



ELSEVIER

Gastroenterología y Hepatología

www.elsevier.es/gastroenterologia



REVISIÓN EN GASTROENTEROLOGÍA

Revisión del papel de los probióticos en la patología gastrointestinal del adulto



Juan José Sebastián Domingo*

Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Royo Villanova, Zaragoza, España

Recibido el 12 de octubre de 2016; aceptado el 2 de diciembre de 2016

Disponible en Internet el 7 de febrero de 2017

PALABRAS CLAVE

Probióticos;
Lactobacillus;
Bifidobacterium;
Clostridium difficile;
Diarrea;
Reservoritis;
Síndrome del intestino irritable;
Estreñimiento;
Helicobacter pylori;
Colitis ulcerosa;
Enfermedad de Crohn

Resumen

Antecedentes: Los probióticos pueden actuar como agentes biológicos que modifican la microbiota intestinal y ciertos perfiles de citoquinas, lo que puede conllevar una mejoría en ciertos procesos gastrointestinales.

Objetivos: Realizar una revisión basada en la evidencia del papel de los probióticos en determinadas patologías gastrointestinales del adulto.

Métodos de búsqueda: Revisión realizada utilizando los descriptores, filtros y límites adecuados en la base de datos PubMed (MEDLINE).

Criterios de selección: Se han empleado los términos MeSH *Probiotics* [en el título] AND *Gastrointestinal Diseases*, con los siguientes límites o filtros: **tipos de estudios:** Systematic Reviews, Meta-Analysis, Guideline, Practice Guideline, Consensus Development Conference (y Consensus Development Conference NIH), Randomized Controlled Trial, Controlled Clinical Trial y Clinical Trial; **edad:** adultos (19 o más años); **idioma:** en inglés y español; **en humanos**, y que dispusieran, al menos, de un abstract.

Recogida y análisis de datos: Se recuperaron los textos completos de todas las revisiones sistemáticas y metaanálisis directamente relacionados con el objetivo de la revisión, así como los ensayos clínicos aleatorizados de los estudios que se consideraron relevantes y de calidad para realizar esta revisión.

Resultados principales: Determinados probióticos, diferentes para cada proceso, se han demostrado eficaces y beneficiosos en caso de diarrea aguda infecciosa, diarrea asociada a antibióticos, diarrea asociada a *Clostridium difficile*, pouchitis y en la erradicación de la infección por *Helicobacter pylori*.

Conclusiones de los autores: Hay ciertas patologías gastrointestinales en las que se puede recomendar el uso de los probióticos, verdaderos agentes biológicos, y otras en las que no se ha demostrado beneficio.

© 2017 Elsevier España, S.L.U., AEEH y AEG. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jjsebastian@salud.aragon.es

KEYWORDS

Probiotics;
Lactobacillus;
Bifidobacterium;
Clostridium difficile;
 Gastrointestinal diseases;
 Diarrhea;
 Pouchitis;
 Irritable bowel syndrome;
 Constipation;
Helicobacter pylori;
 Colitis, Ulcerative;
 Crohn disease

Review of the role of probiotics in gastrointestinal diseases in adults**Abstract**

Background: Probiotics may act as biological agents that modify the intestinal microbiota and certain cytokine profiles, which can lead to an improvement in certain gastrointestinal diseases. **Objectives:** To conduct a review of the evidence of the role of probiotics in certain gastrointestinal diseases in adults.

Search methods: Review conducted using appropriate descriptors, filters and limits in the PubMed database (MEDLINE).

Selection criteria: The MeSH terms used were *Probiotics* [in the title] AND *Gastrointestinal Diseases*, with the following limits or filters: *Types of study:* Systematic Reviews, Meta-Analysis, Guideline, Practice Guideline, Consensus Development Conference (and Consensus Development Conference NIH), Randomized Controlled Trial, Controlled Clinical Trial and Clinical Trial; *age:* adults (19 or older); *language:* English and Spanish; *in humans*, and with at least one abstract.

Data collection and analysis: Full texts of all the Systematic Reviews and meta-analyses directly related to the review's objective were obtained, as well as the Randomised Controlled Trials of the studies that were considered relevant and of sufficient quality for this review.

Main results: Certain probiotics, different for each process, have proven to be effective and beneficial in cases of acute infectious diarrhoea, antibiotic-associated diarrhoea, *Clostridium difficile*-associated diarrhoea, pouchitis and *Helicobacter pylori* infection eradication.

Authors' conclusions: Although some probiotics have not demonstrated any benefit, there are certain gastrointestinal diseases in which the use of probiotics, true biological agents, can be recommended.

© 2017 Elsevier España, S.L.U., AEEH y AEG. All rights reserved.

El tracto gastrointestinal (TGI) humano alberga un complejo y dinámico ecosistema microbiano, el *microbioma gastrointestinal*, que se estima en más de 400 especies de bacterias diferentes¹, y que es responsable de funciones importantes, entre ellas actividades metabólicas, efectos tróficos sobre el epitelio intestinal e interacciones con el sistema inmune del huésped².

El término *microbioma* (anteriormente conocido como «flora intestinal») se refiere a la totalidad de los microbios (bacterias, hongos, virus, etc.), sus elementos genéticos y las interacciones medioambientales en un entorno definido³. El término fue introducido en el MeSH Database en 2014.

La microbiota, la comunidad de microorganismos vivos residentes en un nicho ecológico determinado, como el intestino (colon) humano, actúa como barrera y previene la colonización de microorganismos oportunistas y patógenos². El microbioma intestinal es indispensable en la interacción entre el epitelio intestinal y el sistema inmune de la mucosa, y afecta al desarrollo y la homeostasis de la inmunidad mucosa normal³.

Los probióticos se definen como «microorganismos vivos (o sus componentes) que, administrados en adecuadas cantidades, confieren un beneficio sobre la salud en el huésped²⁻¹⁰. Esta es la definición propuesta por la Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación (FAO) y la OMS. La Real Academia de la Lengua Española todavía no ha incorporado el vocablo probiótico a su diccionario.

Los probióticos pueden ser ingeridos bajo el estado de cualquier suplemento alimenticio o como fármacos^{3,5,7}. Sin

embargo, la mayoría de los productos comerciales derivan de las fuentes de alimentos, especialmente productos lácteos cultivados y fermentados⁴. Están disponibles en múltiples formulaciones que pueden contener solo uno o una combinación de varios probióticos, y cuya cantidad varía ampliamente entre productos³.

Los microorganismos más usados como probióticos pertenecen al grupo de bacterias de ácido láctico (*Lactobacillus*) y *Bifidobacterium*, constituyentes importantes de la microbiota GI humana normal^{1,7}. Otros, menos usados, pero que también están siendo investigados por sus posibles funciones probióticas, son cepas de *Streptococcus*, *Escherichia coli* (*E.coli*) y *Bacillus*²⁻⁴. También se emplean algunas levaduras no patógenas, como *Saccharomyces boulardii* (*S. boulardii*) (procedente del *Litchi chinensis*, una fruta tropical originaria del sur de China) que no se encuentran normalmente en el TGI^{1,10}.

Los probióticos mejoran el equilibrio nutricional y microbiológico del TGI¹. Actúan como vectores que entregan sus componentes activos en varios sitios diana del TGI⁶ y cuyo destino y efectos difieren entre cepas⁷. La mayoría de los efectos ocurren solo cuando se ingieren microorganismos vivos⁶, pero, a veces, puede no ser necesario para lograr beneficios⁴.

Para que un probiótico sea efectivo debe sobrevivir al ambiente ácido del estómago y transitar a través del intestino, lo que, en parte, explica el requerimiento de que deben ser ingeridos en altas concentraciones³. Su supervivencia durante el tránsito GI varía ampliamente^{3,4,6}, ya que depende de los géneros, especies, cepas, dosis

ingerida, factores relacionados con el huésped (secreciones ácidas, biliares y pancreáticas) y del vector (alimentos, microencapsulación)⁶.

Los probióticos difieren en su capacidad de resistir el ácido gástrico y la bilis, de colonizar el TGI y en la influencia que ejercen en las citoquinas secretadas por las células epiteliales intestinales. Como resultado, los beneficios clínicos observados en unos no son necesariamente generalizables a otros⁴. La capacidad de adhesión a la mucosa intestinal también varía entre las cepas, favoreciendo la exclusión competitiva de patógenos y la inmunomodulación⁶.

