

Microbiota y probióticos en la enfermedad inflamatoria intestinal y síndrome de intestino irritable

Jair Vera-Ormaza¹, Luis Fuenmayor-González^{2,3}, Thalía Fajardo-Loaiza², Belén Corella-Ortega¹, Juan Arévalo-Manchano⁴, Josue Rivadeneira-Dueñas³.

¹ Hospital Pablo Arturo Suárez, Quito, Ecuador; ² Universidad Central del Ecuador; ³ Biodimed S.A.; ⁴ Sociedad Ecuatoriana de Farmacología.

Resumen

Fundamentos: Los trastornos intestinales como el Síndrome de Intestino Irritable (SII) y la Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII), en sus entidades la Colitis Ulcerativa (CU) y la Enfermedad de Crohn (EC), se caracterizan por presentar una etiopatogenia multifactorial dentro de la cual destacan dos puntos: la respuesta inmune alterada a la microbiota entérica y la desregulación microbiana, conocida como disbiosis intestinal. Por esta razón, en los últimos años el uso de probióticos ha sido estudiado como una terapia coadyuvante en estas patologías. El objetivo de esta revisión narrativa es describir la evidencia asociada al uso de probióticos en el manejo de estas patologías gastrointestinales.

Métodos: Se realizó una búsqueda sistemática en las bases de datos: PubMed®, Trip®, Scopus® y Google Scholar® utilizando los términos MeSH: "probiotics", "gut", "microbiota", "microbiome" e "inflammatory bowel disease", "irritable bowel syndrome", "Crohn's disease", "ulcerative colitis".

Resultados: Se identificaron 93 artículos. Tras su valoración en pertinencia y relevancia se obtuvieron 58 artículos para su análisis.

Conclusiones: En el manejo del SII y de la CU el uso de probióticos presenta un beneficio en la remisión de los síntomas, diferente a la EC donde no existe un beneficio claro en relación al efecto de los probióticos.

Palabras clave: Microbioma Gastrointestinal; Probióticos; Enfermedad de Crohn; Colitis Ulcerosa; Síndrome del Colon Irritable.

Microbiota and probiotics in inflammatory bowel disease and irritable bowel syndrome

Summary

Background: Chronic intestinal disorders such as irritable bowel syndrome (IBS) and inflammatory bowel disease (IBD) in its entities the ulcerative colitis (UC) and the Crohn's disease (CD) are characterized for presenting a multifactorial etiopathogenesis in which two points stand out: the altered immune response of the enteric microbiota and its dysregulation known as intestinal dysbiosis. For this reason, in the last few years the use of probiotics has been studied as a coadjuvant therapy for this pathologies and the objective of this narrative review is to describe the evidence associated with the use of probiotics in the management of these gastrointestinal pathologies.

Methods: A systematic research was performed in the following databases: PubMed®, Trip®, Scopus® y Google Scholar® using the meSH terms: "probiotics", "gut", "microbiota", "microbiome", "inflammatory bowel disease", "irritable bowel syndrome", "Crohn's disease" and "ulcerative colitis".

Results: Managing to identify 93 articles evaluated in relevance and pertinence obtaining a total of 58 articles.

Conclusions: In the management of IBS and UC the use of probiotics present a benefit in the remission of symptoms, different from CD where there isn't a clear benefit in relation to the effect of probiotics.

Key words: Gastrointestinal Microbiome; Probiotics; Crohn Disease; Ulcerative colitis; Irritable Bowel Syndrome.

Correspondencia: Jair Vera-Ormaza
E-mail: md.josue.rivadeneira@gmail.com

Fecha envío: 14/03/2022
Fecha aceptación: 05/09/2022

Introducción

La microbiota intestinal se define como la comunidad de microorganismos vivos residentes en el intestino humano, y está conformada por bacterias, en su gran mayoría, hongos, levaduras, virus y protozoos, alcanzando en el intestino grueso humano una densidad de 10^{12} microorganismo por gramo de contenido intestinal^{1,2}. Estos microorganismos del tracto digestivo son responsables de actividades metabólicas (fermentar carbohidratos y oligosacáridos no digeribles; sintetizar vitaminas y ácidos grasos de cadena corta)³, efectos tróficos e interacciones con el sistema inmune del huésped^{4,5}, por esta razón su desregulación, conocida como disbiosis intestinal, es uno de los factores más estudiados en la actualidad como causante de enfermedades intestinales (Tabla 1)^{6,7}.

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) es un trastorno crónico del tracto digestivo con una etiopatogenia compleja, multifactorial y no tan claramente establecida. En la actualidad, la hipótesis más aceptada es que la enfermedad se origina debido a una respuesta inmune alterada a la microbiota entérica (no necesariamente patógenas), en un huésped genéticamente susceptible^{8,9}. La EII se clasifica en dos entidades distintas pero relacionadas, la Colitis Ulcerosa (CU) y la Enfermedad de Crohn (EC) (Tabla 2)^{10,11}.

