del diagnóstico
 - Recurrente durante > 3 días x mes en los últimos 3 meses
 - Intermitente
 - Calma con la defecación o la eliminación de gases
- Deposiciones**
 - Constipación, diarrea o alternancia
 - Diarrea durante > 2 semanas
 - Moco en las heces
 - Urgencia en la defecación
- Otros signos**
 - Distensión abdominal
 - Borborigmos
 - Flatulencia
 - Dispepsia
 - Antecedentes familiares
 - Los síntomas se exacerban o aparecen con el estrés
 - Trastornos del estado de ánimo: ansiedad, depresión

Figura 8. Criterios diagnósticos de Roma III para SII. Elaborado sobre el contenido de la revisión de la WGO para el síndrome de intestino irritable, 2009.³⁰

DIAGNÓSTICO DEL SII

El SII es un trastorno funcional recidivante, definido por criterios diagnósticos basados en síntomas cuando no se detectan causas orgánicas. El cuadro sintomático no es específico del SII, ya que dichos síntomas pueden presentarse ocasionalmente en cualquier individuo. Para distinguir entre SII y síntomas intestinales pasajeros, los expertos han subrayado la naturaleza crónica y recurrente del SII y han propuesto criterios diagnósticos con base en la frecuencia de aparición de dichos síntomas.

La **Figura 8** sintetiza los síntomas y signos diagnósticos del SII.³⁰

Antes de confirmar el diagnóstico de SII, es necesario descartar la presencia de otras afecciones, para lo cual se debe considerar la existencia de signos y síntomas de alarma que sugieren la presencia de enfermedad orgánica. La **Figura 9** muestra el algoritmo por seguir.

TRATAMIENTO DEL SII (Guías OMG)

La **Figura 10** muestra la cascada terapéutica según los criterios del grupo de estudio para las guías 2009 de la *World Gastroenterology Organization (WGO)*.³²

Los datos recientes sobre los trastornos de la flora intestinal en el SII, así como la sugerencia de que la sobreinfección bacteriana del intestino delgado sería un factor etiopatogénico adicional, orientaron el interés de las investigaciones hacia los probióticos y prebióticos como opción terapéutica para el SII. Las guías NICE (*National Institute for Health and Clinical*

Signos y síntomas para descartar lesión orgánica en el paciente con SII

- Inicio de los síntomas en paciente > 50 años
- Alteraciones en el examen físico
- Síntomas nocturnos
- Fiebre, anemia
- Pérdida de peso
- Presencia de sangre en las heces
- Antecedentes familiares de cáncer colorrectal, enfermedad inflamatoria intestinal o celíaca

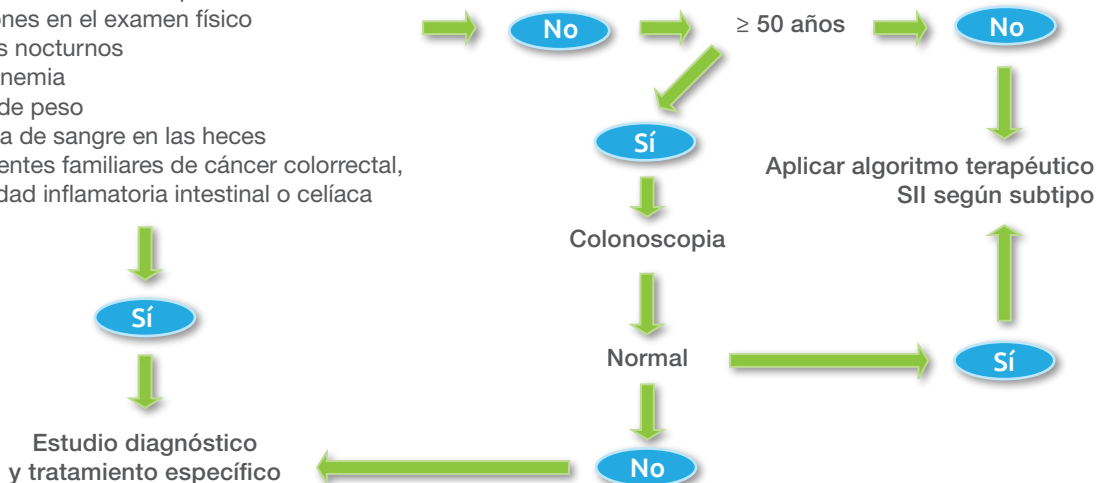


Figura 9. Algoritmo por seguir ante la presencia de signos y síntomas de alarma. Elaborado sobre el contenido de: Guía Práctica Clínica. Síndrome del intestino irritable.³¹

Excellence), recomiendan una duración mínima de 4 semanas para el tratamiento con probióticos.³³



Figura 10. Cascada terapéutica.³²

Dolor abdominal funcional en pediatría

PREVALENCIA

El dolor abdominal funcional es uno de los trastornos más frecuentes en la infancia. En Alemania se realizó un estudio de corte transversal durante un período de 3 meses para evaluar la prevalencia de distintos tipos de dolor en 14.836 personas de 3 a 17 años de edad. Se observó que el dolor abdominal era uno de los más frecuentes en este grupo etario y lo más sorprendente fue que la tasa de consultas médicas y de tratamiento farmacológico fue extremadamente baja (Figura 11). Según este relevamiento epidemiológico, el dolor abdominal fue el más frecuente en la infancia y el segundo en frecuencia después de la cefalea en niños mayores y en adolescentes.³⁴ A veces el dolor abdominal es un signo de enferme-

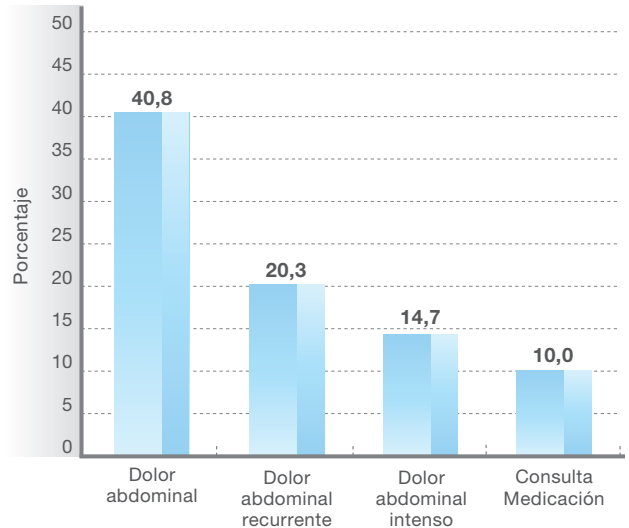


Figura 11. Prevalencia del dolor abdominal global y en sus distintas formas y la tasa de consultas y medicación por dolor. Elaborado sobre el contenido del artículo de Du Y, et al.³⁴

dad potencialmente mortal, pero en la mayoría de los casos, no se relaciona con afecciones graves. Sin embargo, afecta el estado de percepción de salud del paciente e interfiere en grado variable con sus actividades cotidianas.

La evaluación del dolor abdominal agudo y crónico incluye el descarte de diversas afecciones orgánicas y mentales. El dolor abdominal funcional que no es producido por causa orgánica, a menudo genera situaciones de pruebas diagnósticas innecesarias que complican el entorno psicológico del niño y sus padres.³⁵ El dolor abdominal crónico es causal de ausentismo importante en el jardín de infantes y en la escuela y afecta notoriamente la calidad de vida del niño. Un número importante de estos pacientes finalmente se encuadra en la categoría de dolor abdominal funcional o de SII. Ambas entidades forman parte de los trastornos gastrointestinales funcionales, es decir, trastornos caracterizados por síntomas gastrointestinales crónicos o recurrentes que no presentan alteraciones estructurales o bioquímicas.

El diagnóstico diferencial entre el dolor abdominal funcional y el SII se basa sobre la sintomatología, según los nuevos criterios de Roma III que se describen en la Figura 12.³⁶

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE ROMA III

Como se puede deducir de la Figura 9, el aspecto más importante del dolor abdominal funcional radica en las características del dolor y es un diagnóstico basado fundamentalmente en la exclusión de otras

Criterios diagnósticos de Roma III para el dolor abdominal funcional y el SII

Dolor abdominal funcional en la infancia

Debe reunir los siguientes criterios que se deben presentar al menos una vez por semana durante los últimos 2 meses antes del diagnóstico:

- Dolor abdominal continuo o intermitente
- Ausencia de criterios suficientes para otros trastornos gastrointestinales
- Ausencia de procesos inflamatorios, metabólicos, anatómicos o neoplásicos que justifiquen los síntomas

SII en la infancia

Debe incluir los siguientes criterios que estarán presentes al menos una vez por semana durante un mínimo de 2 meses antes del diagnóstico:

- Dolor o malestar abdominal asociado con 2 o más de los siguientes síntomas durante el 25% del tiempo:
 - Mejora con la defecación
 - Inicio asociado con cambios en la frecuencia de las deposiciones
 - Inicio asociado con cambios en el aspecto y consistencia de las deposiciones
- Ausencia de procesos inflamatorios, metabólicos, anatómicos o neoplásicos que justifiquen los síntomas

Figura 12. Criterios diagnósticos de Roma III para dolor abdominal funcional y SII en la infancia. Elaborado sobre el contenido del artículo de Chiou E, *et al.*³⁶

afecciones gastrointestinales y orgánicas. La diferencia con el SII radica en que éste requiere la presencia de cambios en la frecuencia y el aspecto de las deposiciones y que el dolor mejora después de la defecación.

La dispepsia, otro trastorno funcional frecuente, se diferencia de estos síndromes porque el dolor o las molestias no mejoran con la defecación ni se relacionan con cambios del ritmo o aspecto de las deposiciones. La dispepsia suele asociarse con vómitos, náuseas y saciedad precoz, ya que se debe a un trastorno de la motilidad gástrica y retardo del vaciamiento del estómago.

Causas orgánicas y signos de alarma que se deben descartar

La **Figura 13** muestra las afecciones orgánicas que se deben descartar antes de llegar al diagnóstico de dolor abdominal funcional y SII. La **Figura 14** muestra los signos de alarma que sugieren lesión orgánica.^{32,35}

IMPACTO DEL DOLOR ABDOMINAL FUNCIONAL SOBRE LA CALIDAD DE VIDA

En los niños de edad escolar y en los adolescentes, las manifestaciones abdominales afectan el comportamiento social y deterioran la capacidad física en años posteriores. Además, existen factores psico-

lógicos del niño y los padres que podrían influir en estos trastornos.³⁷

Una prueba que mostró ser de utilidad es el cuestionario de calidad de vida del lactante y del niño durante los primeros años de vida, conocido como ITQOL (*Infant/Toddler Quality of Life*). Este instrumento puede ser complementado con herramientas adicionales específicas sobre la percepción del dolor, como el índice de dolor abdominal o API (*abdominal pain index*). Oostenbrink R, *et al.*³⁸ utilizaron estas herramientas para establecer la influencia de las molestias abdominales funcionales en la calidad de vida relacionada con la salud en niños holandeses en edad preescolar. El estudio se realizó en la Universidad Erasmus MC-Sophia, en Rotterdam, e incluyó 81 niños con molestias abdominales funcionales de hasta 72 meses de edad, con un promedio de 46 meses.

La escala ITQOL se extiende de 0 (peor puntuación) a 100 (estado normal de calidad de vida) y se la correlacionó con el API.

Se observó estrecha correlación entre el ITQL y el API. Los niños con constipación fueron los que consumieron la mayor cantidad de fármacos y tuvieron la puntuación más baja del ITQL. La inferior calidad de vida en los niños con constipación se debería al mayor consumo de medicamentos y mayor número de consultas médicas.

Diagnóstico diferencial del SII con afecciones orgánicas

- Intolerancia alimentaria (mala digestión de la lactosa, malabsorción de la fructosa/sorbitol)
- Enfermedad celíaca
- Reflujo gastroesofágico, esofagitis
- Dismenorrea
- Enfermedades de las vías urinarias
- Enfermedades inflamatorias del colon (enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa)
- Neoplasias
- Úlcera péptica por *Helicobacter pylori*
- Infección por *Yersinia*
- Pancreatitis
- Enfermedades hepatobiliares
- Malformaciones intestinales (divertículo de Meckel, rotación)

Signos de alarma que sugieren enfermedad orgánica

- Síntomas persistentes en el cuadrante superior derecho y en los cuadrantes inferiores
- Disfagia, dolor y sensación de quemazón en el epigastrio
- Pérdida inexplicable de más del 10% del peso corporal
- Restricción del crecimiento
- Vómito recurrente
- Diarrea crónica, especialmente nocturna
- Dolor abdominal nocturno
- Pérdida de sangre con la materia fecal (macro o microscópica)
- Fiebre de causa desconocida
- Signos físicos anormales (masa palpable, hepatomegalia, esplenomegalia, irritación peritoneal)
- Antecedentes familiares (enfermedad celíaca, úlcera péptica, etc.)
- Artritis
- Retraso puberal; alteraciones en el funcionamiento del aparato genital femenino (dismenorrea, amenorrea)

Figura 13. Afecciones orgánicas que se deben descartar antes de llegar al diagnóstico de dolor abdominal funcional y SII.^{32,35}

MANIFESTACIONES SOMÁTICAS EN NIÑOS CON DOLOR ABDOMINAL FUNCIONAL Y EL RIESGO DE TRASTORNOS GASTROINTESTINALES EN LA EDAD ADULTA

El dolor abdominal funcional en la infancia se relaciona con trastornos gastrointestinales en el adulto, especialmente el SII.