El probiótico apropiado debe ser seleccionado para cada indicación³. Aunque los probióticos son percibidos y provocan respuestas de las células inmunes y/o intestinales, sus mecanismos de acción no están totalmente aclarados^{4,8}.

Los efectos beneficiosos de los probióticos en la función GI se atribuyen a la normalización de la permeabilidad, restauración de la microbiota, mejora de la función inmunitaria de la barrera, regulación a la baja de la respuesta inmune proinflamatoria y reequilibrio de citoquinas proinflamatorias y antiinflamatorias³.

El empleo de los probióticos en diferentes patologías se está generalizando cada vez más. Para recoger las principales investigaciones que se están llevando a cabo sobre los mismos, se dispone de una publicación periódica específica llamada *Probiotics and Antimicrobial Proteins*, que tiene un factor de impacto de 1,283.

Los efectos beneficiosos de los probióticos en las enfermedades gastrointestinales pueden ser considerables (y demostrados), posibles o anecdóticos. Entre los primeros, están la gastroenteritis aguda (viral), la diarrea asociada a antibióticos¹¹, la diarrea del viajero, la reservoritis o pouchitis, y el síndrome del intestino irritable (SII). Entre los segundos, el estreñimiento crónico idiopático (ECI; estreñimiento funcional, en la clasificación Roma iv), la gastritis crónica por *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) y la colitis ulcerosa (CU). Los beneficios han sido anecdóticos en otros procesos, como en la pancreatitis aguda, la colitis microscópica (colágena), en la enfermedad de Crohn (EC) o en la intolerancia a la lactosa, entre otros³⁻⁶.

Estrategia de la revisión

La búsqueda bibliográfica se ha realizado en la base de datos PubMed, de la US National Library of Medicine (pubmed.gov). Para realizar la revisión de las evidencias científicas, se han empleado los términos MeSH (Medical Subjects Headings) *Probiotics* [en el título] AND *Gastrointestinal Diseases*, con los siguientes límites o filtros: *tipos de estudios*: Systematic Reviews, Meta-Analysis, Guideline, Practice Guideline, Consensus Development Conference (y Consensus Development Conference NIH), Randomized Controlled Trial, Controlled Clinical Trial y Clinical Trial; *edad*: adultos (19 o más años); *idioma*: en inglés (no hay ningún estudio del papel general de los probióticos en patología GI en español); *en humanos*, y que dispusieran, al menos, de un abstract.

Todo ello, siguiendo las recomendaciones del trabajo de Shojania¹², pero utilizando, además de la herramienta Clinical Queries, la de Systematic Reviews.

Con esta estrategia de búsqueda, se recuperaron 51 estudios, de los que, a su vez, se seleccionaron 28, por su interés y después de descartar procesos infantiles y otros que quedaban fuera de los temas de interés de la revisión (cáncer de colon, VIH, cirugía, uso concomitante con otros fármacos).

El resto de los estudios se seleccionaron tras buscar evidencias con la estrategia Probiotics[ti] AND cada uno de los descriptores MeSH de las entidades concretas revisadas (Diarrhea, *Clostridium difficile* (*C. difficile*), Pouchitis, Irritable Bowel Syndrome, Constipation, *Helicobacter pylori*, Colitis, Ulcerative, Crohn Disease).

Dado que el mayor nivel de evidencia y grado de recomendación corresponde a las revisiones sistemáticas (RS) y metaanálisis (MA), los datos más destacados y de aplicación en la práctica clínica extraídos de aquellos que han sido utilizados en la elaboración de este manuscrito, un total de 33 estudios, se han recogido en la tabla 1.

En la figura 1 se resume la estrategia de búsqueda de aquellas evidencias y cómo se ha llevado a cabo la selección de las utilizadas en la redacción del manuscrito.

A continuación, se revisa el empleo de diferentes probióticos en las enfermedades gastrointestinales de los dos primeros grupos, en los que se recomiendan y se están utilizando actualmente, como se verá, con resultados variables.

Entidades nosológicas en las que los probióticos se están utilizando con considerables efectos beneficiosos

Diarrea aguda infecciosa

La mayor parte de los estudios son en lactantes y niños. En una RS de la base de datos Cochrane¹³ en la que se analizaron 63 estudios que incluían un total de 8.014 participantes, solamente 352 (4,4%) eran adultos de 19 o más años. En este MA se encontró que los probióticos reducen el riesgo global de la diarrea que dura cuatro o más días en un 59% y la duración media de la misma en 25 h. Los dos probióticos más comúnmente estudiados fueron *Lactobacillus GG* y *S. boulardii*.

Pese a la gran variabilidad en la calidad metodológica de los ensayos, en general, los probióticos, con independencia de la cepa o cepas utilizadas, de las dosis, de las causas (bacteriana o vírica), de la gravedad o del país de estudio, demostraron ser seguros y eficaces en reducir la duración y gravedad de la diarrea, además de prevenir la progresión de la forma aguda (< 14 días) a la forma persistente, en contra del consenso general de que los efectos de los probióticos son específicos de la cepa y que los resultados obtenidos con un probiótico no pueden extrapolarse a otros organismos, incluyendo cepas relacionadas¹⁴. Se necesitan estudios bien diseñados de regímenes de probióticos específicos en contextos también específicos, y con la mayor homogeneidad posible, para extraer conclusiones definitivas, si bien los resultados son esperanzadores¹⁵.

Diarrea asociada a antibióticos

En una RS de la literatura sobre el uso de los probióticos en el tratamiento de la diarrea asociada a antibióticos (DAA) en

Tabla 1 RS y MA del uso de los probióticos en diferentes procesos gastrointestinales

Ref.	Tipo de estudio	Patología	Probióticos	Efectos
13	RS Cochrane (63 ECA: 56 en niños; 7 en adultos)	Diarrea aguda infecciosa	Heterogéneos. La mayor parte con <i>L. rhamnosus GG</i> y <i>S. boulardii</i> y otras cepas de <i>Lactobacillus</i>	Los probióticos parecen ser seguros y tienen claros efectos beneficiosos en acortar la duración y reducir la frecuencia de las deposiciones en la diarrea infecciosa aguda
16	MA (30 ECA)	Diarrea asociada a antibióticos	Varias cepas <i>Lactobacillus</i> y <i>S. boulardii</i>	Reducen el riesgo de DAA en adultos pero no en ancianos
17	RS y MA (82 ECA)	Diarrea asociada a antibióticos	Varias cepas <i>Lactobacillus</i> y <i>S. boulardii</i>	Reducen el riesgo de DAA
18	RS y MA (12 ECA)	Diarrea asociada a antibióticos	<i>L. rhamnosus GG</i>	Efectivo en prevenir la DAA en niños y adultos
19	RS y MA (21 ECA)	Diarrea asociada a antibióticos	<i>S. boulardii</i>	Reduce el riesgo de DAA en adultos y niños, y el riesgo de DACD
20	RS y MA (2 ECA)	Diarrea asociada a antibióticos	Yogurt (<i>L. delbrueckii</i> , <i>L. bulgaricus</i> y <i>Streptococcus salivarius thermophilus</i>)	Efecto no consistente en prevenir la DAA
21	RS Cochrane (23 ECA)	Diarrea asociada a <i>C. difficile</i>	Varias cepas <i>Lactobacillus</i> y <i>S. boulardii</i>	Reducen significativamente el riesgo de DACD
22	RS y MA (20 ECA)	Diarrea asociada a <i>C. difficile</i>	Varias cepas <i>Lactobacillus</i> y <i>S. boulardii</i>	Gran reducción del riesgo de DACD
23	RS y MA (26 ECA)	Diarrea asociada a <i>C. difficile</i>	Varias cepas <i>Lactobacillus</i> y <i>S. boulardii</i>	Reducción significativa del riesgo de DACD
26	MA (12 ECA)	Diarrea del viajero	<i>S. boulardii</i> y mezcla de <i>L.acidophilus</i> y <i>B. bifidum</i>	Previenen significativamente la diarrea del viajero
27	MA (5 ECA)	Diarrea del viajero	Varias cepas <i>Lactobacillus</i> y <i>S. boulardii</i>	No son eficaces en prevenir la diarrea del viajero
30	MA (23 ECA)	Pouchitis, colitis ulcerosa	VSL#3, <i>E. coli Nissle 1917</i> , <i>L. GG</i> , <i>B. longum</i> , solos o en combinación con 5-ASA oral	Beneficio en inducir la remisión de la CU y reducir la recurrencia de CU (mejora mantenimiento de remisión) con VSL#3 (también en pouchitis) y <i>E. coli Nissle 1917</i>
31	MA (5 ECA)	Pouchitis	VSL#3 (4 ECA) y <i>Lactobacillus rhamnosus GG</i> (1 ECA)	Beneficio en mantener la remisión en pacientes con reservorio ileal con anastomosis ileoanal
34	RS Cochrane (11 ECA)	Pouchitis	<i>Lactobacillus GG</i> VSL#3	<i>Lactobacillus GG</i> no fue superior al placebo en inducir la remisión de la pouchitis aguda. VSL#3 fue más eficaz que el placebo en el mantenimiento de la remisión de la pouchitis crónica y en la prevención de la pouchitis
37	RS (19 ECA, heterogéneos)	Síndrome de intestino irritable	Heterogéneos. Varias cepas de <i>Lactobacillus</i> y <i>Bifidobacterium</i> , VSL#3, yogur	Muy efectivos en la mejora de los síntomas (NNT = 4). Estrategia muy prometedora