La colitis ulcerosa es considerada una inflamación recurrente de la mucosa limitada al recto y colón, asociada a un incremento de neutrófilos en la lámina propia y las criptas¹²⁻¹⁴, dicha inflamación inicia en el recto y se extiende en sentido proximal hacia todo el colon generando proctitis, colitis izquierda y pancolitis¹⁵. Esta se presenta con una mayor frecuencia que la enfermedad de Crohn, alcanzando tasas de 156 a 291 casos por cada 100.000 habitantes en Norteamérica y el

norte de Europa¹⁵, caracterizándose por tener un patrón de incidencia bimodal, con un primer pico entre los 15 a 30 años y un segundo pico de presentación entre los 50 a los 70 años sin relación al sexo^{16,17}. Los pacientes con CU se caracterizan por presentar deposiciones diarreicas de predominio nocturno o postprandial, con presencia de restos hemáticos y en ocasiones pus, moco o ambos, esto suele acompañarse de dolor abdominal y tenesmo, con una intensidad variable dependiendo de la localización de las lesiones, por ejemplo en el caso de proctitis y colitis izquierda son de menor intensidad^{15,18}. Para realizar el diagnóstico de esta patología se debe descartar otras causas de diarreas crónicas y basarse en los criterios de Lennard-Jones, los cuales reúnen hallazgos clínicos, endoscópicos e histopatológicos^{15,19}. La clasificación de Montreal toma en cuenta el grado de extensión anatómica y la gravedad de los síntomas (número de deposiciones diarreicas y presencia de síntomas de afección sistémica) permitiendo facilitar el diagnóstico, tratamiento y establecer un pronóstico para esta enfermedad^{15,20}. La evolución del cuadro clínico se caracteriza por períodos alternantes de remisión/recaída, y aunque presentan manifestaciones clínicas, en ocasiones graves, los pacientes con colitis ulcerosa no presentan riesgo de mortalidad superior, al comparar con la población general^{21,22}.

La enfermedad de Crohn es una enfermedad inflamatoria transmural crónica y recurrente causada por una respuesta inmunológica anormal^{23,24}. Esta enfermedad se caracteriza por afectar a varios segmentos del tracto gastrointestinal generando lesiones (estenosis, fístulas y abscesos) que se localizan en el íleon terminal en un 47%, colón en el 28%, en el íleo-colón 21% y en el tracto gastrointestinal superior en un 3% de

Tabla 1. Resumen de los efectos de la disbiosis en la enfermedad inflamatoria intestinal.

Disbiosis y diversidad bacteriana reducida	En pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal se evidencia una disminución importante de los filos <i>Firmicutes</i> y <i>Bacteroidetes</i> , los cuales son los más abundantes en el intestino sano. Además, hay un aumento concomitante de actinobacterias y proteobacterias, los cuales son microorganismos potencialmente patógenos ⁴⁴ . Esta disbiosis ocasiona una resistencia disminuida a la colonización de microorganismos patógenos, y un aumento en el crecimiento de patobiontes, mismos que pueden desencadenar un proceso inflamatorio inicial en individuos genéticamente predispuestos ⁴⁵ .
Disbiosis y desregulación de la diferenciación de células T	La interacción entre las células T con la microbiota intestinal cumple un rol fundamental en el mantenimiento de la inmunidad intestinal. La diferenciación de células Th17 está parcialmente definida por la composición de la microbiota intestinal endógena. Las células T reguladoras contribuyen a la conservación de la homeostasis inmune y el establecimiento de la inflamación en respuesta a las bacterias comensales, la alteración de dicha función desencadena el proceso inflamatorio ⁴⁶ .
Disbiosis y regulación alterada de los mecanismos de muerte celular epitelial intestinal	Una posible participación de los mecanismos de muerte celular se ha evidenciado en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, tanto en estudios in vivo como in vitro. Una compleja disrupción entre los mecanismos de autofagia y apoptosis, detección de microbios, incremento en el estrés de retículo endoplásmico en el epitelio intestinal se encuentran implicados en la patogénesis de la enfermedad de Crohn ⁴⁷ .
Disbiosis e interrupción de la integridad de la barrera epitelial	Estudios en modelos humanos y experimentales han demostrado que la inflamación prolongada, combinada con la interrupción de las uniones estrechas conduce a la pérdida de la integridad de las células epiteliales intestinales, lo cual facilita la translocación de patógenos lumenales hacia la lámina propia, esto conduce a una respuesta inflamatoria más severa y una activación anormal de la respuesta inmune innata y adaptativa ¹⁷ .
Disbiosis e inducción de estrés oxidativo	La microbiota intestinal, durante un proceso inflamatorio, participa en la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS), ya sea de forma directa e indirecta. El estrés oxidativo es resultado de una alteración del balance entre moléculas prooxidativas y defensas antioxidantes, el cual genera alteraciones celulares como daño del ADN y función anormal de membrana. Además, induce una respuesta inflamatoria inicial, misma que por retroalimentación positiva a través de ROS conlleva al daño tisular ⁴⁸ .