Aparentemente la presencia de manifestaciones somáticas extradigestivas que se vinculan con mayor carga de discapacidad y estrés podrían ser factores pronóstico de futuros trastornos gastrointestinales en la adolescencia y la vida adulta, especialmente del tipo SII.³⁹

Dengler-Criss C, et al.⁴⁰ evaluaron en forma prospectiva una cohorte de pacientes pediátricos con dolor abdominal funcional durante 4 a 15 años. El propósito del estudio fue determinar si los síntomas somáticos extragastrointestinales en pacientes pediátricos con dolor abdominal funcional, en el momento de la evaluación inicial, fueron factor pronóstico de futuros trastornos gastrointestinales en la edad adulta.

Ingresaron al estudio 188 pacientes de 8 a 16 años de edad (promedio = 11,7 años) que presentaban dolor abdominal funcional. Este grupo se cotejó con 61

Figura 14. Signos de alarma que sugieren lesión orgánica.^{32,35}

personas asintomáticas, emparejadas por edad, que sirvieron como controles.

Los síntomas somáticos gastrointestinales y extragastrointestinales se determinaron mediante el cuestionario de somatización para niños CSI (*Children's Somatization Inventory*), que incluye 9 síntomas gastrointestinales y 26 extragastrointestinales. A los pacientes que cumplieron con uno o más criterios de Roma III para trastornos gastrointestinales funcionales se los consideró positivos y a los que no tenían ningún criterio, negativos.

Los resultados de este estudio prospectivo mostraron que más de tercio de los pacientes con dolor abdominal funcional reunieron los criterios de uno o más trastornos funcionales gastrointestinales en el seguimiento de 4 a 15 años. Los valores iniciales de síntomas somáticos extragastrointestinales fueron significativamente

más altos en los niños con dolor abdominal funcional que en la adolescencia y la edad adulta.

La presencia de síntomas somáticos extragastrointestinales, como dolor de espalda, debilidad y pérdida de energía, podría diferenciar a una población de pacientes con dolor abdominal funcional con mayor riesgo de sufrir trastornos gastrointestinales funcionales en la edad adulta.

La posibilidad de identificar a estos pacientes permitiría alterar la trayectoria y evolución ya que podrían ingresar en programas de terapia cognitiva conductual que mostró ser beneficiosa en pacientes pediátricos con trastornos gastrointestinales funcionales. Cuanto más precoz sea la indicación de estos tratamientos, menores serán las posibilidades de sufrir estos trastornos en la adultez.

EL DOLOR ABDOMINAL FUNCIONAL EN LA INFANCIA SE ASOCIA CON ALTA PREVALENCIA DE FERMENTACIÓN MICROBIANA ANORMAL

Se ha observado que en el 78-84% de los niños con SII hay un exceso de proliferación de bacterias intestinales pequeñas, independientemente de los síntomas abdominales que presentan, en relación con el 20% de las personas sanas.

Collins BS, *et al.*⁴¹ estudiaron a 75 pacientes de entre 8 y 18 años que sufrían de dolor abdominal crónico y los compararon con 40 controles sanos. Todos los participantes fueron sometidos a la prueba del hidrógeno exhalado para evaluar lactulosa y determinar el exceso de proliferación de bacterias intestinales pequeñas.

Los resultados mostraron una prevalencia del 91% de prueba alterada de hidrógeno en relación con el

35% en los controles ($P < 0,0001$). En el primer grupo predominó la sensación de urgencia defecatoria.

A semejanza de los adultos con SII, se observó alta prevalencia de bacterias intestinales pequeñas en los niños con dolor abdominal crónico.

Otros autores determinaron la producción de metano exhalado, que es otro de los gases que aumentan con el exceso de proliferación de bacterias pequeñas.⁴²

El estudio seleccionó 551 pacientes con trastornos gastrointestinales, de los cuales 296 sufrían SII. En este grupo se encontró asociación significativa entre la gravedad de la constipación y la presencia de metano exhalado. Si la prueba del metano daba positiva, existía el 100% de probabilidades de asociación con SII y constipación. En los pacientes con diarrea, tuvieron o no SII, la prueba de gas metano daba negativa.

TRATAMIENTO

Consideraciones generales

Una vez realizado el diagnóstico de dolor abdominal funcional o de SII, el enfoque terapéutico se basará en el modelo biopsicosocial de trastornos gastrointestinales funcionales, que resalta la importancia del medio ambiente y las comorbilidades psicológicas. El éxito del tratamiento dependerá de la relación médico-paciente y en este aspecto, el médico debe manifestar especial interés y una actitud positiva respecto del paciente y su tratamiento.

En líneas generales, el tratamiento debe abordarse con un enfoque multidisciplinario y adaptado a los síntomas específicos de cada paciente y los posibles factores desencadenantes.⁴³

La **Figura 15** sintetiza los distintos enfoques terapéuticos en el paciente infantil.

Intolerancia a la lactosa	La intolerancia a la lactosa está considerada un factor posible de SII con síntomas predominantes de diarrea. La deficiencia de lactasa es improbable en el lactante, pero se debe tener en cuenta en niños mayores y en los adolescentes. Las dietas pobres en lactosa dieron resultados dispares.
Intolerancia a la fructosa	La malabsorción de otros hidratos de carbono como la fructosa está implicada en el dolor abdominal funcional. Las dietas carentes de fructosa parecen ser beneficiosas cuando existe malabsorción.
Fibras	La dieta rica en fibras mostró resultados ambiguos; sin embargo, se recomienda el tratamiento empírico con fibras, especialmente en los casos de constipación.
Probióticos	Las bacterias comensales colónicas participan activamente en la homeostasis del tubo digestivo y su déficit produce dismotilidad, hipersensibilidad visceral, fermentación anómala y respuestas inmunitarias. Los probióticos pueden mejorar los síntomas mediante la restauración del balance microbiano en el intestino, a través de la competencia con patógenos, mejorando la barrera mucosa y modulando la respuesta inflamatoria intestinal.
Intervenciones psicosociales	Las intervenciones psicosociales como la educación de los padres, la terapia familiar, la terapia cognitiva conductual, las técnicas de relajación y la hipnoterapia tienen efectos somáticos directos. Además, promueven la capacidad del niño para controlar sus propios síntomas. De todas estas técnicas, la más eficaz fue la terapia cognitiva conductual.
Fármacos	Antidepresivos, (inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina, antidepresivos tricíclicos). Antiespasmódicos. Ciproheptadina. Antiácidos. Procinéticos.

Figura 15. Enfoque terapéutico en niños y adolescentes con SII y dolor abdominal funcional. Elaborado sobre el contenido del artículo de Chiou E, *et al.*³⁶

Probióticos

HISTORIA

La utilidad de los probióticos se remonta a miles de años. Se menciona en el Antiguo Testamento y es así como la transformación de la leche en queso por la acción de bacterias fue registrada hace 6.000 años en las tablas sumerias.⁴⁴

El término probiótico es una palabra relativamente nueva que significa ‘a favor de la vida’ y actualmente se utiliza para designar las bacterias que tienen efectos beneficiosos para los seres humanos y los animales. La observación original de la función positiva desempeñada por algunas bacterias se atribuye a Eli Metchnikoff, microbiólogo ruso galardonado con el premio Nobel por sus trabajos en el Instituto Pasteur a comienzos del siglo pasado, que afirmó que “la dependencia de los microbios intestinales con respecto a los alimentos hace posible adoptar medidas para modificar la flora de nuestro organismo y sustituir los microbios nocivos por microbios útiles” (Figura 16).⁴⁵

Por entonces, el pediatra francés Henry Tissier observó que en las heces de los niños con diarrea había un escaso número de bacterias caracterizadas por una morfología peculiar en forma de Y. Estas bacterias “bífidas” eran, por el contrario, abundantes en los niños sanos.⁴⁶ Las observaciones de Tissier sugirieron la posibilidad de administrar estas bacterias a pacientes con diarrea para facilitar el restablecimiento de una flora intestinal sana.

Las obras de Metchnikoff y Tissier fueron las primeras en las que se formularon propuestas científicas con respecto a la utilización probiótica de bacterias, aun cuando la palabra “probiótico” no se acuñó hasta 1960, para designar las sustancias producidas por microorganismos que promovían el crecimiento de otros microorganismos. Con el propósito de recalcar el carácter microbiano de los probióticos, se los definió más tarde como “un suplemento dietético a base de microbios vivos que afecta beneficiosamente al animal huésped mejorando su equilibrio intestinal”. Una definición más reciente, aunque probablemente no será la última, es la siguiente: “microorganismos vivos que, cuando se administran en cantidades apropiadas, confieren al huésped un beneficio para la salud”.⁴⁷

CARACTERÍSTICAS DE LOS PROBIÓTICOS

Los probióticos son bacterias vivas que pueden incluirse en la elaboración de una amplia gama de productos, como son alimentos, medicamentos y suplementos dietarios. Las especies de lactobacilos y bifidobacterias son las usadas más frecuentemente como probióticos.



Figura 16. Eli Metchnikoff (1845-1916).

En términos estrictos, sin embargo, la denominación “probiótico” debe reservarse para los microbios vivos que han demostrado en estudios en seres humanos controlados producir un beneficio para la salud. La particularidad de los microorganismos probióticos es que poseen la capacidad de sobrevivir al tránsito por el tracto gastrointestinal y de colonizar tanto el intestino delgado como el intestino grueso, favoreciendo el equilibrio del ambiente ecológico bacteriano. Un probiótico ideal deberá cumplir los siguientes requisitos:

- Totalmente seguro para el huésped.
- Resistente a la acidez gástrica y las secreciones pancreáticas.
- Lograr adherirse a las células epiteliales del intestino.
- Actividad antibacteriana.
- Inhibición de la adhesión de las bacterias patógenas.
- Resistencia a los antibióticos.
- Tolerancia a los aditivos alimentarios.
- Estabilidad en la matriz de los alimentos.
- Contener suficiente número de organismos por unidad.
- Supervivencia en el intestino, capacidad de reproducción y de actividad metabólica.
- Su concentración debe permanecer viable durante el período de envasado.

Los probióticos más conocidos y empleados son *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Streptococcus thermophilus*, *Bifidobacterium brevis*, *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium infantis* y *Lactobacillus plantarum*, entre otros.

MECANISMOS DE ACCIÓN DE LOS PROBIÓTICOS

Competición con bacterias patógenas

Como ya mencionamos, los probióticos son bacterias sin capacidad patógena, capaces de prevenir la adherencia, establecimiento, replicación y/o la acción de las bacterias patógenas. Entre los posibles mecanismos se incluye una modificación del pH en la luz intestinal, fundamentalmente por la producción de ácidos orgánicos, principalmente lactato, y los ácidos grasos de cadena corta, acetato, propionato y butirato, como consecuencia de su capacidad fermentativa sobre la fibra dietaria, lo que genera un medio desfavorable para patógenos. Otro mecanismo involucrado es la producción de compuestos antibacterianos, como las bacteriocinas o el peróxido de hidrógeno. Los probióticos también estimulan la producción de criptidinas, sustancias antibacterianas producidas por las células de Paneth.

Mejoría de la función de la barrera intestinal

El tracto gastrointestinal, al tratarse de la mayor superficie del cuerpo en continuo contacto con el medio externo, cuenta con distintos mecanismos que tratan de prevenir la entrada de compuestos o agentes potencialmente lesivos para el organismo. Los probióticos ejercen diferentes efectos sobre muchos de los componentes de la barrera epitelial mencionados previamente.

- Barrera física: permeabilidad paracelular, acción trófica mucosa, interacciones con el moco.
- Barrera funcional: inmunidad de la mucosa (producción de IgA, IgE, modulación de la producción intestinal de citocinas) y de mediadores de la inflamación.

Acción sobre los receptores tipo *toll* (TLR). Un efecto importante de los probióticos sobre la función de barrera es la capacidad de los microorganismos comensales para actuar sobre las células epiteliales a través de los TLR. Estas interacciones inducen la expresión de citocinas protectoras, como la interleucina-6 (IL-6) y la KC-1, que intervienen en la regeneración del epitelio e inhiben la apoptosis.⁴⁸

Producción de nutrientes importantes para la función intestinal

Los probióticos contribuyen junto con la flora intestinal a la producción casi ilimitada de sustancias bioactivas (farmabióticos), que pueden afectar en forma directa o indirecta la salud humana. Las bacte-

riocinas y los ácidos grasos de cadena corta son dos ejemplos de sustancias farmabióticas que contribuyen a la formación de cepas bacterianas con ventajas competitivas dentro de la flora colónica y que antagonizan a las bacterias patógenas.