Tabla 1 (continuación)

Ref.	Tipo de estudio	Patología	Probióticos	Efectos
38	RS (16 ECA, heterogéneos)	Síndrome de intestino irritable	Heterogéneos. Varias cepas de <i>Lactobacillus</i> aisladas y en combinación, y varias cepas de <i>Bifidobacterias</i> , aisladas y en combinación; combinación de <i>Lactobacillus</i> y <i>Bifidobacterias</i>	Solamente <i>B. infantis</i> 35624 produce importante mejoría en dolor y distensión abdominal y cambio de los hábitos intestinales
39	RS y MA (14 ECA, heterogéneos)	Síndrome de intestino irritable	Heterogéneos. Varias combinaciones <i>Lactobacillus</i> , <i>Bifidobacterium</i> , VSL#3	Heterogéneos. Mejoría modesta de algunos/todos los síntomas del SII, según la especie/combinación empleada
40	MA (20 ECA, heterogéneos)	Síndrome de intestino irritable	Heterogéneos (23 tipos) Varias cepas de <i>Lactobacillus</i> , <i>B. infantis</i> , <i>Streptococcus</i> , VSL#3, mezclas)	Mejoría global de los síntomas de SII comparados con placebo. «Es demasiado pronto para recomendar su uso en la práctica clínica» 2008
42	RS y MA (43 ECA, de ellos 35 con probióticos; heterogéneos)	—Síndrome de intestino irritable (y estreñimiento crónico idiopático o estreñimiento funcional)	Heterogéneos (<i>Lactobacillus</i> , <i>Bifidobacterium</i> , <i>Streptococcus</i> , <i>Saccharomyces</i> , <i>Escherichia</i> ; combinaciones)	Efectos beneficiosos en síntomas globales de SII, en dolor abdominal, hinchazón y flatulencia. Se valoran también prebióticos y simbióticos (estudios escasos), cuyo efecto en SII es desconocido
46	RS de RR.SS. (9 RS y 35 ECA)	Síndrome de intestino irritable	Heterogéneos (29 formulaciones probióticas)	En 2016, no se puede recomendar ningún probiótico específico para el tratamiento del SII en adultos «Es poco probable que los probióticos proporcionen un beneficio sustancial en los síntomas del SII en adultos, si bien son seguros»
53	MA (10 ECA) -estudio propio-	Síndrome de intestino irritable	Heterogéneos. Varias cepas de <i>Lactobacillus</i> y <i>Bifidobacterium</i>	Los probióticos mejoraron el dolor si contenían las especies <i>Bifidobacterium breve</i> , <i>B. longum</i> o <i>L. acidophilus</i> . La distensión mejoró si contenían las especies <i>B. breve</i> , <i>B. infantis</i> , <i>L. casei</i> , o <i>L. plantarum</i> . Todas las especies de probióticos evaluadas mejoraron la flatulencia (<i>B. breve</i> , <i>B. infantis</i> , <i>L. casei</i> , <i>L. plantarum</i> , <i>B. longum</i> , <i>L. acidophilus</i> , <i>L. bulgaricus</i> , y <i>S. salivarius</i> ssp. <i>Thermophilus</i>)

Tabla 1 (continuación)

Ref.	Tipo de estudio	Patología	Probióticos	Efectos
54	MA (32 ECA) -estudio propio-	Síndrome de intestino irritable	Heterogéneos. Varias cepas de <i>Lactobacillus</i> y <i>Bifidobacterium</i> , aislados o en combinación; <i>E. coli Nissle</i> 1917, <i>S. boulardii</i>	Las mezclas de <i>B. bifidum</i> BGN4 con <i>B. lactis</i> AD011 y <i>L. acidophilus</i> AD031, y <i>L. casei</i> IBS41 y <i>L. acidophilus</i> SDC 2012 y 2013 mostraron un efecto significativo en el alivio del dolor en los pacientes con SII (efecto antinociceptivo)
58	RS y MA (14 ECA)	Estreñimiento funcional	Heterogéneos. Varias cepas de <i>Lactobacillus</i> y <i>Bifidobacterium</i>	Los probióticos pueden mejorar el tiempo de tránsito intestinal, la frecuencia de las deposiciones y la consistencia de las heces, con <i>B. lactis</i> en particular
59	RS (5 ECA)	Estreñimiento funcional	Varias cepas de <i>Lactobacillus</i> ; <i>B. lactis</i> y <i>E. coli Nissle</i> 1917	Los datos publicados hasta la fecha (2010) no proporcionan suficiente evidencia científica para apoyar una recomendación general sobre el uso de los probióticos en el tratamiento del estreñimiento funcional
63	MA (14 ECA)	Infección por <i>Helicobacter pylori</i> (terapias erradicadoras)	Varias cepas de <i>Lactobacillus</i> (en particular <i>GG</i> y <i>acidophilus</i>) alguna con <i>Bifidobacterium</i> y <i>S. boulardii</i>	La suplementación con probióticos podría ser eficaz para aumentar las tasas de erradicación de <i>H. pylori</i> (85,4 vs. 77,6%; OR, 1,82) en particular en pacientes en los que haya fracasado la erradicación previamente
66	RS y MA (45 ECA)	Infección por <i>H. pylori</i> (terapias erradicadoras)	Combinaciones de <i>Lactobacillus</i> + <i>Bifidobacterium</i> + <i>Streptococcus</i> ; <i>Lactobacillus</i> o <i>Saccharomyces</i> aislados	Aumento de las tasas globales de erradicación en el grupo del probiótico (82,31%) frente al grupo control (72,08%)
68	MA (9 ECA)	Infección por <i>H. pylori</i> (terapias erradicadoras)	Varios tipos de <i>Lactobacillus</i> aislados o en combinación con otros (<i>Streptococcus thermophilus</i> , <i>Bifidobacterium</i>)	Las tasas de erradicación se elevaron significativamente en un 17% en el grupo tratado solo con <i>Lactobacillus</i> . Con la combinación de probióticos solo mejora el 2,8%
73	RS y MA (11 ECA)	Infección por <i>H. pylori</i> (terapias erradicadoras)	<i>S. boulardii</i>	La adición de <i>S. boulardii</i> aumentó significativamente la tasa de erradicación (con triple terapia estándar), aunque estaba por debajo del nivel deseado. <i>S. boulardii</i> redujo de forma significativa algunos efectos secundarios relacionados con el tratamiento

Tabla 1 (continuación)

Ref.	Tipo de estudio	Patología	Probióticos	Efectos
74	RS Cochrane (4 ECA)	Colitis ulcerosa	<i>E. coli Nissle 1917</i> <i>L. acidophilus</i> y <i>B. animalis</i> <i>Lactobacillus GG</i>	No hay pruebas suficientes para apoyar el uso de probióticos para la inducción o el mantenimiento de la remisión en la CU (2011)
82	RS y MA (43 ECA)	Enfermedad inflamatoria intestinal (CU y EC)	<i>E. coli Nissle 1917</i> BIO-THREE (ver texto) VSL#3 Varias especies de <i>Bifidobacterium</i> , solos o combinados con <i>Lactobacillus</i> <i>S. boulardii</i>	Resultados prometedores con <i>E. coli Nissle 1917</i> en la CU inactiva (mantenimiento de la remisión) y de VSL# 3 en inducir la remisión en la CU activa y para mantener la remisión en la pouchitis inactiva. No hay evidencia disponible que apoye el uso de probióticos en EC
83	MA (5 ECA)	Colitis ulcerosa (moderadamente activa)	VSL#3	VSL # asociado al tratamiento convencional (5-ASA y/o inmuno moduladores) es seguro y más efectivo que la terapia convencional sola en obtener respuesta y remisión en la CU activa de intensidad leve a moderada
90	RS Cochrane (1 ECA)	Enfermedad de Crohn	<i>Lactobacillus GG</i>	No hay pruebas suficientes para establecer conclusiones acerca de la eficacia de los probióticos para inducir la remisión en EC (2008)
91	RS Cochrane (7 ECA)	Enfermedad de Crohn	<i>Lactobacillus GG</i> VSL#3 <i>S. boulardii</i> <i>E. coli Nissle</i>	No hay evidencia suficiente para sugerir que los probióticos son beneficiosos para mantener la remisión en la EC (2006)

adultos (18-64 años) y sujetos de edad avanzada (≥ 65 años de edad), se analizaron 30 ensayos controlados aleatorizados que cumplían con los criterios de inclusión predefinidos. El MA de los mismos sugiere que la administración de probióticos como terapia adyuvante a los antibióticos se asocia con un menor riesgo de DAA en los adultos, pero no en las personas de edad avanzada¹⁶. Estos resultados confirman los resultados de MA previos¹⁷.