Tabla 2. Diagnóstico diferencial entre colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	COLITIS ULCEROSA	ENFERMEDAD DE CROHN
Hematoquecia	Común	Raro
Paso de moco o pus	Común	Raro
Enfermedad de intestino delgado	No (excepto ileitis por retrolavado)	Si
Puede afectar tracto digestivo superior	No	Si
Masa abdominal	Raro	Algunas veces, en el cuadrante inferior derecho
Manifestaciones extra intestinales	Común	Común
Obstrucción de intestino delgado	Raro	Común
Obstrucción del colon	Raro	Común
Fístulas y enfermedad perianal	No	Común
CARACTERÍSTICAS BIOQUÍMICAS		
Anticuerpos anti citoplasma de neutrófilos (ANCA)	Común	Raro
Anticuerpos anti <i>Saccharomyces cerevisiae</i>	Raro	Común
CARACTERÍSTICAS HISTOPATOLÓGICAS		
Inflamación transmural de la mucosa	No	Si
Distorsión de la arquitectura de las criptas	Si	Poco común
Criptitis y absceso de la cripta	Si	Si
Granulomas	No	Sí, pero raro en biopsias de mucosa
Fisuras y lesiones por saltos	Raro	Común

Tomado de: Baumgart, D. C., & Sandborn, W. J. (2007). Inflammatory bowel disease: clinical aspects and established and evolving therapies. *The Lancet*, 369(9573), 1641–1657.

los casos^{18,25}; las manifestaciones clínicas que presentan los pacientes con mayor frecuencia son: el dolor abdominal localizado en fosa iliaca derecha y la diarrea crónica en gran volumen con o sin resto patológicos (sangre o moco), estos síntomas suelen acompañarse de astenia, anorexia, fiebre o pérdida de peso^{26,27}. El diagnóstico de esta enfermedad se realiza en base a los criterios de Lennard-Jones que tiene en cuenta hallazgos clínicos, bioquímicos, endoscópicos, histológicos y radiológicos^{23,28}, apoyándose en la clasificación de Motreal para determinar el pronóstico y terapia a seguir con cada paciente. Esta clasificación categoriza a los pacientes en base a la edad de diagnóstico (< 16 años, 17-40 años > 40 años), localización de la lesión (íleon, colon, ileocólica, tracto digestivo alto) y comportamiento de la misma (no estenosante-no fistulizante, estenosante, fistulizante)^{29,30}.

El síndrome de intestino irritable (SII) es un trastorno funcional que afecta

aproximadamente al 11,2% de la población, con un predominio de 3:2 en favor del sexo femenino^{11,31}. El SII presenta un origen multifactorial no muy claro asociada a hipersensibilidad visceral, alteración en la permeabilidad y/o movilidad intestinal, activación inmune, disfunción en el eje intestinal-cerebral (señalización entero-endocrina anormal) y disbiosis intestinal³²⁻³⁴. Clínicamente se caracteriza por la presencia de dolor abdominal, distensión, flatulencias, asociado a un cambio en el hábito intestinal (diarrea, constipación, o mixto)³⁵, valorado a través de la escala de heces de Bristol la que nos permite clasificar en 7 tipos de deposiciones que van desde grumos duros separados (tipo 1) hasta completamente líquidos (tipo 7)^{36,37}. El diagnóstico del SII se basa en excluir otras patologías gastrointestinales y mediante el uso de los criterios de Roma IV (Tabla 3)³⁸.

Tabla 3. Criterios de ROMA IV : Síndrome de Intestino Irritable.

Dolor abdominal recurrente, al menos un día por semana durante los últimos 3 meses, asociado con 2 o más de los siguientes criterios:

- Relacionado con la defecación
- Asociado a un cambio en la frecuencia de las heces.
- Asociado a un cambio en la forma (aspecto) de las heces.

Los criterios deben cumplirse al menos durante los últimos 3 meses, y los síntomas deben haber iniciado como mínimo 6 meses antes de el diagnóstico

Tomado de: Lacy, B., & Patel, N. (2017). Rome Criteria and a Diagnostic Approach to Irritable Bowel Syndrome. *Journal of Clinical Medicine*, 6(11), 99.

En el año 2001, la Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación (FAO) y la OMS definieron a los probióticos como microorganismo vivos que confieren beneficios para salud al ser administrados en cantidades adecuadas^{39,40}. En el tracto gastrointestinal los probióticos benefician el equilibrio nutricional y

microbiológico, entregando sus componentes activos a varios niveles del intestino^{4,41}.

Actualmente existe una cantidad extensa de evidencias que confirman el potencial terapéutico de los probióticos en determinadas patologías del tracto digestivo. El objetivo del presente estudio es describir el uso de probióticos para enfermedades

inflamatorias intestinales (Colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn) y Síndrome de Intestino Irritable (SII).