Los ácidos grasos de cadena corta, especialmente acetato, propionato y butirato, generados principalmente en el intestino grueso, son los productos finales en la fermentación llevada a cabo por la flora bacteriana comensal de los carbohidratos procedentes de la dieta que no han sido digeridos en el intestino delgado. Son la principal fuente de energía para los colonocitos y regulan su desarrollo y diferenciación. Además, y en íntima relación con su capacidad de colaborar en la función de barrera, sus efectos tróficos sobre el epitelio intestinal son importantes para la recuperación de su integridad en caso de daño y para reducir el riesgo de translocación bacteriana que puede producirse en situaciones que alteran la barrera intestinal, como ocurre en la enfermedad inflamatoria intestinal (EII).⁴⁹

Inmunomodulación

Existe evidencia experimental y clínica que sugiere asociación entre el SII y la activación inmunitaria.

Estos hallazgos sustentan el empleo de probióticos en el SII y en la constipación.⁵⁰ Diversos estudios mostraron que numerosos lactobacilos pueden alertar al sistema inmunitario intestinal y, secundariamente, favorecer el rechazo de microorganismos infecciosos potencialmente lesivos; esto lo pueden realizar mediante múltiples mecanismos que se sintetizan en la [Figura 17](#).⁵¹⁻⁵⁴

Los beneficios que confiere el empleo de probióticos se describen en la [Figura 18](#).

Prebióticos

DEFINICIÓN

A semejanza de los probióticos, se formularon varias definiciones sobre los prebióticos, a saber:

“Ingrediente alimentario no digerible que produce un beneficio en el huésped a través de la estimulación selectiva del crecimiento o actividad de una o de varias cepas colónicas que resultan favorables al huésped”.⁵⁵

“Ingredientes selectivos fermentados que producen cambios específicos en la composición y actividad de la flora intestinal, resultando beneficiosos para la salud del huésped”.⁵⁶

Esta última definición fue confirmada por el Sexto Encuentro de la Asociación Científica Internacional de Probióticos y Prebióticos, realizado en Londres en 2008.⁵⁷ Desde el punto de vista químico son hidratos de carbono de cadena corta como el fructooligosacárido.



Figura 17. Mecanismos de acción de los probióticos en el SII. INF- γ : interferón gamma.^{5, 51-54}

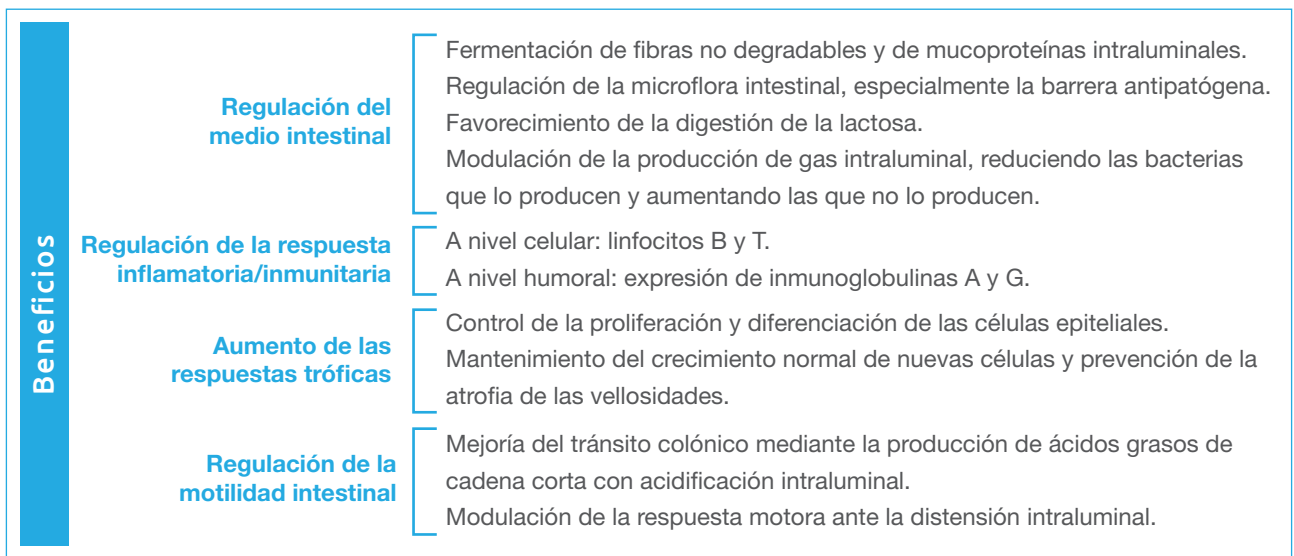


Figura 18. Beneficios de los probióticos en el SII. Elaborado sobre el contenido del artículo de Bixquert Jiménez M.^{5,8,51-54}

PROPIEDADES BENEFICIOSAS DE LOS PREBIÓTICOS

Gran parte de la investigación se enfoca en la posibilidad de realizar modificaciones selectivas en la complejidad de la flora, estimulando especialmente el crecimiento de las cepas de bifidobacterias y lactobacilos.

Hoy se acepta que los productos que causan estas modificaciones selectivas pueden inducir efectos beneficiosos no sólo en el colon, sino también en el

resto del organismo. Estos efectos son los siguientes:^{58,59}

- Mejoría y estabilización de la flora microbiana intestinal.
- Mejoría de las funciones del tubo digestivo: producción de gases, regularidad y consistencia de las deposiciones.
- Aumento de la absorción de minerales y del calcio óseo.
- Modulación de la producción de péptidos gas-

trointestinales, del metabolismo energético y de la saciedad.

- Inicio (después del nacimiento) y regulación de las funciones inmunitarias.
- Mejoría de las funciones de la barrera intestinal, reducción de la endotoxemia.
- Reducción del riesgo de infecciones intestinales.

Otras posibles funciones en estudio:

- Reducción del riesgo de obesidad, de diabetes tipo 2 y de síndrome metabólico.
- Reducción del riesgo y mejoría de la inflamación intestinal.
- Reducción del riesgo de cáncer de colon.

Estos efectos fueron evaluados en conferencias internacionales y publicados en manuales de bolsillo.⁶⁰

CONDICIONES QUE DEBE REUNIR UN PREBIÓTICO

- Resistencia a la acidez gástrica.
- Hidrólisis por enzimas digestivas y absorción en el tubo digestivo.
- Fermentación por la flora intestinal.
- Estimulación selectiva del crecimiento y la actividad de una o varias cepas de la flora colónica que sea beneficiosa y contribuya a la salud y el bienestar del huésped.

Cualquier componente alimentario que llega intacto hasta el colon es un potencial candidato para funcionar como prebiótico, pero la última cualidad de las 4 mencionadas, es decir, el crecimiento selectivo de cepas beneficiosas, es la más difícil de cumplir.⁵⁶

MECANISMOS DE ACCIÓN DE LOS PREBIÓTICOS

Fermentación

La gran mayoría de las bacterias del colon son estrictamente anaerobias y, por lo tanto, obtienen la energía de la fermentación. Los principales sustratos fermentativos de la alimentación son los hidratos de carbono no digeribles, el almidón, las fibras, los oligosacáridos no digeribles y las proteínas que escapan de la digestión en el intestino delgado.⁶¹

Lo más favorable energéticamente es la fermentación de los hidratos de carbono, con generación de un gradiente de sustrato espaciado a lo largo del colon. El colon proximal es un medio sacarolítico en el que fermentan la mayoría de los hidratos de carbono. A medida que los sustratos alimentarios avanzan a lo largo del intestino grueso, disminuye la capacidad de los hidratos de carbono, mientras que las proteínas y los aminoácidos constituyen la principal fuente de energía de las bacterias.⁵⁸

El promedio de consumo de hidratos de carbono en las dietas occidentales es de 20 a 30 g/día.

Las principales especies sacarolíticas de la flora co-

lónica pertenecen los géneros *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Ruminococcus*, *Eubacterium*, *Lactobacillus* y *Clostridium*.

El segundo grupo importante para el crecimiento bacteriano lo constituyen las proteínas, los péptidos y los aminoácidos. Las principales especies proteolíticas pertenecen a los géneros *Bacteroides* y *Clostridium*.

A diferencia de la fermentación de los hidratos de carbono, reconocida como beneficiosa para el organismo, algunos de los productos finales del metabolismo de los aminoácidos pueden ser tóxicos para el huésped (amoníaco, aminas, compuestos fenólicos).⁵⁸

La fermentación excesiva de las proteínas, especialmente en el colon distal, se vincularía con enfermedades como el cáncer y los procesos inflamatorios intestinales. Por lo tanto, es beneficioso que la fermentación del colon pase de ser proteolítica a sacarolítica durante períodos prolongados).

En conclusión, los hidratos de carbono no digeribles con efecto prebiótico estimulan en forma selectiva el crecimiento de bacterias que producen fermentación sacarolítica. Este efecto lo logran los prebióticos, al favorecer el crecimiento de bifidobacterias y lactobacilos.

Acción moduladora sobre el sistema inmunitario

La modulación del sistema inmunitario implica diversos beneficios, a saber:

- El mantenimiento y la restauración del sistema inmunitario aumentan la resistencia contra las infecciones.
- La prevención de una respuesta inmunitaria anómala, como las respuestas alérgicas o las enfermedades inflamatorias crónicas.

Los prebióticos pueden influenciar el sistema inmunitario en forma directa o indirecta como resultado de la fermentación intestinal y la promoción del crecimiento de ciertos miembros de la flora intestinal que son beneficiosos para el organismo y la reducción de cepas tóxicas. Esta variación en las cepas puede cambiar el perfil colectivo inmuno-interactivo de la flora bacteriana.

Mediante el reconocimiento de receptores como los del tipo *toll*, las células inmunitarias y los enterocitos interactúan con las moléculas patógenas, como los polisacáridos, que son componentes de la membrana de las bacterias gramnegativas y con el ADN que se encuentra en la superficie de los microorganismos, independientemente de su patogenicidad.

Estas interacciones producen una variedad de eventos que llevan a la producción de citocinas y a una respuesta inmunitaria adecuada.⁶²

Los productos microbianos como los ácidos grasos de cadena corta pueden actuar con las células inmunitarias y los enterocitos y modificar su actividad.

En resumen, existen diversos mecanismos a través de los cuales los efectos de los prebióticos pueden modular la función inmunitaria. La inaccesibilidad del sistema inmunitario gastrointestinal complica las investigaciones y la mayoría de los estudios se basan sobre la determinación de marcadores inmunitarios sistémicos *ex vivo*.

Un estudio interesante es el de Vulevic J, *et al.*⁶³, realizado en 44 personas de edad avanzada que fueron distribuidas en forma aleatoria, doble ciego, para recibir un placebo o un prebiótico (galactooligosacáridos) durante 10 semanas. El prebiótico aumentó en forma significativa las cepas de bacterias beneficiosas (*Bifidobacterium spp*, *Lactobacillus-Enterococcus spp*),

a expensas de otras menos beneficiosas (*Clostridium histolyticum*, *Escherichia coli*). Aumentó la capacidad de fagocitosis de los leucocitos, así como la producción de la citocina antiinflamatoria IL-10. En contrapartida, el prebiótico redujo en forma significativa la producción de citocinas proinflamatorias (IL-6, IL-1 β y TNF- α) (Tabla 1 y Figura 19).

Los resultados de este estudio demostraron que, en relación con el placebo, el prebiótico administrado durante un período de 10 semanas redujo en forma significativa la concentración de cepas no beneficiosas y produjo un importante aumento de cepas beneficiosas. Además, aumentó la actividad de los macrófagos y de las citocinas antiinflamatorias mien-

Tabla 1. Modificaciones de la flora bacteriana después de la administración de prebióticos.