Dentro de los probióticos, han demostrado su eficacia en la prevención de la DAA *Lactobacillus rhamnosus* (*L. rhamnosus*) GG¹⁸ y *S. boulardii*¹⁹, no así el yogur (*Lactobacillus delbrueckii* [*L. delbrueckii*] *bulgaricus* y *Streptococcus salivarius* [*S. salivarius*] ssp. *thermophilus*), como se comprobó en el estudio PROSPERO²⁰. Sin embargo, se precisan más estudios para conocer con precisión la dosis óptima de la preparación probiótica, el momento de la administración de estos y la duración del tratamiento.

Diarrea asociada a *C. difficile* (DACD)

Los antibióticos son fármacos ampliamente prescritos que pueden causar perturbaciones en la microbiota gastrointestinal, lo que, a su vez, puede reducir la resistencia a algunos agentes patógenos tales como *C. difficile*. Esto puede dar lugar a una complicación grave, la diarrea asociada a dicho patógeno (DACD). Dado que los probióticos son microorganismos vivos, se cree que pueden equilibrar la microbiota gastrointestinal, evitando este trastorno.

En este sentido, varios estudios han demostrado que algunos probióticos son seguros y efectivos en la preventión de la DACD. Una RS de la Colaboración Cochrane (incluyendo 23 ensayos clínicos, con un total de 4.213 participantes) sugiere que los probióticos reducen significativamente el riesgo de DACD en un 64%. La incidencia de la misma fue de 2,0% en el grupo probiótico, comparado

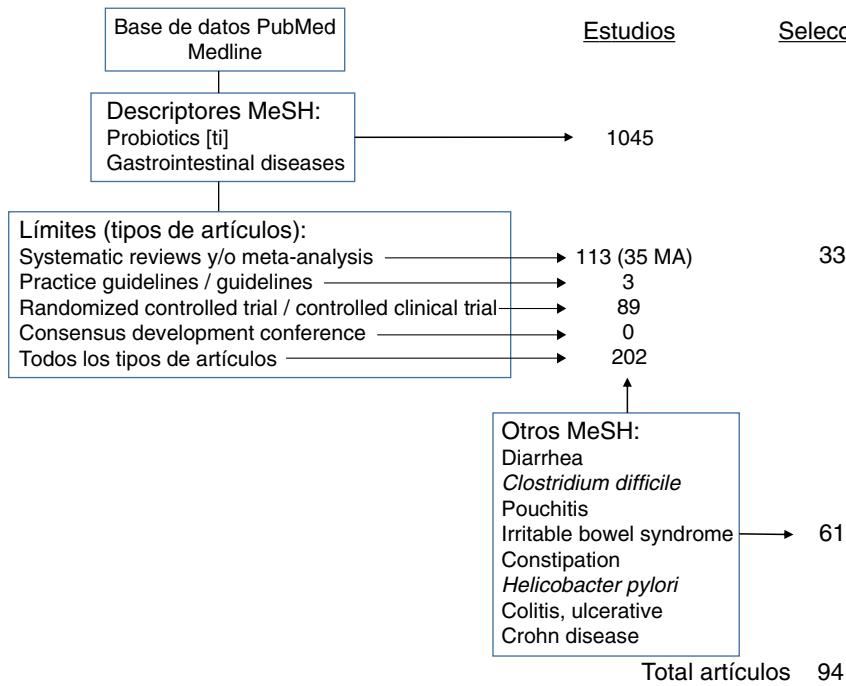


Figura 1 Resumen de la estrategia de búsqueda de evidencias y selección.

con 5,5% en el grupo control sin tratamiento o con placebo²¹.

Otra RS y MA, incluyendo 20 ECA y 3.818 pacientes, demostró que los probióticos reducen la incidencia de DACD en un 66%. En una población con una incidencia de DACD asociada a antibióticos del 5%, la profilaxis probiótica impediría 33 episodios por cada 1.000 personas²².

Otro MA, que incluía 26 ECA con 7.957 pacientes, confirmó que el uso de probióticos reduce significativamente el riesgo de desarrollar DACD en un 60,5%. Los probióticos resultaron beneficiosos tanto en adultos como en niños (59,5 y 65,9% de reducción, respectivamente), especialmente entre los pacientes hospitalizados. *Lactobacillus*, *Saccharomyces*, y una mezcla de probióticos eran todos beneficiosos en la reducción del riesgo de desarrollar DACD²³. También se han mostrado eficaces *Lactobacillus acidophilus* (*L. acidophilus*) CL1285 y *Lactobacillus casei* (*L. casei*) LBC80R²⁴.

Sin embargo, no todos los estudios han demostrado estos resultados: en un amplio ECA, que incluyó 2.941 adultos con exposición a antibióticos, se comprobó que en los pacientes que recibieron probióticos (una preparación multicepa de *L. acidophilus* y *Bifidobacterium bifidum* [*B. bifidum*]) no se redujo el riesgo de DACD²⁵.

En cuanto al tratamiento, un MA publicado en 2012 evaluó la eficacia de los probióticos en el tratamiento de la DACD, sugiriendo un beneficio de los mismos en el tratamiento de aquella¹⁷, aunque muy pocos de los ensayos incluidos habían sido diseñados específicamente para evaluar dicho proceso.

Diarrea del viajero

En los viajeros es frecuente la diarrea aguda, variando entre el 5 y el 50% dependiendo del destino^{3,6}. La mayor

parte de los casos (80%) son debidos a infecciones bacterianas, siendo la más común uno de los siete tipos de *E. coli* diarrreogénica^{2,3}.

Un MA²⁶ mostró que algunos probióticos son seguros y eficaces en la prevención de la diarrea del viajero, estimando que hasta el 85% de estos casos se pueden prevenir con probióticos. Sin embargo, otro metaanálisis posterior²⁷ no confirmó estos resultados.

S. boulardii parece proteger significativamente en estos casos. *L. rhamnosus* GG y una mezcla de probióticos compuesta por *L. acidophilus*, *Lactobacillus bulgaricus* (*L. bulgaricus*), *B. bifidum* y *Streptococcus thermophilus* (*S. thermophilus*) también produjeron un importante efecto protector frente al placebo^{2,3,26}.

Reservoritis (pouchitis)

La proctocolectomía con anastomosis íleo-anal y reservorio ileal es el tratamiento de elección para la reconstrucción de la continuidad intestinal en la colitis ulcerosa (CU) grave refractaria (y poliposis adenomatosa familiar) que requiere cirugía. A su vez, la complicación a largo plazo observada tras dicha intervención con más frecuencia es la inflamación aguda y/o crónica del reservorio ileal, es decir, la pouchitis o reservoritis: hasta el 46% de los pacientes con CU tienen al menos un episodio de pouchitis en los 5 primeros años tras la cirugía²⁸ y entre 10-15% de los pacientes con un reservorio ileoanal desarrollan una reservoritis grave que requiere el uso a largo plazo de antibióticos o la extirpación del mismo²⁹.

Algunas observaciones y el alto índice de respuesta a varios antibióticos hacen pensar en un importante papel de ciertas bacterias intestinales (aumento de las concentraciones de *Clostridium perfringens* y ausencia de *Streptococcus*)

en la patogenia de la pouchitis y permiten hipotetizar que la administración de algunos probióticos pueden modificar la microbiota y restaurar la barrera mucosa intestinal y, por tanto, reducir el riesgo de inflamación de la mucosa del reservorio⁴.

