



FUNDACIÓN H. A.
BARCELÓ
FACULTAD DE MEDICINA



TRABAJO FINAL DE INVESTIGACIÓN

CARRERA: LICENCIATURA EN NUTRICIÓN

DIRECTOR/A DE LA CARRERA:

Dra. Norma Isabel Guezikaraian

NOMBRE Y APELLIDO DEL AUTOR / LOS AUTORES:

Ailen Sofía Novoa, Imanol Gorri

TÍTULO DEL TRABAJO:

"Abordaje bibliográfico sobre el uso de probióticos en la terapéutica del síndrome de intestino irritable"

SEDE:

Buenos Aires

DIRECTOR/A DE TIF:

Lic. Patricia Gómez Echarren

ASESOR/ES:

Lic. Cristina Venini

AÑO DE REALIZACIÓN:

2020


Lic. Gómez Echarren
Nutricionista
M.N. 6771

Sede Buenos Aires
Av. Las Heras 1907
Tel./Fax: (011) 4800 0200
☎ (011) 1565193479

Sede La Rioja
Benjamin Matienzo 3177
Tel./Fax: (0380) 4422090 / 4438698
☎ (0380) 154811437

Sede Santo Tomé
Centeno 710
Tel./Fax: (03756) 421622
☎ (03756) 15401364

Índice

Resumen	3
1 Introducción	6
2 Marco teórico	6
2.1 Síndrome de intestino irritable.....	6
2.1.1 Criterios de diagnóstico basados en síntomas.....	7
2.1.2 Historia clínica.....	8
2.1.3 Examen físico.....	10
2.1.4 Laboratorio.....	10
2.1.5 Estudios complementarios.....	11
2.2 Papel de la alimentación en el SII.....	12
2.3 Composición de la microbiota intestinal.....	15
2.3.1 Papel de la microbiota gastrointestinal y el sistema inmunitario en el síndrome del intestino irritable.....	16
2.4 Probióticos.....	18
2.4.1 Mecanismo de acción de los probióticos.....	18
2.4.2 Principales probióticos utilizados en terapéutica humana.....	25
2.5 El eje intestino-cerebro.....	25
3 Objetivos	28
4 Metodología y fuentes de información	28
5 Resultados	29
6 Estudios seleccionados	30
6.1 Interpretación gráfica de estudios seleccionados.....	35
8 Discusión	36
9 Conclusión	39
10 Referencias	41
Anexos	47
Anexo I Tablas con datos principales de los estudios seleccionados.....	48
Anexo II Principales proveedores de probióticos en Argentina.....	53

Anexo III Tabla con alimentos naturales y comerciales con probióticos en Argentina.....	54
Anexo IV Idea de preparaciones con la inclusión de probióticos.....	58
Anexo V Diccionario de terminos.....	60

“Abordaje Bibliográfico sobre el uso de probióticos en la terapéutica del síndrome de intestino irritable”

Resumen:

Introducción: “Toda enfermedad comienza en el intestino”. El padre de la medicina, Hipócrates, lo dijo hace más de 3000 años, pero recién hace unos pocos años la medicina empezó a entender lo que realmente había querido decir.

En el pasado cercano definían a las enfermedades por sus síntomas y localizaciones específicas, por ejemplo: si se sufría de dermatitis era un problema netamente dermatológico; si sufrías de migrañas era un problema neurológico. Hoy en día, el cuerpo humano se está abordando de una forma más holística e integral. Cualquier síntoma presente puede ser causado por un desequilibrio generado en cualquier otra parte del organismo; todo está conectado y gran parte de esa conexión converge en el intestino. Un claro ejemplo de lo que hablamos es el síndrome del intestino irritable, una patología idiopática, de etiología desconocida, la cual se la asocia a distintas manifestaciones psicosociales del individuo y que estas se ven reflejadas en una funcionalidad anormal del intestino. Si bien esta patología debe abordarse de forma integral y multidisciplinaria, es de gran importancia el mantenimiento de una salud intestinal óptima para minimizar la sintomatología.

Por lo tanto realizaremos una revisión bibliográfica acerca de los beneficios del consumo de probióticos en forma terapéutica para el tratamiento de síntomas vinculados al síndrome de intestino irritable.

Objetivos: Realizar una revisión bibliográfica sobre el uso terapéutico de probióticos para atenuar los procesos fisiológicos en el síndrome de intestino irritable.

Metodología: Se recopilaron artículos científicos principalmente de PubMed, NCBI y Nature.

Resultados: De las 701 referencias recuperadas, se escogieron seis estudios que cumplían tanto con los criterios de inclusión como de exclusión: cinco ensayos clínicos aleatorios.

Conclusión: Mediante la evidencia recolectada en este trabajo se puede confirmar una respuesta positiva del consumo de probióticos en el tratamiento del síndrome de intestino irritable, con reducción de la sintomatología global. A pesar de la eficacia demostrada, aún no es posible definir un tratamiento estandarizado con uso de cepas con acciones específicas sobre la patología, combinaciones de estas y dosis a administrar brindándole total seguridad al paciente, imponiendo así una necesidad de realizar más ensayos clínicos.