Cepa	Placebo		Prebiótico		Valores de P en prebiótico	
	Inicio	10 semanas	Inicio	10 semanas	P con relación al inicio	P con relación al placebo
<i>Bifidobacterium spp</i>	9,15	9,28	9,10	9,97	< 0,001	< 0,001
<i>Lactobacillus-Enterococcus spp</i>	9,11	9,03	9,10	9,24	< 0,001	< 0,001
<i>Clostridium histolyticum</i>	9,52	9,60	9,51	9,24	< 0,001	< 0,001
<i>Escherichia coli</i>	8,38	8,50	8,42	8,13	< 0,001	< 0,001

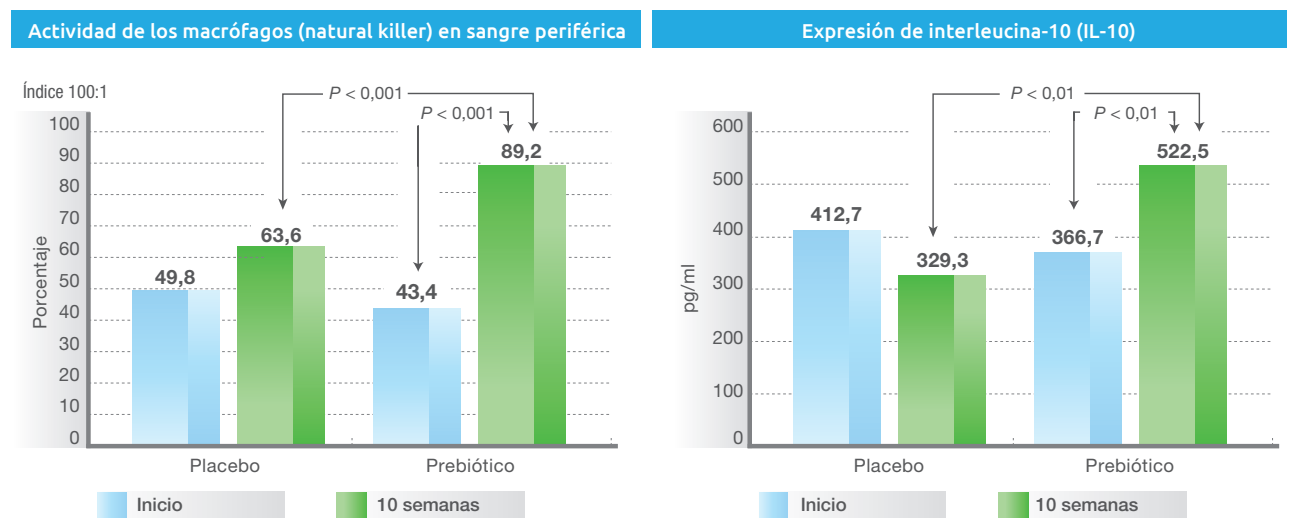


Figura 19. Comparaciones entre placebo y prebiótico entre el inicio y el término de 10 semanas de tratamiento. Izquierda: actividad de los macrófagos en sangre periférica (índice 100:1). Derecha: valores de interleucina-10 (IL-10). Elaborado sobre el contenido del artículo de Vulevic J, *et al.*⁶³

tras que disminuyó la expresión de citocinas proinflamatorias.

SIMBIÓTICOS

Los simbióticos son la combinación de un probiótico con un prebiótico. El fundamento para utilizar simbióticos se basa en que mejoran la supervivencia de las bacterias probióticas durante el pasaje a través del tubo digestivo superior.

También mejoran la fijación de los probióticos en el colon y estimulan su proliferación, lo que contribuye al mantenimiento de la homeostasis intestinal.

Otra ventaja del uso de simbióticos es la ausencia de patogenicidad en pacientes que se encuentran inmunocomprometidos, además de que son seguros en niños y en adultos.⁶⁴

En resumen, la combinación de probióticos y prebióticos para constituir un simbiótico tiene como objetivo lograr una sinergia terapéutica.

Experiencias clínicas con probióticos y simbióticos

SII DEL ADULTO

Experiencias con probióticos

Ver [Tabla 2](#).

Revisión sistemática y metaanálisis de Moayyedi

Moayyedi P, *et al.*⁷⁶ efectuaron una revisión sistemática de la literatura para evaluar el impacto de los probióticos en pacientes adultos con SII. Los autores realizaron la búsqueda en los sitios MEDLINE, EMBASE y *Cochrane Controlled Trials Register*. Se incluyeron solo los estudios que eran aleatorios y controlados con placebo.

Material y métodos. El criterio de valoración principal fue la eficacia de los probióticos comparados con el placebo en los síntomas globales de SII.

Sobre un total de 185 estudios, el comité de selección eligió 18 trabajos con un total de 1.650 participantes. El SII se definió según los criterios de Roma II y Roma III.

Tabla 2. Experiencias con probióticos en SII del adulto

Autor	Diseño	Participantes y metodología	Resultados
Guglielmetti S, <i>et al.</i> ⁶⁶	Estudio doble ciego, controlado con placebo. Duración: 4 semanas	60 pacientes recibieron una dosis diaria de bifidobacterias y 62 pacientes recibieron placebo	Reducción de los síntomas globales con relación al placebo ($P < 0,0001$). Mejoría significativa de la calidad de vida en el 47% vs. el 11% en el placebo ($P < 0,0001$)
Ringel-Kulka T, <i>et al.</i> ⁶⁷	Estudio doble ciego, controlado con placebo en pacientes con distensión abdominal por trastorno funcional del intestino. Duración: 8 semanas	31 pacientes recibieron probiótico (cepas de bifidobacterias y lactobacilos) y 29 recibieron placebo	Mejoría significativa de la distensión abdominal a partir de la cuarta semana en relación con el placebo ($P < 0,009$)
Sinn DH, <i>et al.</i> ⁶⁸	Estudio aleatorio. Duración: 4 semanas	20 pacientes recibieron <i>L. acidophilus</i> como probiótico y 20 recibieron placebo	Reducción significativa del dolor abdominal y las molestias con relación al inicio y al placebo ($P = 0,011$ y $P = 0,003$, respectivamente)
Kajander K, <i>et al.</i> ⁶⁹	Estudio aleatorio, doble ciego, controlado con placebo. Duración: 5 meses	43 pacientes recibieron probiótico (lactobacilos y bifidobacterias) y 43 pacientes recibieron placebo	Reducción significativa de la puntuación global para SII con relación al inicio y al grupo placebo (reducción de 14 vs. 3 puntos, respectivamente, $P = 0,0083$)
Zeng J, <i>et al.</i> ⁷⁰	Estudio aleatorio, ciego simple, controlado con placebo. Duración: 4 semanas	30 pacientes recibieron probiótico (<i>Streptococcus thermophilus</i> , <i>Lactobacillus bulgaricus</i> , <i>Lactobacillus acidophilus</i> y <i>Bifidobacterium Longum</i>), o placebo	Se observó reducción significativa de la permeabilidad intestinal ($P = 0,004$) y mejoría de las puntuaciones para SII ($P < 0,001$)

Tabla 2. (Continuación) Experiencias con probióticos en SII del adulto

Autor	Diseño	Participantes y metodología	Resultados
Soifer L, et al. ⁷¹	Estudio aleatorio, prospectivo piloto. Comparación de eficacia entre un antibiótico (metronidazol) y probióticos en pacientes con distensión abdominal crónica. Duración: 5 días	25 pacientes recibieron metronidazol 1000 mg/día o probióticos: <i>Lactobacillus casei</i> , <i>Lactobacillus plantarum</i> , <i>Streptococcus faecalis</i> y <i>Bifidobacterium brevis</i>	El 82% de los pacientes que recibieron probióticos y el 52% de los que recibieron metronidazol redujeron los síntomas. La diferencia fue estadísticamente significativa ($P = 0,036$)
Whorwell PJ, et al. ⁷²	Estudio aleatorio prospectivo y multicéntrico. Duración: 4 semanas	362 mujeres con SII distribuidas en un grupo que recibió <i>B. infantis</i> y otro que recibió placebo	<i>B. infantis</i> fue significativamente superior al placebo en el tratamiento del dolor y la distensión abdominal, y para regularizar la evacuación ($P < 0,02$)
O'Mahony L, et al. ⁷³	Estudio aleatorio prospectivo. Duración: 8 semanas	77 pacientes distribuidos en un grupo que recibió <i>L. salivarius</i> o <i>B. infantis</i> y otro grupo que recibió placebo	<i>B. infantis</i> fue significativamente superior a <i>L. salivarius</i> y al placebo en el tratamiento del dolor, la distensión abdominal y la regularización de las deposiciones
Barret JS, et al. ⁷⁴	Estudio abierto, prospectivo. Duración: 6 semanas	18 pacientes con SII y test de hidrógeno espirado positivo, indicador de multiplicación bacteriana, recibieron <i>Lactobacillus casei</i> durante 6 semanas.	La reducción del hidrógeno espirado se asoció con una reducción de los síntomas ($P = 0,18$)
Hong KS, et al. ⁷⁵	Estudio doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo. Duración: 8 semanas	36 pacientes con SII según los criterios de Roma III, recibieron probióticos (<i>Bifidobacterium bifidum</i> , <i>Bifidobacterium lactis</i> , <i>Lactobacillus adidophilus</i> , <i>Lactobacillus casei</i>) y 34 recibieron placebo	Reducción del dolor abdominal, el malestar al defecar y la suma de síntomas, que fue más significativo en pacientes con deposiciones normales a líquidas.

Ocho de los estudios incluyeron una sola cepa, generalmente lactobacilos, los 10 restantes incluyeron dos o más cepas compuestas en su mayoría por lactobacilos y bifidobacterias o estreptococos.

La duración de los estudios fue de 4 semanas en 8 de ellos; de 6 semanas en dos estudios; de 8 semanas en 3 investigaciones; de 12 semanas en un estudio; y de 6 meses en 3 estudios. En sólo una investigación la duración del tratamiento se limitó a 2 semanas.

Resultados. Los resultados mostraron que los probióticos mejoraron los síntomas del SII en todos los estudios en relación con el placebo (RR = 0,71; 95% CI = 0,57 a 0,88). No se observaron diferencias significativas entre las distintas cepas de probióticos.

Diez estudios con 834 participantes mostraron mejoría significativa en las escalas de puntuación del dolor abdominal ($P = 0,016$).

Ocho estudios con 682 pacientes evaluaron principalmente la distensión abdominal y hallaron que los probióticos mejoraban este síntoma logrando casi alcanzar resultados estadísticamente significativos ($P = 0,058$).

Seis estudios con 566 pacientes también incluyeron la flatulencia y mostraron que los probióticos produjeron mejoría significativa de este síntoma ($P = 0,04$). Los probióticos multicepa demostraron ofrecer la mayor eficacia (Figura 20).

Efectos adversos. Tres estudios mostraron efectos adversos en 407 pacientes, sin que se encontraran diferencias significativas entre los probióticos y el placebo.

La principal fortaleza de esta revisión reside en que todos los trabajos eran aleatorios y controlados con placebo. Una de las limitaciones fue la variedad de cepas y dosis de probióticos que se utilizaron, aunque la mayoría estaba constituida por lactobacilos y bifidobacterias. Tampoco hubo uniformidad en la duración de los tratamientos, aunque el mínimo de duración, excepto un estudio, fue de 4 semanas.

Mejoría de la calidad de vida

Es interesante destacar el impacto sobre la calidad

de vida que se logra con el tratamiento de probióticos. En este aspecto, Guglielmetti S, *et al.*⁶⁶, estudiaron 122 pacientes con SII que fueron distribuidos aleatoriamente para recibir una cepa de bifidobacterias o placebo durante 4 semanas. Una de las variables analizadas fue el cuestionario de calidad de vida SF-12. Al término del tratamiento se observó franca mejoría de la calidad de vida según los cambios demostrados en la salud física y mental de los pacientes.

Experiencias con simbióticos

Ver [Tabla 3](#).

DOLOR ABDOMINAL FUNCIONAL Y CONSTIPACIÓN EN LA INFANCIA

La [Tabla 4](#) muestra los principales estudios realizados en poblaciones infantiles con probióticos para el

tratamiento del dolor abdominal funcional y la constipación.

SEGURIDAD

Diversos estudios mostraron que el empleo de probióticos en personas sanas e incluso en pacientes inmunosuprimidos presenta un riesgo muy bajo de complicaciones bacterianas. Salminen MK, *et al.*⁶⁶, realizaron un estudio cruzado en 17 pacientes con infección por VIH, que estaban inmunosuprimidos, a quienes se les administró durante 2 semanas un probiótico con *L. rhamnosus*. Los autores no observaron ningún efecto colateral en relación con un grupo placebo.