Material y métodos

Para la realización de la presente revisión bibliográfica narrativa se han utilizado diferentes fuentes bibliográficas primarias y secundarias obtenidas de motores de búsqueda como PubMed®, Trip®, Scopus® y Google Scholar®, a través de las siguientes palabras clave y términos MeSH: “probiotics”, “prebiotics”, “gut”, “microbiota”, “microbiome” e “inflammatory bowel disease”, “irritable bowel syndrome”, “Crohn’s disease”, “ulcerative colitis”; adicionalmente se formularon preguntas PICO en la búsqueda de los estudios relacionados a terapéutica utilizando el motor de búsqueda Trip®.

De la búsqueda se obtuvieron 93 artículos, de los cuales su pertinencia y relevancia fue valorada por los investigadores en función del título (si se relacionó con el objetivo del estudio), del resumen (si aportaba información útil con el desarrollo de la revisión) y del año de publicación (se priorizó artículos publicados en los últimos 4 años) con el fin de que cumplieran con los objetivos del tema de estudio logrando identificar 58 artículos definitivos.

Resultados y discusión

Existe variedad de cepas de probióticos, mismas que tienen diferentes actividades metabólicas e inmunomoduladoras, por lo tanto, una combinación de diferentes cepas puede ser más eficiente que una sola cepa. La VSL#3 constituida de 8 cepas (*Lactobacillus casei*, *L. plantarum*, *L. acidophilus*, *L. delbrueckii* subespecie *bulgaricus*, *Bifidobacterium longum*, *B. breve*, *B. infantis* y *Streptococcus salivarius* subespecie *thermophilus*), mejora la remisión y la recaída

de pacientes con CU al comparar con placebo⁷. Un sub-análisis sistemático sugiere que los probióticos que contienen *Bifidobacterium* generan un beneficio a los pacientes con colitis ulcerativa activa⁴². Un metaanálisis que incluyó 18 ensayos clínicos aleatorizados (ECA) en pacientes con colitis ulcerativa, incluida población pediátrica, demostró un beneficio terapéutico del uso de probióticos al comparar con placebo⁴³.

Una revisión sistemática Cochrane (en la que participaron 244 pacientes) evaluó *S. boulardii* y VSL#3 en CU leve a moderada en combinación con terapia convencional, no logró demostrar una mejora en las tasas de remisión, pero proporcionó un beneficio modesto en términos de reducción de la actividad de la enfermedad⁴⁴.

Se evidenció que la adición de VSL#3 a la terapia estándar con aminosalicilatos o tiopurinas aumentaba las tasas de remisión (reducción en la puntuación del Índice de actividad de la enfermedad de colitis ulcerosa -UCDAI- en más del 50%) y la curación de la mucosa (subpuntuación de 0 o 1 en la actividad de sigmoidoscopia) al comparar con la terapia estándar más placebo, al cabo de un periodo de 12 semanas. Desafortunadamente, este estudio estuvo limitado por su corta duración y una alta tasa de abandono en el grupo de placebo⁴⁵.

Un ECA en el que participaron 29 pacientes pediátricos con CU recién diagnosticada seguidos durante 1 año encontró que el VSL#3 combinado con esteroides y 5-ASA resultó en una tasa de remisión del 93% en comparación con solo el 36% en los tratados con terapia estándar más placebo⁴⁶.

En este mismo sentido, un ECA japonés que incluyó 20 participantes con CU leve a moderada, en el cual se usó una leche fermentada que contenía cepas de *Bifidobacterium* y *Lactobacillus acidophilus*

mostró una reducción significativa en las puntuaciones endoscópicas e histológicas en comparación con placebo⁴⁷.

Una revisión sistemática de Cochrane donde se analizaron 14 ECA que abarcaron un total 865 participantes, incluidos adultos y pediátricos, sugiere con un nivel de evidencia de baja certeza que los probióticos pueden inducir la remisión clínica en la colitis ulcerosa activa en comparación con placebo. Puede haber poca o ninguna diferencia en la remisión clínica con los probióticos solos en comparación con el 5-ASA. Asimismo, hay evidencia limitada de un único estudio (que no presentó una definición de remisión) de que los probióticos pueden mejorar ligeramente la inducción de la remisión cuando se utilizan en combinación con 5-ASA. No hubo evidencia para evaluar si los probióticos son efectivos en los pacientes con enfermedad grave, o si determinados preparados son superiores a otros⁴⁸.

COLITIS ULCERATIVA.- Mantenimiento de la remisión

En los ECA que se incluyó cepas de *E. coli Nissle 1917*, *S. boulardii*, *B. breve* y *B. bifidum Yakult* se demostró una eficacia y seguridad similar a los regímenes estándar de 5-ASA en el mantenimiento de la remisión en pacientes con CU leve a moderada⁴⁹.

En tres ECA en los que se utilizó la cepa *E. coli Nissle 1917* se evidenció una eficacia similar a dosis bajas de mesalamina para mantener la remisión según criterios histológicos, endoscópicos o en la calidad de vida.^{50, 51, 52}

La adición del coctel VSL#3 a la terapia estándar disminuyó las tasas de recaída (21,4% frente a 73,3%) en comparación con placebo⁴⁶.