En este sentido, se han llevado a cabo diferentes estudios con determinados probióticos que confirman su eficacia y seguridad para mantener en remisión la inflamación del reservorio conseguida tras el tratamiento antibiótico, de forma similar al ácido 5-aminosalicílico^{30,31}, así como en la prevención de la pouchitis aguda³² y de la recurrencia de la pouchitis crónica tras el tratamiento de inducción con antibióticos³³.

Las mezclas probióticas utilizadas en los diferentes estudios fueron VSL#3 (*L. acidophilus*, *L. casei*, *Lactobacillus plantarum* [*L. plantarum*], *L. bulgaricus*; *Bifidobacterium longum* [*B. longum*], *Bifidobacterium breve* [*B. breve*], *Bifidobacterium infantis* [*B. infantis*]; y *S. thermophilus*)^{29,30}; Trilac, que contiene *L. acidophilus*, *L. delbrueckii* subsp. *bulgaricus*, y *Bifidobacterium bifidus*, durante 9 meses; y Ecologic 825, una mezcla de cepas de *B. bifidum*, *Bifidobacterium lactis* (*B. lactis*), *L. acidophilus*, *L. casei*, *Lactobacillus paracasei*, *Lactobacillus plantarum* (*L. plantarum*), *Lactobacillus salivarius* y *Lactococcus lactis*³², durante 8 semanas.

En todos los casos, el Pouchitis Disease Activity Index mejoró significativamente y los resultados fueron superiores al placebo.

Finalmente, una RS de la Colaboración Cochrane³⁴ concluyó que VSL#3 era más eficaz que el placebo en el mantenimiento de la remisión de la pouchitis crónica y en la prevención de la aparición de pouchitis.

Síndrome de intestino irritable

La fisiopatología del SII es todavía desconocida. Sin embargo, varias líneas de datos epidemiológicos, fisiológicos y clínicos sugieren un papel de las bacterias intestinales en la patogenia de la enfermedad^{35,36}.

Además, hay estudios fisiológicos que han demostrado que la manipulación de la microbiota intestinal con probióticos puede afectar ciertas funciones intestinales, como la motilidad y la sensibilidad, que parecen relevantes en la patogenia del SII³⁷.

Varias revisiones sistemáticas y metaanálisis³⁷⁻⁴³, así como algunos ensayos clínicos^{44,45}, aunque otros no^{46,47}, parecen confirmar que determinados probióticos tienen efectos beneficiosos en el SII, de forma global, sobre el dolor y distensión abdominales y la flatulencia, en comparación con el placebo, y pueden mejorar la calidad de vida de estos pacientes.

No obstante, en general, se trata de estudios muy heterogéneos, que analizan y comparan combinaciones y dosis de probióticos muy dispares, y algunos con deficiencias metodológicas importantes, por lo que no pueden establecerse recomendaciones generales.

Ninguna cepa o dosis específica de ningún probiótico analizado parece ser consistentemente eficaz para mejorar los síntomas del SII o la calidad de vida⁴⁶. Sin embargo, en algún estudio^{48,49} se comprobó que los síntomas mejoraron de forma significativa en el grupo de pacientes que

recibió *B. infantis* (35.624) con respecto al placebo. Además, se produjo una normalización en la relación IL-10/IL-12 en el suero, lo que sugiere que el probiótico puede ayudar a reducir un estado proinflamatorio asociado con el SII.

L. plantarum es otro probiótico que se ha utilizado con buenos resultados, superiores al placebo, en el control de algunos síntomas en pacientes con SII. En concreto, la cepa DSM 9843 redujo significativamente la flatulencia⁵⁰ y las cepas LPO 1⁵¹ y 299 V⁵² redujeron de forma significativa el dolor abdominal.

Nuestro grupo de trabajo realizó dos metaanálisis para valorar el efecto de los probióticos en los síntomas generales del SII⁵³ y, en particular, en el dolor abdominal⁵⁴ concluyendo que los efectos beneficiosos que tienen los probióticos en cada síntoma del SII son probablemente específicos de la cepa.

Se precisan más datos, procedentes de ECA de alta calidad, en los que se traten perfiles y síntomas específicos para recomendar los probióticos en el manejo del SII.

Entidades nosológicas en las que los probióticos tienen posibles efectos beneficiosos

Estreñimiento crónico idiopático (estreñimiento funcional)

Hay varios mecanismos de acción potenciales por los que los probióticos pueden ser beneficiosos en el estreñimiento funcional. En primer lugar, porque modifican la microbiota gastrointestinal, que está alterada en el estreñimiento⁵⁵. En segundo lugar, los metabolitos de los probióticos pueden alterar la motilidad intestinal⁵⁶, y, en tercer lugar, algunos probióticos aumentan la producción de ácido láctico y ácidos grasos de cadena corta, reduciendo el pH luminal, lo que puede mejorar el peristaltismo del colon y acortar el tiempo de tránsito intestinal⁵⁷.

En base a estas evidencias, se ha hipotetizado sobre el posible efecto beneficioso de ciertos probióticos en el manejo del ECI. Para valorar el mismo, se han llevado a cabo varias revisiones sistemáticas y metaanálisis^{42,58,59}, que concluyen que, aunque los probióticos han demostrado algunos resultados prometedores en este sentido, en concreto un aumento de la media del número de deposiciones por semana, se precisan más ECA de calidad antes de recomendarlos de forma normalizada en el manejo del ECI.

Infección por *H. pylori*

Cuando está recomendada la erradicación de *H. pylori*⁶⁰, la tasa de éxito se aproxima al 90% usando un tratamiento de primera línea (en particular con la terapia cuádruple concomitante sin bismuto, que tiene mejores resultados que la terapia triple clásica)⁶¹, y de alrededor del 70% con el tratamiento de segunda línea⁶².

En 2007, Tong et al.⁶³, en un MA, demostraron que la administración de probióticos puede tanto mejorar la tasa de erradicación como reducir la incidencia de eventos adversos.

Posteriormente, diferentes estudios y metaanálisis lo han confirmado⁶⁴⁻⁶⁸, de modo que el uso de probióticos para complementar la terapia erradicadora estándar en pacientes infectados con *H. pylori* puede llegar a aumentar la tasa de erradicación del microorganismo en alrededor del 13% y disminuir la tasa global de efectos adversos en aproximadamente un 41%, independientemente de la edad del paciente, género o la dosis de probióticos⁶⁶.

Entre los diferentes tipos de probióticos utilizados para mejorar los resultados de las terapias erradicadoras parece destacar *Lactobacillus reuteri* (*L. reuteri*)⁶⁹, que ha demostrado que puede inhibir la colonización de la mucosa gástrica humana por *H. pylori*⁷⁰, además de ser capaz de producir reuterina, un antibiótico de amplio espectro activo frente a *H. pylori*⁷¹. La cepa DSM17648 de *L. reuteri* parece ser especialmente eficaz para ello⁷².

La adición de *S. boulardii* también parece aumentar significativamente la tasa de erradicación, aunque estaba por debajo del nivel deseado de éxito (80%, frente al 71% en el grupo control). Con esta levadura también se redujeron significativamente algunos efectos secundarios relacionados con el tratamiento⁷³.

Se requiere una evaluación económica para establecer el índice coste-eficacia de la adición de probióticos al tratamiento de erradicación de *H. pylori*, puesto que ello, indudablemente, aumenta los costes del tratamiento.

Colitis ulcerosa

Pese a que, inicialmente, una RS de la Colaboración Cochrane⁷⁴, en 2011, había llegado a la conclusión de que no había pruebas suficientes para apoyar el uso de probióticos para la inducción o el mantenimiento de la remisión en la CU, la mayoría de los estudios, aunque pequeños, concluyen que los probióticos eran equivalentes o, cuando menos, no inferiores a la terapia estándar para mantener la remisión de CU⁷⁵.

En un ensayo⁷⁶, se informó que la terapia con *Lactobacillus GG* puede ser más efectiva que la estándar, con mesalazina, para prolongar el tiempo libre de recaída.

La mayoría de los estudios con probióticos en la CU se han realizado con VSL#3 o con *E. coli Nissle 1917*⁷⁷⁻⁷⁹. Los resultados con dichos probióticos tienen una recomendación grado A para el mantenimiento de la remisión de la CU y grado B para la inducción de la remisión de la CU, de acuerdo con el 4.º Taller Trienal de Yale/Harvard sobre las recomendaciones sobre probióticos⁸⁰.