Sin embargo, se recomienda no administrar dosis masivas de probióticos en pacientes inmunosuprimidos o que fueron sometidos a cirugía de resección intestinal.⁶

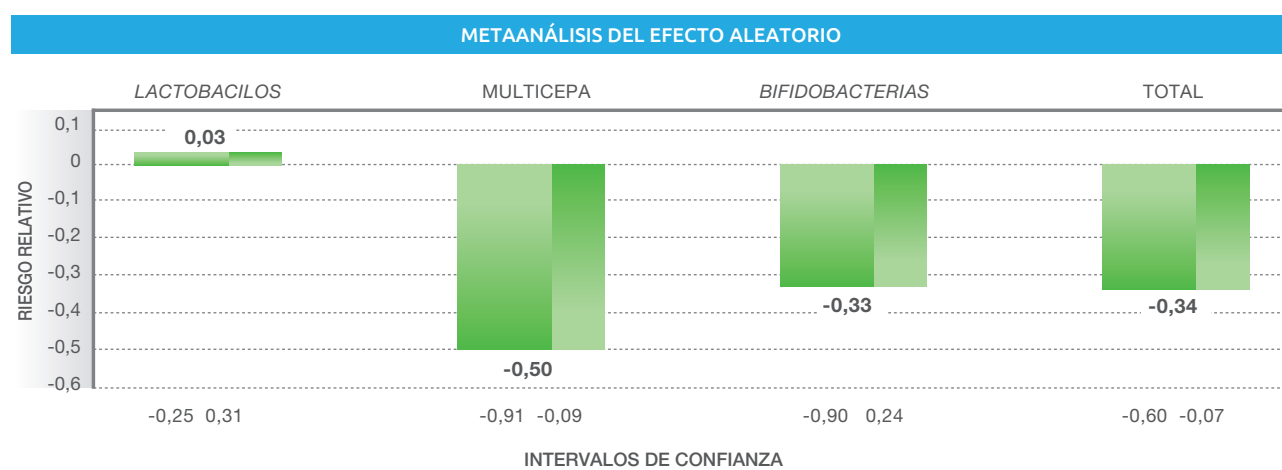


Figura 20. (Método de Forest Plot) que muestra la eficacia de los probióticos multicepa.⁷⁶

Tabla 3. Experiencias con simbióticos en el SII

Autor	Diseño	Participantes y metodología	Resultados
Tsuchiya J, <i>et al.</i> ⁷⁸	Estudio aleatorio, prospectivo, doble ciego. Duración: 12 semanas	68 pacientes fueron distribuidos en un grupo que recibió lactobacilos, bifidobacterias y fitoextractos y otro grupo que recibió placebo	Eficaz o muy eficaz control del dolor y la distensión en el 80% de los pacientes. La diferencia con el placebo resultó ser significativa ($P < 0,01$). Mejoría de la frecuencia de las deposiciones en los pacientes constipados
Dughera L, <i>et al.</i> ⁷⁷	Estudio abierto, prospectivo, no controlado y multicéntrico. Todos los pacientes tenían la variante de constipación de SII. Duración: 3 meses	129 pacientes con gran predominio de mujeres recibieron cepas de <i>B. longum</i> y un oligosacárido de cadena corta	Reducción significativa del dolor abdominal y de la distensión en relación con el inicio. Aumento significativo del número de deposiciones (Figura 21)
Colecchia A, <i>et al.</i> ⁷⁹	Estudio prospectivo, abierto, no controlado y multicéntrico. Duración del tratamiento: ≥ 36 días	636 pacientes con variante de constipación de SII, recibieron bifidobacteria más un oligosacárido de cadena corta	Según la respuesta de la escala visual analógica, la distensión abdominal mejoró del 3,0% al 26,7% y el dolor abdominal, del 8,4% al 44,1% ($P < 0,0001$). La frecuencia de las deposiciones aumentó de 2,9 a 4,1 veces x semana

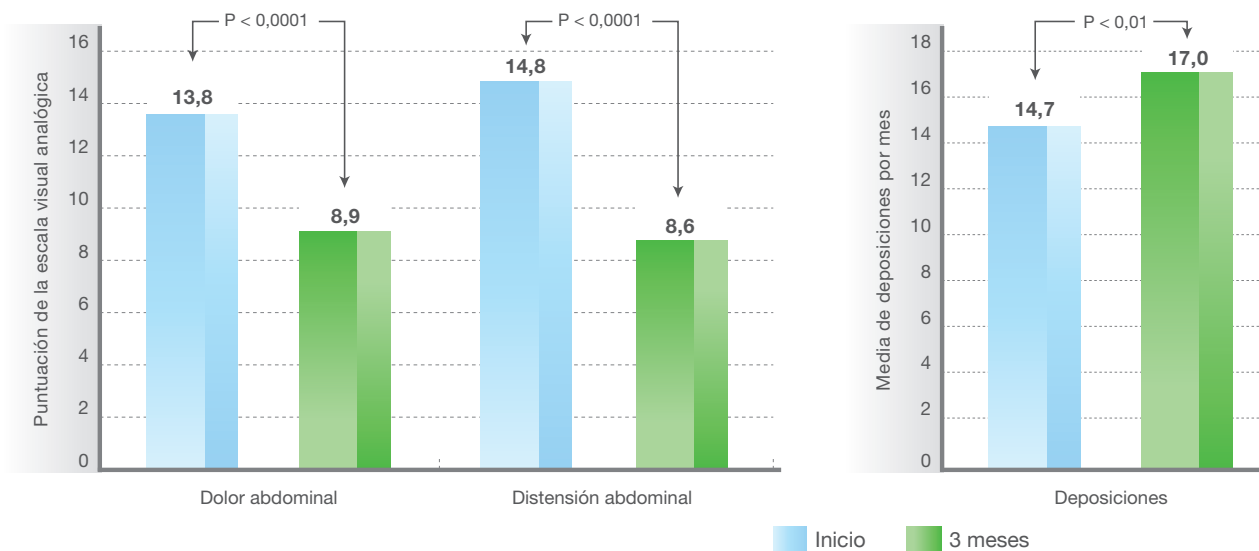


Figura 21. Izquierda: variaciones en el dolor y la distensión abdominal entre el inicio y el término del tratamiento, expresadas en puntuación según escala visual analógica. Derecha: variaciones en la frecuencia de las deposiciones entre el inicio y el término del tratamiento. Elaborado sobre el contenido del artículo de Dughera L, *et al.*⁷⁷

Tabla 4. Experiencias con probióticos en poblaciones infantiles.

Autor	Diseño	Participantes y metodología	Resultados
Gawronska A, <i>et al.</i> ⁸¹	Estudio doble ciego, aleatorio, controlado con placebo. Duración: 4 semanas	104 pacientes con SII, dispepsia o dolor abdominal funcional recibieron <i>L. rhamnosus</i> (n = 52) o placebo (n = 52)	Mejoría de los síntomas en el 25% de los pacientes tratados en relación con el 9,6% del grupo placebo
Francavilla R, <i>et al.</i> ⁸²	Estudio doble ciego, aleatorio, controlado con placebo. Duración: 8 semanas	Los pacientes fueron divididos en un grupo que recibió <i>L. rhamnosus</i> y otro, placebo	Reducción significativa de la frecuencia e intensidad del dolor $P < 0,01$ para ambas determinaciones). Persistencia del beneficio a las 12 semanas
Bekkali NL, <i>et al.</i> ⁸³	Estudio prospectivo, abierto, no controlado, con un promedio de edad de 8 años. Duración: 4 semanas	20 pacientes recibieron diferentes cepas de bifidobacterias y de lactobacilos	La frecuencia de las deposiciones por semana aumentó de 2,0 a 4,2. Reducción significativa del dolor abdominal ($P = 0,006$)
Romano C, <i>et al.</i> ⁸⁴	Estudio aleatorio, doble ciego, controlado con placebo. Duración: 4 semanas, seguidas de 4 semanas de control	60 pacientes fueron distribuidos para recibir lactobacilos o placebo	Reducción significativa de la intensidad del dolor en relación con el placebo
Bausserman M, <i>et al.</i> ⁸⁵	Estudio aleatorio, doble ciego, controlado con placebo. Duración: 6 semanas	50 pacientes con SII recibieron <i>Lactobacillus</i> GG o placebo	Mejoría significativa de la distensión abdominal en el grupo tratamiento en relación con el grupo placebo ($P = 0,02$)
Tabbers MM ⁸⁰	Estudio prospectivo, abierto, en pacientes de 3 a 16 años de edad con constipación funcional. Duración: 4 semanas	20 pacientes recibieron cepas de bifidobacterias	La frecuencia de las deposiciones aumentó de 0,9 a 4,9 ($P < 0,01$). Mejoría de la consistencia de las heces. Reducción de la frecuencia semanal del dolor abdominal de 4,2 a 1,9 ($P = 0,01$)

GENERALIDADES DEL PRODUCTO

Origen

Multiflora® en sus presentaciones en polvo para disolución, masticable y en cápsulas (Multiflora Plus®), es un producto desarrollado siguiendo los más altos estándares de calidad para la producción de probióticos, lo que asegura su viabilidad y actividad a nivel intestinal.

Características y presentaciones

Multiflora® polvo para disolución, Multiflora® masticable y Multiflora Plus®, contienen 7 cepas de probióticos cada uno, específicamente seleccionadas para el tratamiento del SII, el dolor abdominal funcional y otros trastornos digestivos.

Las tres presentaciones comprenden 6 cepas en común y una que las diferencia: *Bifidobacterium longum* (Multiflora Plus®), *Bifidobacterium infantis* (Multiflora® polvo para disolución y Multiflora® masticable).

Además, Multiflora® masticable presenta vitamina C, mientras que Multiflora Plus® aporta vitaminas A, C y E.

Todas las presentaciones contienen el prebiótico fructooligosacárido de eficacia reconocida en los procesos producidos por desequilibrio de la flora bacteriana.^{59,64}

Multiflora® (polvo para disolución)

Presentación. Cada caja contiene 6 sachets con polvo para disolución.

Fórmula. Cada sachet contiene:

Probióticos: *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Streptococcus thermophilus*, *Bifidobacterium brevis*, *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium infantis*, *Lactobacillus bulgaricus*, 10⁹ UFC/sachet.

Prebiótico: fructooligosacárido, 1 g, Exc.c.s.

Dosificación. 1 sachet diario por vía oral, disuelto en agua, leche o jugo después de la comida principal.

Multiflora® (comprimidos masticables)

Presentación. Cada caja contiene 1 blíster con 15 tabletas masticables.

Fórmula. Cada tableta contiene:

Probióticos: *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Streptococcus thermophilus*, *Bifidobacterium brevis*, *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium infantis*, *Lactobacillus bulgaricus*, 1 x 10⁸ UFC/comprimido.

Prebiótico: fructooligosacárido, 1 g, Exc.c.s.

Vitamina: vitamina C 40 mg; Exc.c.s.

Dosificación. 2 tabletas por día, después de la comida principal. Pueden repartirse en 2 tomas diarias.

Multiflora Plus® (cápsulas)

Presentación. Cada caja contiene 1 blíster con 10 cápsulas.

Fórmula. Cada cápsula contiene:

Probióticos: *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Streptococcus thermophilus*, *Bifidobacterium brevis*, *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium longum*, *Lactobacillus bulgaricus*, 1 x 10⁸ UFC/comprimido.

Prebiótico: fructooligosacárido 157 mg.

Vitaminas: vitamina A 400 µg; vitamina C 30 mg; vitamina E 50 mg; Exc.c.s.

Dosificación. 2 cápsulas diarias por vía oral, con agua, leche, jugo o cualquier líquido no carbonatado, después de la comida principal. Pueden repartirse en 2 tomas diarias.

INDICACIONES

Multiflora® en sus tres presentaciones está indicado en las siguientes situaciones:

- Síndrome de intestino irritable.
- Diarrea aguda infantil.
- Diarrea del viajero.
- Gastroenteritis ligada a fármacos.
- Colitis postratamiento antibiótico.
- Colitis por infección por *Clostridium difficile*.
- EI: enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa crónica.
- Inhibición del crecimiento de *H. pylori*.
- Enteritis posradiación.
- Intolerancia a la lactosa.

Otras indicaciones

- Constipación.
- Flatulencias.

CARACTERÍSTICAS DE LAS CEPAS BACTERIANAS QUE COMPONEN LA FÓRMULA DE Multiflora®

Seguidamente se grafican las propiedades beneficiosas de las bacterias que componen la formulación de Multiflora® (Figuras 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30 y 31).

El prebiótico fructooligosacárido

Probablemente la principal acción y la más estudiada del fructooligosacárido es el aumento sustancial que produce de cepas de bifidobacterias y lactobacilos. Este aspecto es importante teniendo en cuenta que en el SII existe una reducción considerable de estas cepas.⁶⁴ Otra de las bondades que posee este prebiótico es la reducción en lactantes de síntomas relacionados con procesos alérgicos, lo que sugiere una función inmunomoduladora.¹²¹

Estudios clínicos también mostraron que el fructooligosacárido reduce las infecciones en lactantes.¹²²

Lactobacillus rhamnosus

- Resistencia al ácido gástrico⁸⁷
- Gran capacidad de supervivencia en el duodeno y en el intestino delgado⁸⁸

- Aumento de las defensas inmunitarias^{89,90}

Induce la expresión de SOCS3 que restringe la expresión de citocinas proinflamatorias

Modulación de las células dendríticas

Aumento de expresión de citocinas Th1/Th17

- Mayor adherencia al epitelio intestinal⁹¹
- Reducción del dolor abdominal en niños con SII o dolor abdominal funcional⁹²
- Reducción de la distensión abdominal en adultos⁸⁵

Figura 22. Propiedades beneficiosas del *L. rhamnosus*.^{82,85,87-91}

Lactobacillus casei

- Producción de ácido láctico con reducción del pH⁹²

Activación del crecimiento de bacterias beneficiosas

Reducción del crecimiento de bacterias patógenas

- Control de la diarrea⁹³
- Efecto y acción antiinflamatorios^{94,95}
- Mejoría de la función de barrera⁹⁶
- Reducción del daño de la mucosa del intestino delgado en pacientes medicados con aspirina⁹⁵
- Reduce la tasa de infecciones respiratorias en personas sometidas a estrés (atletas)^{96,97}
- Mejora los síntomas de SII en pacientes con SII y sobrecrecimiento bacteriano⁹⁸

Figura 23. Propiedades beneficiosas de *L. casei*.⁹²⁻⁹⁸

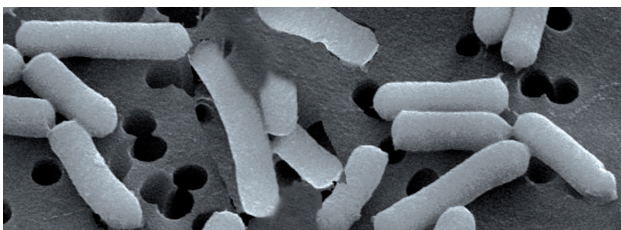


Figura 24. *L. casei*. Archivo EC-t Ediciones Científico-técnicas.