Un estudio abierto de 18 niños con CU leve a moderada demostró una mejoría en las puntuaciones endoscópicas y los marcadores inflamatorios, con una tasa de remisión

clínica del 56% después 8 semanas de VSL#3 junto a tratamiento estándar. Sin embargo, este mismo estudio presentó varias limitaciones, como la falta de un placebo, tamaño pequeño del estudio, corta duración del seguimiento y alta tasa de retiros⁵³.

Adicionalmente, una revisión sistemática que incluyó 12 estudios (1473 participantes asignados al azar, adultos en su mayoría), de los cuales 7 investigaron una sola cepa bacteriana, y cinco consideraron preparaciones de múltiples cepas. Todos los estudios compararon los probióticos con placebo, los probióticos con el ácido 5-amino salicílico (5-ASA) y una combinación de probióticos y 5-ASA con 5-ASA solo. No se conoce con certeza si hubo alguna diferencia en la ocurrencia de una recaída clínica o mantenimiento de remisión cuando se compararon los probióticos con el placebo. Cuando se compararon los probióticos con el 5-ASA, se evidenció que puede haber poca o ninguna diferencia en la recaída clínica y el mantenimiento de la remisión. Además, no se conoce si hay alguna diferencia en la recaída clínica cuando se comparó probióticos, combinados con 5-ASA, con 5-ASA solo. Puede haber poca o ninguna diferencia en el mantenimiento de la remisión cuando se compararon los probióticos, combinados con el 5-ASA, con el 5-ASA solo⁵⁴. No obstante hay que considerar que el riesgo de sesgo fue alto en todos los estudios.

ENFERMEDAD DE CROHN.- Inducción de la remisión

En contraste con la CU y la pouchitis, varios metanálisis en pacientes con Enfermedad de Crohn sugieren un beneficio muy débil o nulo de los probióticos estándar⁷. Sin embargo, existe un fuerte efecto específico de la cepa VSL#3, ya que se evidenciaron niveles más bajos de citocinas inflamatorias en la mucosa y una menor tasa de recurrencia endoscópica en los pacientes que recibieron tratamiento

temprano durante los primeros 30 días post-cirugía al comparar con placebo, en un periodo de seguimiento de 365 días⁵⁵.

Dos estudios abiertos incluyeron un total de solo 14 pacientes, utilizaron diferentes preparaciones, *Lactobacillus rhamnosus GG* en un estudio y una combinación de *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* en el otro, aunque mostraron una mejora en el índice de actividad de la enfermedad de Crohn (CDAI), los datos son muy limitados y no se puede asegurar un beneficio en la inducción de la remisión⁴⁹.

Una revisión sistemática de Cochrane que incluyó dos estudios, uno realizado en Alemania que incluía a 11 participantes adultos con EC leve a moderada, y que fueron tratados con un tratamiento de una semana de corticosteroides y antibióticos, seguido de una asignación aleatoria a la cepa GG de *Lactobacillus rhamnosus* o a un placebo; y el otro estudio realizado en Reino Unido y que incluyó a 35 participantes adultos con EC activa asignados al azar para recibir un tratamiento simbiótico compuesto por *Bifidobacterium longum* liofilizado o un placebo. No hubo evidencia de una diferencia entre el uso de probióticos y el placebo para la inducción de la remisión en la EC después de seis meses. La evidencia de ambos desenlaces fue de certeza muy baja debido al riesgo de sesgo y la imprecisión⁵⁶.

ENFERMEDAD DE CROHN.- Mantenimiento de la remisión

En un ensayo aleatorizado de 165 pacientes con EC que lograron la remisión con esteroides o salicilatos, *Saccharomyces boulardii* no redujo la recurrencia de tasas después de 52 semanas. De manera similar, *Lactobacillus johnsonii* y *Escherichia coli Nissle 1917* tampoco demostraron ningún impacto en las tasas de remisión en otros estudios⁴⁹.

Igualmente, una revisión Cochrane de siete estudios pequeños de calidad variable, donde se evaluó el efecto del tratamiento de mantenimiento con probióticos (p.ej. *Lactobacilli GG*, *Escherichia coli cepa Nissle 1917*, *VSL#3*, *Saccharomyces boulardii*) en pacientes con enfermedad de Crohn en remisión, durante periodos comprendidos entre 6 meses y 1 año, tampoco demostró ningún beneficio para el tratamiento con probióticos⁵⁷.

SÍNDROME DE INTESTINO IRRITABLE

Una revisión narrativa que incluyó 45 artículos donde la mayoría fueron ensayos clínicos, evidenció una relación entre el consumo de probióticos y una mejoría subjetiva y objetiva de los síntomas cardinales (en especial el dolor abdominal), valorada tanto por test subjetivos como por la escala de Bristol. Además, un estudio danés realizado por Pedersen comparó el uso de la dieta FODMAP (fermentables oligosacáridos, disacáridos, monosacáridos y polioles) con probióticos y dieta occidental convencional, y demostró la utilidad de las primeras 2 medidas en el control de síntomas de SII. A futuro sería interesante realizar estudios que comparen la dieta FODMAP con probióticos, y establecer cuál de las 2 intervenciones es superior en la modificación sintomática de la enfermedad¹¹.