Así, *E. coli Nissle 1917* fue tan eficaz como una dosis baja de 5-ASA en la prevención de la recaída de la CU en adultos⁸¹.

Un MA que incluía los ECA en los que se comparaba VSL#3 frente a los controles (placebo o 5-ASA) demostró un beneficio significativo de dicho probiótico frente a los controles para inducir la remisión de la CU⁸². Otro MA posterior, en el que se comparaba VSL#3 con placebo, demostró unas tasas de remisión del 43,8% en los pacientes tratados con aquél versus del 24,8% en pacientes con placebo⁸³. Previamente, otro ECA⁸⁴ encontró que los pacientes que recibieron VSL#3 tendían a experimentar una disminución de al menos el 50% en el índice UCDAI después de ocho semanas de tratamiento, en comparación con los pacientes que recibieron

placebo (63 frente al 41 por ciento). Las tasas de remisión también fueron superiores en el grupo VSL# 3 (48 frente a 32 por ciento). Sin embargo, los resultados histológicos no mejoraron significativamente con el tratamiento con VS #3.

Para terminar, aunque los beneficios con probióticos han sido, por lo general, anecdóticos, también se han hecho estudios con probióticos en la enfermedad de Crohn.

Enfermedad de Crohn

La gran mayoría de los ECA que han empleado probióticos en EC se han llevado a cabo en sujetos con enfermedad inactiva (en remisión), para evitar la reactivación clínica y/o la recurrencia endoscóptica.

Los estudios llevados a cabo con diferentes tipos de *Lactobacillus*⁸⁵⁻⁸⁷ y con *E. coli Nissle 1917*^{88,89} no han demostrado que ninguno de ellos sea superior al placebo en términos de evitar la recurrencia de la enfermedad.

Dos RS de la Colaboración Cochrane concluyeron que los datos disponibles no apoyaban la eficacia clínica del tratamiento probiótico en pacientes con EC, ni para la inducción⁹⁰ ni para el mantenimiento de la remisión⁹¹.

Por otro lado, *S. boulardii*, en un estudio⁹², demostró que, junto con 2 g. diarios de mesalamina, era superior a 3 g. diarios de mesalamina solos en reducir las recidivas clínicas en pacientes con EC en remisión. Otro estudio posterior⁹³ no confirmó estos resultados.

En general, con la posible excepción de *S. boulardii* en ciertas poblaciones (por ejemplo, los no fumadores), el tratamiento a largo plazo con microorganismos probióticos no parece que genere beneficios en el mantenimiento de la remisión en pacientes con EC⁹⁴.

En cuanto a inducir la remisión clínica, en general, no hay pruebas convincentes de que los probióticos muestren una capacidad significativa para aumentar la eficacia de los tratamientos convencionales en los pacientes con EC⁹⁴.

En la tabla 1 se presentan los datos más destacados de todas las RS y MA utilizados para la preparación del artículo. De los mismos, pueden extraerse las siguientes conclusiones y recomendaciones:

1. La mayoría de los estudios revisados eran pequeños, y muchos tenían importantes limitaciones metodológicas, por lo que es difícil extraer conclusiones inequívocas respecto a la eficacia de los probióticos empleados. Se necesitan grandes ensayos clínicos controlados multicéntricos bien diseñados para aclarar el papel de probióticos específicos en diferentes poblaciones de pacientes bien definidos.
2. Existen considerables diferencias en la composición, las dosis, y la actividad biológica entre diversas preparaciones comerciales de probióticos, por lo que los resultados con una preparación no se pueden extrapolar a otros o todas las preparaciones probióticas.
3. Ninguna estrategia con un probiótico puede considerarse actualmente como el tratamiento primario estándar en ninguna de las patologías que se han revisado anteriormente.
4. Tras valorar la calidad y consistencia de las evidencias disponibles revisadas, en opinión del autor, determinados probióticos, diferentes para cada proceso, se han

demostrado eficaces y beneficiosos en caso de diarrea aguda infecciosa, diarrea asociada a antibióticos, diarrea asociada a *C. difficile*, pouchitis y en la erradicación de la infección por *H. pylori*, en las que puede recomendarse su uso:

- *L. rhamnosus GG* y *S. boulardii* tienen claros efectos beneficiosos en acortar la duración y reducir la frecuencia de las deposiciones en la diarrea infecciosa aguda. De la misma forma, parece que disminuyen significativamente el riesgo de diarrea asociada a antibióticos y de diarrea asociada a *C. difficile*. La suplementación con estos dos probióticos podría ser eficaz para aumentar las tasas de erradicación de *H. pylori*.
- VSL#3 en la prevención primaria y secundaria de la pouchitis, además de la terapia médica estándar.
- *E. coli Nissle 1917* parece prometedor en el mantenimiento de la remisión de la CU y podría ser considerado como una alternativa en pacientes intolerantes o resistentes a preparados de 5-ASA.

Conflictos de intereses

El autor declara no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Penner R, Fedorak RN, Madsen KL. Probiotics and nutraceuticals: non-medicinal treatments of gastrointestinal diseases. *Curr Opin Pharmacol.* 2005;5:596–603.
2. Sullivan Å, Nord CE. Probiotics and gastrointestinal diseases. *J Intern Med.* 2005;257:78–92.
3. Girardin M, Seidman EG. Indications for the use of probiotics in gastrointestinal diseases. *Dig Dis.* 2011;29:574–87.
4. Sullivan A, Nord CE. Probiotics and gastrointestinal diseases. *J Intern Med.* 2005;257:78–92.
5. Passariello A, Agricole P, Malfertheiner P. A critical appraisal of probiotics (as drugs or food supplements) in gastrointestinal diseases. *Curr Med Res Opin.* 2014;30:1055–64.
6. Islam SU. Clinical uses of probiotics. *Medicine (Baltimore).* 2016;95:e2658.
7. Marteau P. Living drugs for gastrointestinal diseases: the case for probiotics. *Dig Dis.* 2006;24(1-2):137–47.
8. Bergonzelli GE, Blum S, Brüssow H, Corthésy-Theulaz I. Probiotics as a treatment strategy for gastrointestinal diseases? *Digestion.* 2005;72:57–68.
9. Wasilewski A, Zielińska M, Storr M, Fichna J. Beneficial effects of probiotics, prebiotics, synbiotics, and psychobiotics in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2015;21:1674–82.
10. Issa I, Moucari R. Probiotics for antibiotic-associated diarrhea: do we have a verdict? *World J Gastroenterol.* 2014;20:17788–95.
11. Allen SJ. The potential of probiotics to prevent *Clostridium difficile* infection. *Infect Dis Clin North Am.* 2015;29:135–44.
12. Shojania KG, Bero LA. Taking advantage of the explosion of systematic reviews: an efficient MEDLINE search strategy. *Eff Clin Pract.* 2001;4:157–62.
13. Allen SJ, Martinez EG, Gregorio GV, Dans LF. Probiotics for treating acute infectious diarrhoea. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010 Nov 10;CD003048.
14. Rijkers GT, Bengmark S, Enck P, Haller D, Herz U, Kalliomaki M, et al. Guidance for substantiating the evidence for beneficial effects of probiotics: current status and recommendations for future research. *J Nutr.* 2010;140:671S–6S.
15. Preidis GA, Hill C, Guerrant RL, Ramakrishna BS, Tannock GW, Versalovic J. Probiotics, enteric and diarrheal diseases, and global health. *Gastroenterology.* 2011;140:8–14.
16. Jafarnejad S, Shab-Bidar S, Speakman JR, Parastui K, Daneshi-Maskooni M, Djafarian K. Probiotics reduce the risk of antibiotic-associated diarrhea in adults (18–64 years) but not the elderly (>65 years): A meta-analysis. *Nutr Clin Pract.* 2016;31:502–13.
17. Hempel S, Newberry SJ, Maher AR, Wang Z, Miles JN, Shanman R, et al. Probiotics for the prevention and treatment of antibiotic-associated diarrhea: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2012;307:1959–69.
18. Szajewska H, Kołodziej M. Systematic review with meta-analysis: *Lactobacillus rhamnosus GG* in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea in children and adults. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015;42:1149–57.
19. Szajewska H, Kołodziej M. Systematic review with meta-analysis: *Saccharomyces boulardii* in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015;42:793–801.
20. Patro-Golab B, Shamir R, Szajewska H. Yogurt for treating antibiotic-associated diarrhea: Systematic review and meta-analysis. *Nutrition.* 2015;31:796–800.
21. Goldenberg JZ, Ma SS, Saxton JD, Martzen MR, Vandvik PO, Thorlund K, et al. Probiotics for the prevention of *Clostridium difficile*-associated diarrhea in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;CD006095.
22. Johnston BC, Ma SS, Goldenberg JZ, Thorlund K, Vandvik PO, Loeb M, et al. Probiotics for the prevention of *Clostridium difficile*-associated diarrhea: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2012 Dec 18;157:878–88.
23. Lau CS, Chamberlain RS. Probiotics are effective at preventing *Clostridium difficile*-associated diarrhea: a systematic review and meta-analysis. *Int J Gen Med.* 2016;9:27–37.
24. Maziade PJ, Andriessen JA, Pereira P, Currie B, Goldstein EJ. Impact of adding prophylactic probiotics to a bundle of standard preventative measures for *Clostridium difficile* infections: enhanced and sustained decrease in the incidence and severity of infection at a community hospital. *Curr Med Res Opin.* 2013;29:1341–7.
25. Allen SJ, Wareham K, Wang D, Bradley C, Hutchings H, Harris W, et al. Lactobacilli and bifidobacteria in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea and *Clostridium difficile* diarrhoea in older inpatients (PLACIDE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet.* 2013;382:1249.
26. McFarland LV. Meta-analysis of probiotics for the prevention of traveler's diarrhea. *Travel Med Infect Dis.* 2007;5:97–105.
27. Takahashi O, Noguchi Y, Omata F, Tokuda Y, Fukui T. Probiotics in the prevention of traveler's diarrhea: meta-analysis. *J Clin Gastroenterol.* 2007;41:336–7.
28. McLaughlin SD, Clark SK, Tekkis PP, Ciclitira PJ, Nicholls RJ. Review article: restorative proctocolectomy, indications, management of complications and follow-up—a guide for gastroenterologists. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008;27:895–909.
29. Turroni S, Vitali B, Candela M, Gionchetti P, Rizzello F, Campanieri M, et al. Antibiotics and probiotics in chronic pouchitis: a comparative proteomic approach. *World J Gastroenterol.* 2010;16:30–41.
30. Shen J, Zuo ZX, Mao AP. Effect of probiotics on inducing remission and maintaining therapy in ulcerative colitis, Crohn's disease, and pouchitis: meta-analysis of randomized controlled trials. *Inflamm Bowel Dis.* 2014;20:21–35.
31. Elahi B, Nikfar S, Derakhshani S, Vafaie M, Abdollahi M. On the benefit of probiotics in the management of pouchitis in patients underwent ileal pouch anal anastomosis: a meta-analysis of controlled clinical trials. *Dig Dis Sci.* 2008;53:1278–84.
32. Tomasz B, Zoran S, Jaroslaw W, Ryszard M, Marcin G, Robert B, et al. Long-term use of probiotics *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* has a prophylactic effect on the occurrence and severity