Lactobacillus acidophilus

- Inhibición de bacterias patógenas^{99,101}

Candida albicans

Escherichia coli

Helicobacter pylori

Salmonella

Choleraesuis

Shigella

S. aureus

- Producción de enzimas digestivas¹⁰²

Lactasa

Lipasa

Proteasa

- Acción analgésica¹⁰³

Aumento de receptores mu-opioides y cannabinoides en el epitelio intestinal

- Reducción del dolor abdominal y del malestar general en pacientes con SII⁶⁸
- Diversos productos que contienen *L. acidophilus* mejoraron la distensión y el dolor abdominal, el malestar relacionado con la defecación y la suma de síntomas de SII^{67,70,75}

Figura 25. *Lactobacillus acidophilus* (*L. acidophilus*). Es una de las cepas de probióticos más ampliamente estudiadas y es uno de los residentes principales del intestino humano; también se encuentra en la boca y la vagina. La mayoría de las cepas de *L. acidophilus* son anaerobias facultativas, lo que significa que pueden crecer tanto en ambientes ricos como pobres en oxígeno.^{67,68,70,75,99-103}

Lactobacillus bulgaricus

- Estimulación inmunitaria¹⁰⁴
- Estimulación del crecimiento y colonización de bifidobacterias¹⁰⁵
- Producción de sustancias antibióticas¹⁰⁵
- Protección contra infecciones respiratorias superiores¹⁰⁵
- La asociación de *L. bulgaricus* con *S. thermophilus*, *L. acidophilus* y *L. longum*, reduce la puntuación global en pacientes con síntomas de SII⁷⁰

Figura 26. Propiedades beneficiosas de *Lactobacillus bulgaricus* (*L. bulgaricus*).^{70,104,105}

Bifidobacterium brevis

- Inhibición de la inflamación de la mucosa intestinal¹⁰⁶
 - Reducción de citocinas inflamatorias
 - Protección de células dendríticas
 - Inhibición de los procesos de fosforilación
- Estabilización de la flora en prematuros y recién nacidos¹⁰⁷
- Tratamiento de la enteritis necrotizante en prematuros y lactantes¹⁰⁷
- Eliminación de bacterias patógenas en prematuros y lactantes^{108,109}
 - *Campylobacter*
 - *C. albicans*
 - *Enterococcus*
 - *E. coli*
- Tratamiento de la diarrea rebelde en prematuros y lactantes¹¹⁰

Figura 27. Propiedades beneficiosas de *Bifidobacterium brevis* (*B. brevis*)¹⁰⁶⁻¹¹⁰



Figura 28. *B. brevis*. Archivo EC-t Ediciones Científico-técnicas.

Bifidobacterium longum

- Acción antioxidante¹¹¹
 - Producción de ácido láctico
 - Inhibición de la enzima mieloperoxidasa.
- Acción antiinflamatoria¹¹¹
 - Reducción de la expresión de IL-1 β , TNF- α , NF- κ B
- Acción antitumoral^{112,113}
- Reducción de la incidencia de gripe y de fiebre en ancianos¹¹⁴
- Acción antialérgica¹¹⁵
- La asociación de *B. longum*, *L. bulgaricus*, *S. thermophilus* y *L. acidophilus*, reduce la puntuación global de síntomas en pacientes con SII⁷⁰

Figura 29. Propiedades beneficiosas de *Bifidobacterium longum* (*B. longum*)^{70,111-115}

Bifidobacterium infantis

- Componente necesario de la flora intestinal del lactante y del niño¹¹⁶
- Tratamiento de la diarrea acuosa infantil¹¹⁷
- Aumento de la función de la barrera epitelial¹¹⁸
- Inhibición de la expresión de citocinas proinflamatorias¹¹⁷
- Reduce el dolor y la distensión abdominal y regulariza las deposiciones en pacientes con SII^{72,73}

Figura 30. Propiedades beneficiosas de *Bifidobacterium infantis* (*B. infantis*)^{172,73,116-118}

Streptococcus thermophilus

- Eficaz en la prevención de la diarrea infantil por rotavirus¹¹⁹
- Inhibición de la expresión de citocinas proinflamatorias¹²⁰
- La asociación de *L. bulgaricus* con *S. thermophilus*, *L. acidophilus* y *B. longum*, reduce la puntuación global en pacientes con síntomas de SII⁷⁰
- Elemento esencial en la preparación de yogurt

Figura 31. Propiedades beneficiosas de *Streptococcus thermophilus* (*S. thermophilus*)¹¹⁹⁻¹²⁰

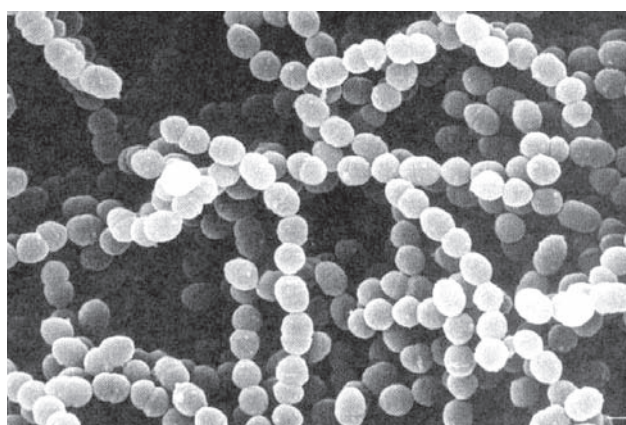


Figura 32. *S. thermophilus*.
Archivo EC-t Ediciones Científico-técnicas.

CARACTERÍSTICAS DE LA PRODUCCIÓN DE Multiflora®

Proceso de fabricación

Los cultivos utilizados para los concentrados de Multiflora® contienen cepas microbianas, que se conservan a -70°C hasta el momento del empleo. Las cepas se tipifican utilizando métodos bioquímicos convencionales. Seguidamente, el material se coloca en un medio de cultivo agar con 0,3% de extracto de bilis para su incubación.

Las cepas individuales de microorganismos contenidas en los concentrados de Multiflora® se fermentan de manera separada en condiciones estrictamente controladas por computadora. Cada cepa tiene requisitos de crecimiento y parámetros distintos, tales como el medio utilizado, pH, oxígeno, temperatura, etc. Además, se llevan a cabo pruebas para descartar la presencia de contaminantes. Luego de las fases de crecimiento de 18 a 24 horas, que varían según la cepa, se obtienen las células mediante un proceso suave de filtración con sistema de membrana MILLIPORE. Este sistema garantiza una delicada obtención de las bacterias sin pérdida de actividad y aporta un rendimiento muy superior en relación con el proceso de ultracentrifugación. Una vez que las bacterias son concentradas, se las microencapsula utilizando crioprotectores antes de ser liofilizadas (deshidratación por congelación).

Se realizan estrictas pruebas de calidad para garantizar que los concentrados de Multiflora® cumplan con los criterios especificados utilizando los estándares GMP durante todo el proceso de elaboración.

Estabilidad del concentrado

El Concentrado de Multiflora® es el componente mi-

crobiológico básico a partir del cual se formula Multiflora®.

La estabilidad del Concentrado de Multiflora® se mide como: Recuento viable total: UFC (unidades formadoras de colonias) por gramo de producto de prueba. Según la gráfica, las mediciones de estabilidad equivalen a $5,00 \times 10^{11}$ UFC/g al inicio y $2,48 \times 10^{11}$ UFC/g a los 24 meses, lo que equivale a una reducción de solamente 0,3 logaritmos durante dicho período.

INFORMES DE ESTABILIDAD DEL CONCENTRADO DE Multiflora®

Ver **Figura 33**.

Las cápsulas se analizan como se describe a continuación:

Temperatura	Humedad	Nº meses
5°C +/- 3°C	60% RH +/- 5%	24
25°C +/- 2°C	60% RH +/- 5%	24
40°C +/- 2°C	75% RH +/- 5%	6

Estas pruebas de estabilidad en situaciones controladas de humedad y temperatura para las 3 presentaciones de Multiflora®, permiten asegurar una vida útil de 24 meses para el producto comercial, sin necesidad de refrigeración.

Se recomienda almacenar el producto en las siguientes condiciones: temperatura ambiente < 25°C, humedad relativa < 60%.

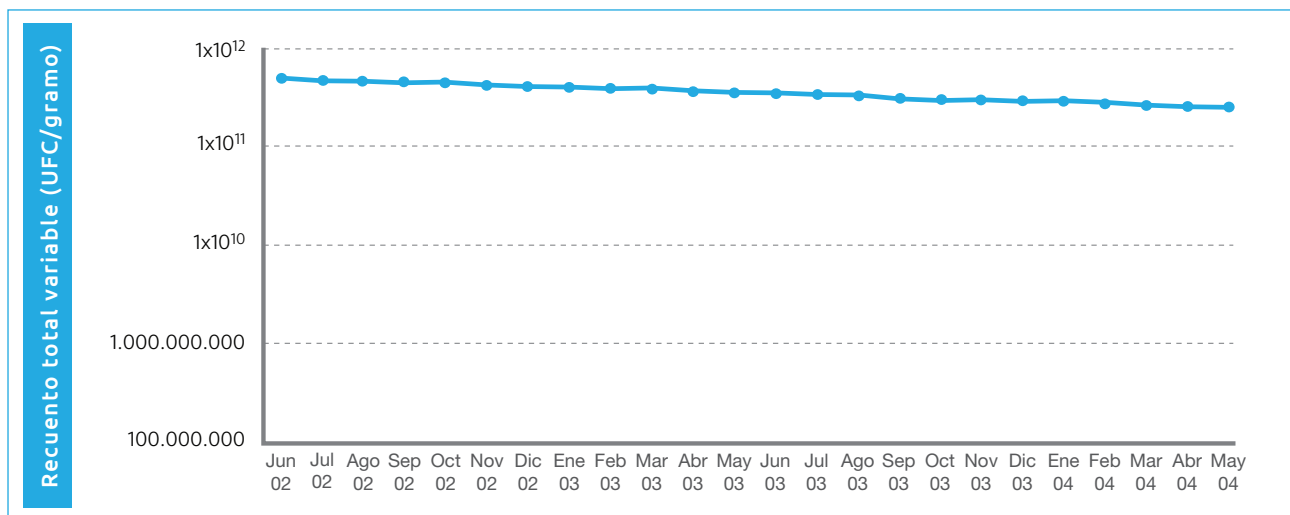


Figura 33. Informes de estabilidad del concentrado de Multiflora®.

Viabilidad de los microorganismos probióticos dentro del tracto gastrointestinal

Se realizaron pruebas de estabilidad en condiciones ácidas sobre muestras individuales de cultivos puros de los microorganismos probióticos incluidos en formulaciones Multiflora® para uso en seres humanos para simular los valores extremos de pH en ayunas del estómago humano.

A los efectos de producir efectos beneficiosos dentro del tracto gastrointestinal (TGI), los microorganismos probióticos deben tener la capacidad de sobrevivir y metabolizarse en el intestino. Por lo tanto, deben ser resistentes a los niveles de ácido del TGI.

Las formulaciones probióticas también deben contener una gran cantidad de organismos viables (altamente concentrados) que, al momento de la ingesta, puedan sobrevivir al riguroso ataque de la vía digestiva alta y volcar su contenido bacteriano en el intestino delgado.

Una de las principales barreras al pasaje de las bacterias es la acidez del estómago.

El pH del estómago varía a lo largo del día como resultado de la acción reguladora que la comida o los líquidos podrían ejercer en este órgano. Sin embargo, el pH en ayunas en el aparato digestivo humano es cercano a 3,0.

El período que toma el pasaje de los alimentos a través del estómago también varía muchísimo, puede llevar de unos pocos minutos a una hora o más. Los alimentos en sí mismos tienen un efecto neutralizante del pH del estómago, y por lo tanto un pH de 3,0 sería el nivel más bajo que deberán soportar las bacterias. Además, es posible que los alimentos también jueguen un papel de protección física.

Por lo tanto, es probable que las condiciones de las pruebas en nuestro laboratorio sean las más rigurosas a las que las bacterias deberán enfrentarse, es decir un pH de 2,0 por dos horas, y los resultados obtenidos deben ser analizados de acuerdo con dichas condiciones.

Cuando se mantienen en un entorno con un pH de 2,0 por un período de dos horas no se comprueban pérdidas significativas en la viabilidad/concentración de ninguna de las cepas bacterianas. El tiempo de contacto es extremo: dos horas sin ningún tipo de efecto regulador de, por ejemplo, comida o agua, antes de la colonización.

Los recuentos totales bacterianos viables no reducen su viabilidad/concentración luego de entrar en contacto con un entorno ácido de pH 2,0 durante dos horas. Esto significa que una alta concentración de microorganismos sobrevive, podría alcanzar el intestino delgado y establecerse como parte de la flora normal.

Seguridad del producto.

Datos residuales y de tolerancia

Los microorganismos contenidos en Multiflora® son en su totalidad GRAS (Generalmente Considerados Seguros, sigla en inglés), según los estándares fijados por la Administración de Alimentos y Drogas de los Estados Unidos (FDA) y están naturalmente presentes en todos los animales sanos, incluyendo a los seres humanos.