Igualmente, otra revisión en la que se analizaron 15 estudios, demostró un papel terapéutico beneficioso de los probióticos en los síntomas de SII. Sin embargo, el uso de diferentes escalas para analizar la mejoría de los síntomas en los diferentes estudios constituye la principal limitante, por lo tanto se necesitan más ensayos clínicos donde se utilicen cuestionarios de síntomas estandarizados para confirmar la eficacia de los probióticos en la mejoría de los síntomas y calidad de vida⁵⁸.

Finalmente, una revisión sistemática que abarcó 11 estudios controlados doble ciego comparados con placebo evidenció una tendencia general a que un suplemento probiótico de múltiples cepas tiene el potencial de mejorar los síntomas del SII, al comparar con un suplemento que contenga una sola cepa. Algunos estudios encontraron una mejora general en los síntomas del SII, mientras que otros informaron una mejoría en síntomas específicos como dolor abdominal y distensión abdominal. Los estudios futuros deben tener como objetivo evaluar más a fondo el efecto de la suplementación con probióticos de múltiples cepas sobre los síntomas del SII. Además, se debe implementar cuestionarios de síntomas estandarizados, para establecer qué cepas son más efectivas y qué subtipo de pacientes con SII se benefician más del tratamiento con probióticos³⁵.

Conclusiones

El uso de probióticos como terapia coadyuvante en el Síndrome de Intestino Irritable sugiere efectos benéficos en los pacientes sobre todo en la remisión de los síntomas como en la estructura de la pared intestinal, sin embargo, los resultados no son concluyentes y se requiere de más estudios con mejor rigurosidad metodológica que confirmen o refuten estas hipótesis.

En cuanto a la Enfermedad de Crohn, el efecto de los probióticos se ha revelado como muy débil o nulo para conseguir la inducción y mantenimiento de la remisión de los síntomas. En cambio, en Colitis ulcerativa se ha revelado un efecto positivo en la remisión sintomática y en los controles endoscópicos e histológicos, no obstante, la calidad de los estudios es deficiente.

Nuevamente es necesaria la realización de estudios clínicos de alta calidad, que permitan dilucidar de mejor manera el efecto

de los probióticos en la Enfermedad Inflamatoria Intestinal.

Referencias

1. Icaza-Chávez M. Microbiota intestinal en la salud y la enfermedad. *Rev Gastroenterol México*. 2013;78(4):240–8.
2. Iliiev ID, Cadwell K. Effects of Intestinal Fungi and Viruses on Immune Responses and Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterology* [Internet]. 2021 Mar 1 [cited 2022 Jan 14];160(4):1050–66. Available from: <http://www.gastrojournal.org/article/S0016508520355645/fulltext>
3. Jandhyala S, Talukdar R, Subramanyam C, Vuyyuru H, Sasikala M, D. NR. Role of the normal gut microbiota. *World J Gastroenterol*. 2015;21:8787–8803.
4. Domingo S. Revisión del papel de los probióticos en la patología gastrointestinal del adulto. *Gastroenterol Hepatol*. 2017;40(6):417–29.
5. Becattini S, Taur Y, Pamer EG. Antibiotic-induced changes in the intestinal microbiota and disease. *Trends Mol Med*. 2016;22:458–478.
6. Lee M, Chang EB. Inflammatory Bowel Diseases (IBD) and the Microbiome—Searching the Crime Scene for Clues. *Gastroenterology* [Internet]. 2021 Jan 1 [cited 2022 Jan 14];160(2):524–37. Available from: <http://www.gastrojournal.org/article/S0016508520355074/fulltext>
7. Oka A, Sartor RB. Microbial-Based and Microbial-Targeted Therapies for Inflammatory Bowel Diseases. *Dig Dis Sci*. 2020;65(3):757–88.
8. González M, Ossa C, Alliende F, Canales P, Cofré C, Faúndez R, et al. Grupo de trabajo latinoamericano sobre enfermedad inflamatoria intestinal. *Acta Gastroenterológica Latinoam*. 2018;48(3):226–41.