- of pouchitis: a randomized prospective study. *Biomed Res Int.* 2014;2014:208064.
33. Persborn M, Gerritsen J, Wallon C, Carlsson A, Akkermans LM, Söderholm JD. The effects of probiotics on barrier function and mucosal pouch microbiota during maintenance treatment for severe pouchitis in patients with ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013;38:772–83.
 34. Holubar SD, Cima RR, Sandborn WJ, Pardi DS. Treatment and prevention of pouchitis after ileal pouch-anal anastomosis for chronic ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;CD001176.
 35. Ringel Y, Carroll IM. Alterations in the intestinal microbiota and functional bowel symptoms. *Gastrointest Endosc Clin N Am.* 2009;19:141–50.
 36. Salonen A, de Vos WM, Palva A. Gastrointestinal microbiota in irritable bowel syndrome: present state and perspectives. *Microbiology.* 2010;156:3205–15.
 37. Moayyedi P, Ford AC, Talley NJ, Cremonini F, Foxx-Orenstein AE, Brandt LJ, et al. The efficacy of probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome: a systematic review. *Gut.* 2010;59:325–32.
 38. Brenner DM, Moeller MJ, Chey WD, Schoenfeld PS. The utility of probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome: a systematic review. *Am J Gastroenterol.* 2009;104:1033–49.
 39. Hoveyda N, Heneghan C, Mahtani KR, Perera R, Roberts N, Glasziou P. A systematic review and metaanalysis: probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome. *BMC Gastroenterol.* 2009;9:15.
 40. McFarland LV, Dublin S. Meta-analysis of probiotics for the treatment of irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol.* 2008;14:2650–61.
 41. Parkes GC, Sanderson JD, Whelan K. Treating irritable bowel syndrome with probiotics: the evidence. *Proc Nutr Soc.* 2010;69:187–94.
 42. Ford AC, Quigley EM, Lacy BE, Lembo AJ, Saito YA, Schiller LR, et al. Efficacy of prebiotics, probiotics, and synbiotics in irritable bowel syndrome and chronic idiopathic constipation: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2014;109:1547–61.
 43. Ringel Y, Ringel-Kulkta T. The rationale and clinical effectiveness of probiotics in irritable bowel syndrome. *J Clin Gastroenterol.* 2011;45 Suppl:S145–8.
 44. Lorenzo-Zúñiga V, Llop E, Suárez C, Alvarez B, Abreu L, Espadaler J, et al. I.31, a new combination of probiotics, improves irritable bowel syndrome-related quality of life. *World J Gastroenterol.* 2014;20:8709–16.
 45. Yoon JS, Sohn W, Lee OY, Lee SP, Lee KN, Jun DW, et al. Effect of multispecies probiotics on irritable bowel syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Gastroenterol Hepatol.* 2014;29:52–9.
 46. McKenzie YA, Thompson J, Gulia P, Lomer MC, et al., (IBS Dietetic Guideline Review Group on behalf of Gastroenterology Specialist Group of the British Dietetic Association). British Dietetic Association systematic review of systematic reviews and evidence-based practice guidelines for the use of probiotics in the management of irritable bowel syndrome in adults (2016 update). *J Hum Nutr Diet.* 2016. Jun 6. doi: 10.1111/jhn.
 47. Begtrup LM, de Muckadell OB, Kjeldsen J, Christensen RD, Jarbøl DE. Long-term treatment with probiotics in primary care patients with irritable bowel syndrome-a randomised, double-blind, placebo controlled trial. *Scand J Gastroenterol.* 2013;48:1127–35.
 48. Whorwell PJ, Altringer L, Morel J, Bond Y, Charbonneau D, O'Mahony L, et al. Efficacy of an encapsulated probiotic *Bifidobacterium infantis* 35624 in women with irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol.* 2006;101:1581–90.
 49. O'Mahony L, McCarthy J, Kelly P, Hurley G, Luo F, Chen K, et al. *Lactobacillus* and *bifidobacterium* in irritable bowel syndrome: symptom responses and relationship to cytokine profiles. *Gastroenterology.* 2005;128:541–51.
 50. Nobaek S, Johansson ML, Molin G, Ahrné S, Jeppsson B. Alteration of intestinal microflora is associated with reduction in abdominal bloating and pain in patients with irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol.* 2000;95:1231–8.
 51. Saggioro A. Probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome. *J Clin Gastroenterol.* 2004;38 6 Suppl:S104–6.
 52. Carroll IM, Ringel-Kulkta T, Keku TO, Chang YH, Packey CD, Sartor RB, et al. Molecular analysis of the luminal- and mucosal-associated intestinal microbiota in diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2011;301:G799–807.
 53. Ortiz-Lucas M, Tobías A, Saz P, Sebastián JJ. Effect of probiotic species on irritable bowel syndrome symptoms: A bring up to date meta-analysis. *Rev Esp Enferm Dig.* 2013;105:19–36.
 54. Ortiz Lucas M, Tobías A, Saz Peiró P, Sebastián JJ. Probiotics for specific treatment of pain in irritable bowel syndrome: a review. *Rev Col Gastroenterol.* 2014;29:146–55.
 55. Khalif IL, Quigley EM, Konovitch EA, Maximova ID. Alterations in the colonic flora and intestinal permeability and evidence of immune activation in chronic constipation. *Dig Liver Dis.* 2005;37:838–49.
 56. Quigley EM. Bacteria: a new player in gastrointestinal motility disorders–infections, bacterial overgrowth, and probiotics. *Gastroenterol Clin North Am.* 2007;36:735–48.
 57. Waller PA, Gopal PK, Leyer GJ, Ouwehand AC, Reifer C, Stewart ME, et al. Dose-response effect of *Bifidobacterium lactis* HN019 on whole gut transit time and functional gastrointestinal symptoms in adults. *Scand J Gastroenterol.* 2011;46:1057–64.
 58. Dimidi E, Christodoulides S, Fragkos KC, Scott SM, Whelan K. The effect of probiotics on functional constipation in adults: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr.* 2014;100:1075–84.
 59. Chmielewska A, Szajewska H. Systematic review of randomised controlled trials: probiotics for functional constipation. *World J Gastroenterol.* 2010;16:69–75.
 60. Gisbert JP, Calvet X, Bermejo F, Boixeda D, Bory F, Bujanda L, et al. III Spanish Consensus Conference on *Helicobacter pylori* infection. *Gastroenterol Hepatol.* 2013;36:340–74.
 61. Campillo A, Ostiz M, Amorena E, Kutz M, La Iglesia M, et al. Cuadruple concomitant non-bismuth therapy vs. classical triple therapy as first line therapy for *Helicobacter pylori* infection. *Med Clin (Barc).* 2016. pii: S0025-7753(16)30165-8.
 62. Gisbert JP, Calvet X, O'Connor A, Méraud F, O'Morain CA. Sequential therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a critical review. *J Clin Gastroenterol.* 2010;44:313–25.
 63. Tong JL, Ran ZH, Shen J, Zhang CX, Xiao SD. Meta-analysis: the effect of supplementation with probiotics on eradication rates and adverse events during *Helicobacter pylori* eradication therapy. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007;25:155–68.
 64. Dajani AI, Abu Hammour AM, Yang DH, Chung PC, Nounou MA, Yuan KY, et al. Do probiotics improve eradication response to *Helicobacter Pylori* on standard triple or sequential therapy? *Saudi J Gastroenterol.* 2013;19:113–20.
 65. Wilhelm SM, Johnson JL, Kale-Pradhan PB. Treating bugs with bugs: the role of probiotics as adjunctive therapy for *Helicobacter pylori*. *Ann Pharmacother.* 2011;45(7-8):960–6.
 66. Zhang MM, Qian W, Qin YY, He J, Zhou YH. Probiotics in *Helicobacter pylori* eradication therapy: A systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol.* 2015;21:4345–57.
 67. Ma F, Zhou C, Wang J, Liu T, Liu J. Probiotics in the treatment of peptic ulcer infected by helicobacter pylori and its safety. *Pak J Pharm Sci.* 2015;28 3 Suppl:1087–90.
 68. Zheng X, Lyu L, Mei Z. Lactobacillus-containing probiotic supplementation increases *Helicobacter pylori* eradication