Según la literatura publicada, los microorganismos presentes en el concentrado de Multiflora® nunca han demostrado ser de naturaleza tóxica. Hasta una dosis 100 veces superior a la recomendada no ocasiona ningún tipo de problemas. Ninguno de los ingredientes utilizados en la elaboración del Concentrado de Multiflora® se ha relacionado con la aparición de reacciones alérgicas o irritación. Todos los ingredientes cumplen con las reglamentaciones alimentarias y están aprobados por Europa y por la FDA de los Estados Unidos.

No existe persistencia del aditivo o residuos de Multiflora® en las heces, abonos o excrementos. No existen efectos conocidos de Multiflora® con respecto a la formación de metano. No se han informado efectos adversos conocidos de Multiflora® sobre la vida acuática, la fauna o la vegetación terrestre. Los residuos no son relevantes en vista de que estos microorganismos están presentes naturalmente en el intestino de todos los animales sanos.

Referencias

1. Mearin F, Perelló A, Balboa A. Functional and motor gastrointestinal disorders. *Gastroenterol Hepatol* 2008; Suppl 4:3-17.
2. Ortiz M, Andrés G. Probióticos en síndrome de intestino irritable. *Revista de la Sociedad Venezolana de Gastroenterología* 2009; 63:191-194.
3. Guarner F, Khan AG, Garisch J. Probiotics and prebiotics. *World Gastroenterology Organization Practice Guideline*. Disponible en: <<http://www.worldgastroenterology.org/global-guidelines.html>> (2008).
4. Parkes G, Brostoff J, Whelan K, et al. Gastrointestinal microbiota in irritable bowel syndrome: their role in its pathogenesis and treatment. *Am J Gastroenterol* 2008; 103:1557-1567.
5. Bixquert Jiménez M. Treatment of irritable bowel syndrome with probiotics. An etiopathogenic approach at last? *Revista Española de Enfermedades Digestivas* 2009; 101:553-564.
6. Cummings JH, Antoine JM, Azpiroz F, et al. PASS-CLAIM – gut health and immunity. *Eur J Nutr* 2004; 43(Suppl. 2):II118-II173.
7. Neish A. Microbes in Gastrointestinal Health and disease. *Gastroenterology* 2009; 136:65-80.
8. Otte JM, Cario E, Podolsky DK. Mechanisms of cross hypersensitiveness to Toll-like receptor bacterial ligands in intestinal epithelial cells. *Gastroenterology* 2004; 126:1054-1070.
9. Ruemmele FM, Bier D, Marteau P, et al. Clinical evidence for immunomodulatory effects of probiotic bacteria. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009; 48:126-141.
10. Sanders DS. Mucosal integrity and barrier function in the pathogenesis of early lesions in Crohn's disease. *J Clin Pathol* 2005; 58:568-567.
11. Appendix A Rome III Diagnostic Criteria for Functional Gastrointestinal Disorders. Disponible en: <<http://www.romecriteria.org>> (22/8/09).
12. Mearin F, Perelló A, Balboa A. Irritable bowel syndrome and inflammatory bowel disease: Is there a connection? *Gastroenterol Hepatol* 2009; 32:364-372.
13. Camilleri M, Choi MG. Irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 1997; 11:3-15.
14. Talley NJ, Zinsmeister AR, Van Dyke C, et al. Epidemiology of colonic symptoms and the irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 1991; 101:927-934.
15. Vazquez Frías R. Actualidades del síndrome de intestino irritable en pediatría. *Revista Gastrohnutp* 2009; 11:53-60.
16. Frank L, Kleinman L, Rentz A, et al. Health-related quality of life associated with irritable bowel syndrome: comparison with other chronic diseases. *Clin Ther* 2002; 24:675-689.
17. Longstreth GF. Avoiding unnecessary surgery in irritable bowel syndrome. *Gut* 2007; 56:608-610.
18. Longstreth GF, Wilson A, Knight K, et al. Irritable bowel syndrome, health care use, and costs: a U.S. managed care perspective. *Am J Gastroenterol* 2003; 98:600-607.
19. Leong SA, Barghout V, Birnbaum HG, et al. The Economic Consequences of Irritable Bowel Syndrome. A US Employer Perspective. *Arch Intern Med* 2003; 163:929-935.
20. Kalantar JS, Locke GR, Zinsmeister AR, et al. Familial aggregation of irritable bowel syndrome: a prospective study. *Gut* 2003; 52:1703-1707.
21. Levy RL, Whitehead WE, Von Korff MR, et al. Intergenerational transmission of gastrointestinal illness behavior. *Am J Gastroenterol* 2000; 95:451-456.
22. Park MI, Camilleri M. Genetics and genotypes in irritable bowel syndrome: implications for diagnosis and treatment. *Gastroenterol Clin North Am* 2005; 34:305-317.
23. Katiraei P, Bultron G. Need for a comprehensive medical approach to the neuro-immuno-gastroenterology of irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol* 2011; 17:2791-2800.
24. Kiank C, Tach Y, Larauche M. Stress-related modulation of inflammation in experimental models of bowel disease and post-infectious irritable bowel syndrome: role of corticotropin-releasing factor receptors. *Brain Behav Immun* 2010; 24:41-48.
25. Theoharides TC, Donelan JM, Papadopoulou N, et al. Mast cells as targets of corticotropin-releasing factor and related peptides. *Trends Pharmacol Sci* 2004; 25:563-568.
26. Wang LH, Fang XC, Pan GZ. Bacillary dysentery as a causative factor of irritable bowel syndrome and its pathogenesis. *Gut* 2004; 53:1096-1101.
27. Delzenne NM. Oligosaccharides: state of the art. *Proc Nutr Soc* 2003; 62:177-182.

28. Kassinen A, Krogius-Kurikka L, Mäkiyuokko H, et al. The fecal microbiota of irritable bowel syndrome patients differs significantly from that of healthy subjects. *Gastroenterology* 2007; 133:24-33.
29. Quigley EMM. Do Patients with Functional Gastrointestinal Disorders have an Altered Gut Flora? *Adv Gastroenterol* 2009; 2 (4 supplement):23-30.
30. Review team of the WGO. Irritable bowel syndrome: a global perspective. April 20, 2009. Disponible en: <http://www.worldgastroenterology.org/assets/downloads/en/pdf/guidelines/20_irritable_bowel_syndrome.pdf>.
31. Guía Práctica Clínica. Síndrome del intestino irritable. Disponible en: <<http://www.cochrane.es/~cochrane/files/sii.pdf>>.
32. WGO: World Gastroenterology Organization. Síndrome de intestino irritable: una perspectiva mundial. Disponible en: <http://www.worldgastroenterology.org/assets/downloads/es/pdf/guidelines/20_irritable_bowel_syndrome_es.pdf>.
33. National Institute of Health and Clinical Excellence. Irritable Bowel Syndrome in Adults. Disponible en: <<http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG061NICEGuideline.pdf>. 2008>
34. Du Y, Knopf H, Zhuang W, et al. Pain perceived in a national community sample of German children and adolescents. *Eur J Pain* 2011; 15:649-657.
35. Bufler P, Gross M, Uhlig HH. Recurrent abdominal pain in childhood. *Dtsch Arztebl Int* 2011; 108:295-304.
36. Chiou E, Nurko S. Management of functional abdominal pain and irritable bowel syndrome in children and adolescents. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2010; 4:293-304.
37. Ramchandani PG, Hotopf M, Sandhu B. The epidemiology of recurrent abdominal pain from 2 to 6 years of age: Results of a large, population-based study. *Pediatrics* 2005; 116:46-50.
38. Oostenbrink R, Jongman H, Landgraf JM, et al. Functional abdominal complaints in pre-school children: parental reports of health-related quality of life. *Qual Life Res* 2010; 19:363-369.
39. Chitkara DK, van Tilburg MA, Blois-Martin N, et al. Early life risk factors that contribute to irritable bowel syndrome in adults: a systematic review. *Am J Gastroenterol* 2008; 103:765-774.
40. Dengler-Crish C, Horst SN, Walker LS. Somatic Complaints in Childhood Functional Abdominal Pain Are Associated With Functional Gastrointestinal Disorders in Adolescence and Adulthood. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011; 52:162-165.
41. Collins BS, Lin HC. Chronic abdominal pain in children is associated with high prevalence of abnormal microbial fermentation. *Dig Dis Sci* 2010; 55:124-130.
42. Pimentel M, Mayer AG, Park S, et al. Methane production during lactulose breath test is associated with gastrointestinal disease presentation. *Dig Dis Sci* 2003; 48:86-92.
43. Levy RL, Olden KW, Naliboff BD, et al. Psychosocial aspects of the functional gastrointestinal disorders. *Gastroenterology* 2006; 130:1447-1458.
44. Fioramonti J, et al. Probiotics what are they. What are their effects on gut physiology. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology* 2003; 17:711-724.
45. Metchnikoff E. Lactic acid as inhibiting intestinal putrefaction. En: Metchnikoff E, Chalmer Mitchell M (eds.). *The prolongation of life: Optimistic studies*. London: W. Heinemann. 1907:161-183.
46. Tissier H. Traitement des infections intestinales par la méthode de la flore bactérienne de l'intestin. *CR Soc Biol* 1906; 60:359-361.
47. Informe de Expertos FAO/OMS. Probióticos en los alimentos Propiedades saludables y nutricionales y directrices para la evaluación. Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación. Roma, 2006. Disponible en: <<ftp://ftp.fao.org/docrep/fao/009/a0512s/a0512s00.pdf>>.
48. D'Incà R, Barollo M, Scarpa M, et al. Rectal administration of *Lactobacillus casei* DG modifies flora composition and Toll-like receptor expression in colonic mucosa of patients with mild ulcerative colitis. *Dig Dis Sci* 2011; 56:1178-1187.
49. O'Shea EF, Cotter PD, Stanton C, et al. Production of bioactive substances by intestinal bacteria as a basis for explaining probiotic mechanisms: Bacteriocins and conjugated linoleic acid. *Int J Food Microbiol* 2011 Jun 14.
50. Quigley EMM. Probiotics in Irritable Bowel Syndrome: An Immunomodulatory Strategy? *Journal of the American College of Nutrition* 2007; 26:684S-690S.
51. O'Mahony L, McCarthy J, Kelly P, et al. *Lactobacillus* and bifidobacterium in irritable bowel syndrome: symptom responses and relationship to cytokine profiles. *Gastroenterology* 2005; 128:541-551.
52. Ulisse S, Gionchetti P, D'Alò S, et al. Expression of cytokines inducible nitric oxide synthase, and matrix metalloproteinases in pouchitis effects of probiotic. *Am J Gastroenterol* 2001; 96:2691-2699.