9. Carrasco-Avino G. Histología en la Enfermedad Inflamatoria Intestinal. *Rev Médica Clínica Las Condes*. 2019;30(4):283–98.
10. Pinto-Sanchez M, Hall G, Ghajar K, Nardelli A, Bolino C, Lau J, et al. Probiotic *Bifidobacterium longum* NCC3001 Reduces Depression Scores and Alters Brain Activity: a Pilot Study in Patients With Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology*. 2017;2:448–59.
11. Coriat J, Azuero A, Gill-Tamayo S, Rueda M, Castañeda C, Rosselli D. Uso de probióticos en el síndrome de intestino irritable y enfermedad inflamatoria intestinal: una revisión de la literatura. *Rev Colomb Gastroenterol*. 2017;32(2).
12. Zhang Y, Li Y. Inflammatory bowel disease: pathogenesis. *World J Gastroenterol*. 2014;20:91–9.
13. Ungar B, Kopylov U. Advances in the development of new biologics in inflammatory bowel disease. *Ann Gastroenterol*. 2016;29:243–8.
14. Aggeletopoulou I, Konstantakis C, Assimakopoulos S, Triantos C. The role of the gut microbiota in the treatment of inflammatory bowel diseases. *Microb Pathog*. 2019;137:103774.
15. Ordás I, Eckmann L, Talamini M, Baumgart D. C., & Sandborn WJ. Ulcerative colitis. *Lancet*. 2012;380(9853):1606–1619.
16. Figueroa C. Epidemiología de la enfermedad inflamatoria intestinal. *Rev Médica Clínica Las Condes*. 2019;30(4):257–61.
17. Loftus E, Sandborn W. Epidemiology of inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am*. 2002;31:1–20.
18. Baumgart D, Sandborn WJ. Inflammatory bowel disease: clinical aspects and established and evolving therapies. *Lancet*. 2007;369(9573):1641–1657.
19. Reinisch S, Schweiger K, Pablik E, Collet-Fenetrier B, Peyrin-Biroulet L, Alfaro I, et al. An index with improved diagnostic accuracy for the diagnosis of Crohn's disease derived from the Lennard-Jones criteria. *Aliment Pharmacol Ther* [Internet]. 2016 Sep 1 [cited 2022 Jan 14];44(6):601–11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27466047/>
20. Chen E, Chuang L shiang, Giri M, Villaverde N, Hsu N yun, Sabic K, et al. Inflamed Ulcerative Colitis Regions Associated With MRGPRX2-Mediated Mast Cell Degranulation and Cell Activation Modules, Defining a New Therapeutic Target. *Gastroenterology* [Internet]. 2021 Apr 1 [cited 2022 Jan 14];160(5):1709–24. Available from: <http://www.gastrojournal.org/article/S001650852100024X/fulltext>
21. Jess T, Gomborg M, Munkholm P, Sørensen T. Overall and cause-specific mortality in ulcerative colitis: meta-analysis of population-based inception cohort studies. *Am J Gastroenterol*. 2007;102:609–17.
22. Adams SM, Bornemann PH. Ulcerative Colitis. *Am Fam Physician* [Internet]. 2013 May 15 [cited 2022 Jan 14];87(10):699–705. Available from: www.aafp.org/afp.
23. Ballester Ferré M, Boscá-Watts M, Mínguez Pérez M. Enfermedad de Crohn. *Med Clin (Barc)*. 2018;151(1):26–33.
24. Torres J, Mehandru S, Colombel JF, Peyrin-Biroulet L. Crohn's disease. *Lancet* [Internet]. 2017 Apr 29 [cited 2022 Jan 17];389(10080):1741–55. Available from: <http://www.thelancet.com/article/S0140673616317111/fulltext>
25. Silverberg M, Satsangi J, Ahmad T, Arnott I, Bernstein C, Brant S, et al. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol*. 2005;19(A):5–36.
26. Gomollón F, Dignass A, Annese V, Tilg H, VanAssche G, Lindsay J, et al. 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 1: Diagnosis and Medical Management. *J Crohn's Colitis*. 2017;11:3–25.