- rate: evidence from a meta-analysis. *Rev Esp Enferm Dig.* 2013;105:445–53.
69. Dore MP, Goni E, di Mario F. Is there a role for probiotics in *Helicobacter pylori* therapy? *Gastroenterol Clin North Am.* 2015;44:565–75.
70. Mukai T, Asasaka T, Sato E, Mori K, Matsumoto M, Ohori H. Inhibition of binding of *Helicobacter pylori* to the glycolipid receptors by probiotic *Lactobacillus reuteri*. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2002;32:105–10.
71. Dore MP, Soro S, Rocchi C, Loria MF, Bibbò S, Pes GM. Inclusion of *Lactobacillus Reuteri* in the treatment of *Helicobacter pylori* in sardinian patients: A case report series. *Medicine (Baltimore).* 2016;95:e3411.
72. Holz C, Busjahn A, Mehling H, Arya S, Boettner M, Habibi H, et al. Significant reduction in *Helicobacter pylori* load in humans with non-viable *Lactobacillus reuteri* DSM17648: A Pilot Study. *Probiotics Antimicrob Proteins.* 2015;7:91–100.
73. Szajewska H, Horvath A, Kołodziej M. Systematic review with meta-analysis: *Saccharomyces boulardii* supplementation and eradication of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015;41:1237–45.
74. Naidoo K, Gordon M, Fagbemi AO, Thomas AG, Akobeng AK. Probiotics for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;CD007443.
75. Do VT, Baird BG, Kockler DR. Probiotics for maintaining remission of ulcerative colitis in adults. *Ann Pharmacother.* 2010;44:565–71.
76. Zocco MA, dal Verme LZ, Cremonini F, Piscaglia AC, Nista EC, Candelli M, et al. Efficacy of *Lactobacillus GG* in maintaining remission of ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006;23:1567–74.
77. Derikx LA, Dieleman LA, Hoentjen F. Probiotics and prebiotics in ulcerative colitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2016;30:55–71.
78. Chibbar R, Dieleman LA. Probiotics in the management of ulcerative colitis. *J Clin Gastroenterol.* 2015;49 Suppl 1:S50–5.
79. Meijer BJ, Dieleman LA. Probiotics in the treatment of human inflammatory bowel diseases: update 2011. *J Clin Gastroenterol.* 2011;45 Suppl:S139–44.
80. Floch MH, Walker WA, Sanders ME, Nieuwdorp M, Kim A, Brenner DA, et al. Recommendations for Probiotic Use-2015 Update: proceedings and consensus opinion. *J Clin Gastroenterol.* 2015;49 Suppl 1:S69–73.
81. Kruis W, Fric P, Pokrotnieks J, Lukás M, Fixa B, Kascák M, et al. Maintaining remission of ulcerative colitis with the probiotic *Escherichia coli* Nissle 1917 is as effective as with standard mesalazine. *Gut.* 2004;53:1617–23.
82. Jonkers D, Penders J, Mascllee A, Pierik M. Probiotics in the management of inflammatory bowel disease: a systematic review of intervention studies in adult patients. *Drugs.* 2012;72:803–23.
83. Mardini HE, Grigorian AY. Probiotic mix VSL#3 is effective adjunctive therapy for mild to moderately active ulcerative colitis: a meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis.* 2014;20:1562–7.
84. Tursi A, Brandimarte G, Papa A, Giglio A, Elisei W, Giorgiotti GM, et al. Treatment of relapsing mild-to-moderate ulcerative colitis with the probiotic VSL#3 as adjunctive to a standard pharmaceutical treatment: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Am J Gastroenterol.* 2010;105:2218–27.
85. Prantera C, Scribano ML, Falasco G, Andreoli A, Luzi C. Ineffectiveness of probiotics in preventing recurrence after curative resection for Crohn's disease: a randomised controlled trial with *Lactobacillus GG*. *Gut.* 2002;51:405–9.
86. Schultz M, Timmer A, Herfarth HH, Sartor RB, Vanderhoof JA, Rath HC. *Lactobacillus GG* in inducing and maintaining remission of Crohn's disease. *BMC Gastroenterol.* 2004;4:1–5.
87. Marteau P, Lémann M, Seksik P, Laharie D, Colombel JF, Bouhnik Y, et al. Ineffectiveness of *Lactobacillus johnsonii* LA1 for prophylaxis of postoperative recurrence in Crohn's disease: a randomised, double blind, placebo controlled GETAID trial. *Gut.* 2006;55:842–7.
88. Malchow HA. Crohn's disease and *Escherichia coli*. A new approach in therapy to maintain remission of colonic Crohn's disease? *J Clin Gastroenterol.* 1997;25:653–8.
89. Guslandi M. Role of probiotics in Crohn's disease and in pouchitis. *J Clin Gastroenterol.* 2015;49 Suppl 1:S46–9.
90. Butterworth AD, Thomas AG, Akobeng AK. Probiotics for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;CD006634.
91. Rolfe VE, Fortun PJ, Hawkey CJ, Bath-Hextall F. Probiotics for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;CD004826.
92. Guslandi M, Mezzi G, Sorghi M, Testoni PA. *Saccharomyces boulardii* in maintenance treatment of Crohn's disease. *Dig Dis Sci.* 2000;45:1462–4.
93. Bourreille A, Cadot G, le Dreau G, Laharie D, Beaugerie L, Dupas JL, et al., FLORABEST Study Group. *Saccharomyces boulardii* does not prevent relapse of Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2013;11:982–7.
94. Lichtenstein L, Avni-Biron I, Ben-Bassat O. Probiotics and prebiotics in Crohn's disease therapies. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2016;30:81–8.