53. Shida K, Nanno M, Nagata S. Flexible cytokine production by macrophages and T cells in response to probiotic bacteria: A possible mechanism by which probiotics exert multifunctional immune regulatory activities. *Gut Microbes* 2011; 2:109-114.
54. Kwon HK, Lee CG, So JS, et al. Generation of regulatory dendritic cells and CD4+Foxp3+ T cells by probiotics administration suppresses immune disorders. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107:2159-2164.
55. Gibson GR, Roberfroid MB. Dietary modulation of the human colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics. *J Nutr* 1995; 125:1401-1412.
56. Gibson GR, Probert HM, Van Loo JAE, et al. Dietary modulation of the human colonic microbiota: updating the concept of prebiotics. *Nutr Res Rev* 2004; 17:259-275.
57. ISAPP (2008) 6th Meeting of the International Scientific Association of Probiotics and Prebiotics, London, Ontario. Disponible en: <http://www.isapp.net/docs/2008_Meeting_Report.pdf>.
58. Roberfroid M, Gibson GR, Hoyles L, et al. Prebiotic effects: metabolic and health benefits. *British Journal of Nutrition* 2010 Aug; 104 Suppl 2:S1-63.
59. Roberfroid M, Buddington RK. Inulin and oligofructose: proven health benefits and claims. *J Nutr* 2007; 137:S2489-S2597.
60. Gibson GR, Roberfroid M. *Handbook of Prebiotics*. Boca Raton, FL: CRC Press. 2008.
61. Lupton J. Microbial degradation products influence colon cancer risk: the butyrate controversy. *J Nutr* 2004; 134:479-482.
62. Medzhitov R. Recognition of microorganisms and activation of the immune response. *Nature* 2007; 449:819-826.
63. Vulevic J, Drakoularakou A, Yaqoob P, et al. Modulation of the fecal flora profile and immune function by a novel transgalactooligosaccharide mixture (B-GOS) in healthy elderly volunteers. *Am J Clin Nutr* 2008; 88:1438-1446.
64. Peña AS. Intestinal flora, probiotics, prebiotics, synbiotics and novel foods. *Revista Española de Enfermedades Digestivas* 2007;99:653-658.
65. Oliveira Fuster G, González-Moreno I. Probiotics and prebiotics in clinical practice. *Nutr Hosp* 2007;22, (Suppl 2):26-34.
66. Guglielmetti S, Mora D, Gschwender M, et al. Randomised clinical trial: *Bifidobacterium bifidum* MIMBb75 significantly alleviates irritable bowel syndrome and improves quality of life--a double-blind, placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 33:1123-1132.
67. Ringel-Kulka T, Palsson OS, Maier D, et al. Probiotic Bacteria *Lactobacillus acidophilus* NCFM and *Bifidobacterium lactis* Bi-07 Versus Placebo for the Symptoms of Bloating in Patients With Functional Bowel Disorders: A Double-blind Study. *J Clin Gastroenterol* 2011; 45:518-525.
68. Sinn DH, Song JH, Kim HJ, et al. Therapeutic effect of *Lactobacillus acidophilus*-SDC 2012, 2013 in patients with irritable bowel syndrome. *Dig Dis Sci* 2008; 53:2714-2718.
69. Kajander K, Myllyluoma E, Rajilic-Stojanovic M, et al. Clinical trial: multispecies probiotic supplementation alleviates the symptoms of irritable bowel syndrome and stabilizes intestinal microbiota. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 27:48-57.
70. Zeng J, Li YQ, Zuo XL, et al. Clinical trial: effect of active lactic acid bacteria on mucosal barrier function in patients with diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;28:994-1002.
71. Soifer LO, Peralta D, Dima G, et al. Comparative clinical efficacy of a probiotic vs. an antibiotic in the treatment of patients with intestinal bacterial overgrowth and chronic abdominal functional distension: a pilot study. *Acta Gastroenterol Latinoam* 2010;40:323-327.
72. Whorwell PJ, Altringer L, Morel J, et al. Efficacy of an encapsulated probiotic *Bifidobacterium infantis* 35624 in women with irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1581-1590.
73. O'Mahony L, McCarthy J, Kelly P, et al. *Lactobacillus* and *bifidobacterium* in irritable bowel syndrome: symptom responses and relationship to cytokine profiles. *Gastroenterology*. 2005 Mar;128(3):541-551.
74. Barrett JS, Canale KE, Geary RB, et al. Probiotic effects on intestinal fermentation patterns in patients with irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol* 2008;14:5020-5024.
75. Hong KS, Kang HW, Im JP, et al. Effect of probiotics on symptoms in Korean adults with irritable bowel syndrome. *Gut Liver* 2009;3:101-107.
76. Moayyedi P, Ford AC, Talley NJ, et al. The efficacy of probiotics in the therapy of irritable bowel syndrome: a systematic review. *Gut* 2010; 59:325-332.
77. Dughera L, Chiara E, Navino M, et al. Effects of symbiotic preparations on constipated irritable bowel syndrome symptoms. *Acta Biomed* 2007; 78:111-116.

78. Tsuchiya J, Barreto R, Okura R, et al. Single-blind follow-up study on the effectiveness of a symbiotic preparation in irritable bowel syndrome. *Chin J Dig Dis* 2004; 5:169-174.
79. Colecchia A, Vestito A, La Rocca A, et al. Effect of a symbiotic preparation on the clinical manifestations of irritable bowel syndrome, constipation-variant. Results of an open, uncontrolled multicenter study. *Minerva Gastroenterol Dietol* 2006; 52:349-358.
80. Tabbers MM, de Milliano I, Roseboom MG, et al. Is *Bifidobacterium breve* effective in the treatment of childhood constipation? Results from a pilot study. *Nutr J* 2011; 10:19.
81. Gawronska A, Dziechciarz P, Horvath A, et al. A randomized double-blind placebo-controlled trial of *Lactobacillus GG* for abdominal pain disorders in children. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25:177-184.
82. Francavilla R, Miniello V, Magistà AM, et al. A randomized controlled trial of *Lactobacillus GG* in children with functional abdominal pain. *Pediatrics* 2010; 126:e1445-52.
83. Bekkali NL, Bongers ME, Van den Berg MM. The role of a probiotics mixture in the treatment of childhood constipation: a pilot study. *Nutr J* 2007; 6:17.
84. Romano C, Ferrau' V, Cavataio F, et al. *Lactobacillus reuteri* in children with functional abdominal pain (FAP). *J Paediatr Child Health* 2010 Jul 8.
85. Bausserman M, Michail S. The use of *Lactobacillus GG* in irritable bowel syndrome in children: a double-blind randomized control trial. *J Pediatr* 2005;147:197-201.
86. Salminen MK, Rautelin H, Tynkkynen S, et al. The efficacy and safety of probiotic *Lactobacillus rhamnosus GG* on prolonged, noninfectious diarrhea in HIV Patients on antiretroviral therapy: a randomized, placebo-controlled, crossover study. *HIV Clin Trials* 2004;5:183-191.
87. Gorbach SL, Chang TW, Goldin BR. Successful treatment of relapsing *Clostridium difficile* colitis with *Lactobacillus GG*. *Lancet* 1987; 2:1519.
88. Pitino I, Randazzo CL, Mandalari G, et al. Survival of *Lactobacillus rhamnosus* strains in the upper gastrointestinal tract. *Food Microbiol* 2010; 27:1121-1127.
89. Latvala S, Miettinen M, Kekkonen RA, et al. *Lactobacillus rhamnosus GG* and *Streptococcus thermophilus* induce suppressor of cytokine signalling 3 (SOCS3) gene expression directly and indirectly via interleukin-10 in human primary macrophages. *Clin Exp Immunol* 2011; 165:94-103.
90. Evrard B, Coudeyras S, Dosgilbert A, et al. Dose-dependent immunomodulation of human dendritic cells by the probiotic *Lactobacillus rhamnosus Lcr35*. *PLoS One* 2011 Apr 18; 6(4):e18735.
91. Laparra JM, Sanz Y. Comparison of in vitro models to study bacterial adhesion to the intestinal epithelium. *Lett Appl Microbiol* 2009; 49:695-701.
92. Rico J, Yebra MJ, Pérez-Martínez G, et al. Analysis of *ldh* genes in *Lactobacillus casei* BL23: role on lactic acid production. *J Ind Microbiol Biotechnol* 2008; 35:579-586.
93. Dong H, Rowland I, Tuohy KM, et al. Selective effects of *Lactobacillus casei* Shirota on T cell activation, natural killer cell activity and cytokine production. *Clin Exp Immunol* 2010; 161:378-388.
94. Eun CS, Kim YS, Han DS, et al. *Lactobacillus casei* prevents impaired barrier function in intestinal epithelial cells. *APMIS* 2011; 119:49-56.
95. Endo H, Higurashi T, Hosono K, et al. Efficacy of *Lactobacillus casei* treatment on small bowel injury in chronic low-dose aspirin users: a pilot randomized controlled study. *J Gastroenterol* 2011; 46:894-905.
96. Gleeson M, Bishop NC, Oliveira M, et al. Daily probiotic's (*Lactobacillus casei* Shirota) reduction of infection incidence in athletes. *Int J Sport Nutr Exerc Metab* 2011; 21:55-64.
97. Guillemard E, Tanguy J, Flavigny A, et al. Effects of consumption of a fermented dairy product containing the probiotic *Lactobacillus casei* DN-114 001 on common respiratory and gastrointestinal infections in shift workers in a randomized controlled trial. *J Am Coll Nutr* 2010; 29:455-468.
98. Barrett JS, Canale KE, Geary RB, et al. Probiotic effects on intestinal fermentation patterns in patients with irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol* 2008;14:5020-5024.
99. Karska-Wysocki B, Bazo M, Smoragiewicz W. Antibacterial activity of *Lactobacillus acidophilus* and *Lactobacillus casei* against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). *Microbiol Res* 2010; 165:674-686.
100. Lin CK, Tsai HC, Lin PP, et al. *Lactobacillus acidophilus* LAP5 able to inhibit the *Salmonella choleraesuis* invasion to the human Caco-2 epithelial cell. *Anaerobe* 2008; 14:251-255.
101. Falagas ME, Betsi GI, Athanasiou S. Probiotics for prevention of recurrent vulvovaginal candidiasis: a review. *J Antimicrob Chemother* 2006; 58:266-272.

102. Mustapha A, Jiang T, Savaiano DA. Improvement of lactose digestion by humans following ingestion of unfermented acidophilus milk: influence of bile sensitivity, lactose transport, and acid tolerance of *Lactobacillus acidophilus*. *J Dairy Sci* 1997;80:1537-1545.
103. Rousseaux C, Thuru X, Gelot A, et al. *Lactobacillus acidophilus* modulates intestinal pain and induces opioid and cannabinoid receptors. *Nat Med* 2007; 13:35-37.
104. Qian B, Xing M, Cui L, et al. Antioxidant, antihypertensive, and immunomodulatory activities of peptide fractions from fermented skim milk with *Lactobacillus delbrueckii* ssp. *bulgaricus* LB340. *J Dairy Res* 2011; 78:72-79.
105. Makino S, Ikegami S, Kume A, et al. Reducing the risk of infection in the elderly by dietary intake of yoghurt fermented with *Lactobacillus delbrueckii* ssp. *bulgaricus* OLL1073R-1. *Br J Nutr* 2010; 104:998-1006.
106. Heuvelin E, Lebreton C, Granette C, et al. Mechanisms involved in alleviation of intestinal inflammation by *bifidobacterium breve* soluble factors. *PLoS One* 2009; 4:e5184.
107. Kitajima H, Sumida Y, Tanaka R, et al. Early administration of *Bifidobacterium breve* to preterm infants: randomised controlled trial. *Archives of Disease in Childhood* 1997;76:F101-F107.
108. Tojo M, Oikawa T, Morikawa Y, et al. The effects of *Bifidobacterium breve* administration of *Campylobacter enteritis*. *Acta Paediatr Jpn* 1987;29:160-167.
109. Asahara T, Shimizu K, Nomoto K, et al. Probiotic *bifidobacteria* protect mice from lethal infection with Shiga toxin-producing *Escherichia coli* O157:H7. *Infect Immun* 2004; 72:2240-2247.
110. Hotta M, Sato Y, Iwata S, et al. Clinical effects of *bifidobacterium* preparations on pediatric intractable diarrhea. *Keio J Med* 1987;36:298-314.
111. Bae EA, Lee JH, Lee H, et al. *Bifidobacterium longum* HY8004 attenuates TNBS-induced colitis by inhibiting lipid peroxidation in mice. *Inflamm Res* 2010; 59:359-368.
112. Sasaki T, Fujimori M, Hamaji Y, et al. Genetically engineered *Bifidobacterium longum* for tumor-targeting enzyme-prodrug therapy of autochthonous mammary tumors in rats. *Cancer Sci* 2006; 97:649-657.
113. Fujimori M, Amano J, Taniguchi S. The genus *Bifidobacterium* for cancer gene therapy. *Curr Opin Drug Discov Devel* 2002; 5:200-203.
114. Namba K, Hatano M, Yaeshima T, et al. Effects of *Bifidobacterium longum* BB536 administration on influenza infection, influenza vaccine antibody titer, and cell-mediated immunity in the elderly. *Biosci Biotechnol Biochem* 2010;74:939-945.
115. Xiao JZ, Kondo S, Yanagisawa N, et al. Effect of probiotic *Bifidobacterium longum* BB536 [corrected] in relieving clinical symptoms and modulating plasma cytokine levels of Japanese cedar pollinosis during the pollen season. A randomized double-blind, placebo-controlled trial. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2006;16:86-93.
116. Brenner DM, Chey WD. *Bifidobacterium infantis* 35624: a novel probiotic for the treatment of irritable bowel syndrome. *Rev Gastroenterol Disord* 2009 Winter; 9:7-15.
117. Vivatvakin B, Kowitdamrong E. Randomized control trial of live *Lactobacillus acidophilus* plus *Bifidobacterium infantis* in treatment of infantile acute watery diarrhea. *J Med Assoc Thai* 2006;89, (Suppl 3):S126-133.
118. Ewaschuk JB, Diaz H, Meddings L, et al. Secreted bioactive factors from *Bifidobacterium infantis* enhance epithelial cell barrier function. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2008; 295:G1025-1034.
119. Saavedra JM, Bauman NA, Oung I, et al. Feeding of *Bifidobacterium bifidum* and *Streptococcus thermophilus* to infants in hospital for prevention of diarrhoea and shedding of rotavirus. *Lancet* 1994;344:1046-1049.
120. Latvala S, Miettinen M, Kekkonen RA, et al. *Lactobacillus rhamnosus* GG and *Streptococcus thermophilus* induce suppressor of cytokine signalling 3 (SOCS3) gene expression directly and indirectly via interleukin-10 in human primary macrophages. *Clin Exp Immunol* 2011;165:94-103.
121. van Hoffen E, Rüter B, Faber J, et al. A specific mixture of short chain galacto-oligosaccharides and long chain fructo-oligosaccharides induces a beneficial immunoglobulin profile in infants at risk for allergy. *Allergy* 2009; 64:484-487.
122. Bruzzese E, Volpicelli M, Squeglia V, et al. A formula containing galacto- and fructo-oligosaccharides prevents intestinal and extra-intestinal infections: an observational study. *Clin Nutr* 2009; 28:156-161.

RETIRACION DE CONTRATAPA

CONTRATAPA