27. Eglinton T, Barclay M, Geary R, Frizelle F. The spectrum of perianal Crohn's disease in a population-based cohort. *Dis Colon Rectum*. 2012;55:773–7.
28. Lennard-Jones J. Classification of inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol*. 1989;10:2–6.
29. Veauthier B, Hornecker JR. Crohn's Disease: Diagnosis and Management. *Am Fam Physician* [Internet]. 2018 Dec 1 [cited 2022 Jan 17];98(11):661–9. Available from: www.aafp.org/afp
30. Feuerstein JD, Cheifetz AS. Crohn Disease: Epidemiology, Diagnosis, and Management. *Mayo Clin Proc* [Internet]. 2017 Jul 1 [cited 2022 Jan 17];92(7):1088–103. Available from: <http://www.mayoclinicproceedings.org/article/S0025619617303130/fulltext>
31. Lovell R, Ford A. Global prevalence of and risk factors for irritable bowel syndrome: A meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012;10:712–21.
32. Barbara G, Feinle-Bisset C, Ghoshal U, Quigley E, Santos J, Vanner S, et al. The intestinal microenvironment and functional gastrointestinal disorders. *Gastroenterology*. 2016;150:1305–1318.
33. Kerckhofs A, Samsom M, van der Rest M, de Vogel J, Knol J, Ben-Amor K, et al. Lower Bifidobacteria counts in both duodenal mucosa-associated and fecal microbiota in irritable bowel syndrome patients. *World J Gastroenterol*. 2009;15:2887–92.
34. Tana C, Umesaki Y, Imaoka A, Handa T, Kanazawa M, Fukudo S. Altered profiles of intestinal microbiota and organic acids may be the origin of symptoms in irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil*. 2010;22:512–9.
35. Fjeldheim Dale H, Hellgren Rasmussen S, Ömer Asiller Ö, Lied GA. Probiotics in Irritable Bowel Syndrome: An Up-to-Date Systematic Review. *Nutrients*. 2019;11:2048.
36. Lacy BE, Mearin F, Chang L, Chey WD, Lembo AJ, Simren M, et al. Bowel Disorders. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1393–1407.
37. Lewis SJ, Heaton KW. Stool Form Scale as a Useful Guide to Intestinal Transit Time. *Scand J Gastroenterol*. 1997;32(9):920–924.
38. Lacy B, Patel N. Rome Criteria and a Diagnostic Approach to Irritable Bowel Syndrome. *J Clin Med*. 2017;6(11):99.
39. Hill C, Guarner F, Reid G, Gibson G, Merenstein D, Pot B, et al. Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014;11(8):506–14.
40. World Gastroenterology Organisation. Probióticos y prebióticos. Guías Mundiales la WGO. 2017;
41. Islam S. Clinical Uses of Probiotics. *Med*. 2016;95(5):e2658.
42. Astó E, Méndez I, Audivert S, Farran-Codina A, Espadaler J. The Efficacy of Probiotics, Prebiotic Inulin-Type Fructans, and Synbiotics in Human Ulcerative Colitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 2019;11(293):1–16.
43. Ganji-Arjenaki M, Rafieian-Kopaei M. Probiotics are a good choice in remission of inflammatory bowel diseases: A meta analysis and systematic review. *J Cell Physiol*. 2018 Mar;233(3):2091–103.
44. Mallon P, McKay D, Kirk S, Gardiner K. Probiotics for induction of remission in ulcerative colitis. Gardiner K, editor. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007 Oct;(4).
45. Sood A, Midha V, Makharia GK, Ahuja V, Singal D, Goswami P, et al. The Probiotic Preparation, VSL#3 Induces Remission in Patients With Mild-to-Moderately Active Ulcerative Colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009 Nov;7(11):1202-1209.e1.
46. Miele E, Pascarella F, Giannetti E, Quaglietta L, Baldassano RN, Staiano A. Effect of a probiotic preparation (VSL#3) on

- induction and maintenance of remission in children with ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol*. 2009 Feb;104(2):437–43.
47. Kato K, Mizuno S, Umesaki Y, Ishii Y, Sugitani M, Imaoka A, et al. Randomized placebo-controlled trial assessing the effect of bifidobacteria-fermented milk on active ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004 Nov;20(10):1133–41.
48. Butterworth AD, Thomas AG, Akobeng AK. Probiotics for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008 Jul;(3).
49. Abraham B, Quigley EMM. Antibiotics and probiotics in inflammatory bowel disease: when to use them? *Frontline Gastroenterol*. 2020 Jan;11(1):62–9.
50. KRUIS W, SCHUTZ E, FRIC P, FIXA B, JUDMAIER G, STOLTE M. Double-blind comparison of an oral *Escherichia coli* preparation and mesalazine in maintaining remission of ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 1997 Oct;11(5):853–8.
51. Rembacken BJ, Snelling AM, Hawkey PM, Chalmers DM, Axon ATR. Non-pathogenic *Escherichia coli* versus mesalazine for the treatment of ulcerative colitis: A randomised trial. *Lancet*. 1999 Aug;354(9179):635–9.
52. Kruis W, Frič P, Pokrotnieks J, Lukáš M, Fixa B, Kaščák 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.
53. Huynh HQ, deBruyn J, Guari L, Diaz H, Li M, Girgis S, et al. Probiotic preparation VSL#3 induces remission in children with mild to moderate acute ulcerative colitis: A pilot study. *Inflamm Bowel Dis*. 2009 May;15(5):760–8.
54. Iheozor-Ejiofor Z, Kaur L, Gordon M, Baines PA, Sinopoulou V, Akobeng AK. Probiotics for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020 May;2020(3).
55. Fedorak RN, Feagan BG, Hotte N, Leddin D, Dieleman LA, Petrunia DM, et al. The probiotic vsl#3 has anti-inflammatory effects and could reduce endoscopic recurrence after surgery for crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015 May;13(5):928-935.e2.
56. Limketkai BN, Akobeng AK, Gordon M, Adepoju AA. Probiotics for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020 Jul;2020(7).
57. Rolfe VE, Fortun PJ, Hawkey CJ, Bath-Hextall F. Probiotics for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006 Oct;(4).
58. Didari T, Mozaffari S, Nikfar S, Abdollahi M. Effectiveness of probiotics in irritable bowel syndrome: Updated systematic review with meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2015;21(10):3072–84.