Palabras clave: Síndrome intestino irritable, probióticos, síntomas, tratamiento

Resumo:

Introdução: "Todas as doenças começam no intestino." O pai da medicina, Hipócrates, disse isso há mais de 3.000 anos, mas foi apenas alguns anos atrás que a medicina começou a entender o que ele realmente queria dizer.

Antigamente, as doenças eram definidas pelos seus sintomas e localizações específicas, por exemplo: se sofriam de dermatite, era um problema puramente dermatológico; se você sofria de enxaqueca, era um problema neurológico. Hoje, o corpo humano está sendo abordado de uma forma mais holística e abrangente. Quaisquer sintomas presentes podem ser causados por um desequilíbrio gerado em qualquer outra parte do corpo; tudo está conectado e grande parte dessa conexão converge no intestino. Um exemplo claro do que estamos falando é a síndrome do intestino irritável, uma patologia idiopática de etiologia desconhecida, que está associada a diferentes manifestações psicossociais do indivíduo e que se refletem em uma funcionalidade anormal do intestino. Embora essa patologia deva ser abordada de forma abrangente e multidisciplinar, manter uma ótima saúde intestinal é de grande importância para minimizar os sintomas.

Portanto, faremos uma revisão bibliográfica sobre os benefícios do consumo de probióticos de forma terapêutica para o tratamento dos sintomas relacionados à síndrome do intestino irritável.

Objetivos: Realizar uma revisão bibliográfica sobre o uso terapêutico de probióticos para atenuar os processos fisiológicos na síndrome do intestino irritável.

Metodologia: Os artigos científicos foram coletados principalmente no PubMed, NCBI e Nature.

Resultados: Das 701 referências recuperadas, seis estudos que atenderam a todos os critérios de inclusão foram escolhidos: cinco ensaios clínicos randomizados e uma revisão sistêmica

Conclusão: Pelas evidências coletadas neste estudo, pode-se comprovar uma resposta positiva ao consumo de probióticos no tratamento da síndrome do intestino irritável, com redução dos sintomas globais. Apesar da eficácia demonstrada, ainda não é possível definir um tratamento padronizado com a utilização de cepas com ações específicas na patologia, combinações destas e doses a serem administradas proporcionando total segurança ao paciente, impondo-se a necessidade de mais ensaios clínicos.

Palavras-chave: síndrome do intestino irritável, probióticos, sintomas, tratamento

Summary:

Introduction: "All disease begins in the intestine." The father of medicine, Hippocrates, said it more than 3,000 years ago, but it was only a few years ago that medicine began to understand what he really meant.

In the near past, diseases were defined by their symptoms and specific locations, for example: if they suffered from dermatitis, it was a purely dermatological problem; if you suffered from migraines it was a neurological problem. Today, the human body is being approached in a more holistic and comprehensive way. Any symptoms present can be caused by an imbalance generated in any other part of the body; everything is connected and much of that connection converges in the gut. A clear example of what we are talking about is irritable bowel syndrome, an idiopathic pathology of unknown etiology, which is associated with different psychosocial manifestations of the individual and that these are reflected in an abnormal functionality of the intestine. Although this pathology must be approached in a comprehensive and multidisciplinary way, maintaining optimal intestinal health is of great importance in order to minimize symptoms.

Therefore, we will carry out a bibliographic review about the benefits of the consumption of probiotics in a therapeutic way for the treatment of symptoms related to irritable bowel syndrome.

Objectives: To carry out a bibliographic review on the therapeutic use of probiotics to attenuate the physiological processes in irritable bowel syndrome.

Methodology: Scientific articles were collected mainly from PubMed, NCBI and Nature.

Results: Of the 701 references retrieved, six studies that met all the inclusion criteria were chosen: five randomized clinical trials and one systemic review

Conclusion: Through the evidence collected in this study, a positive response to the consumption of probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome can be confirmed, with a reduction in global symptoms. Despite the demonstrated efficacy, it is not yet possible to define a standardized treatment with the use of strains with specific actions on the pathology, combinations of these and doses to be administered providing total safety to the patient, thus imposing a need for more clinical trials.

Keywords: Irritable bowel syndrome (IBS), Probiotics, symptoms, treatment

1.Introducción

En la actualidad los probióticos, prebióticos y simbióticos están captando la atención de la comunidad científica en general, específicamente en campos como la farmacéutica, cuidado de la salud e industria alimentaria. Este interés surge ya que en los últimos veinte a quince años los informes científicos vienen evidenciando que estos alimentos funcionales tienen un gran potencial para la prevención y el tratamiento de diversas alteraciones del tubo digestivo, asociando a los probióticos con el desarrollo de una mejor digestión, control de la glucemia, efectos antihipertensivos, antiinflamatorios como también induciendo una actividad antioxidante y anti alérgica en el organismo.

Es numerosa la evidencia de alta calidad existente sobre estos microorganismos y su acción terapéutica sobre diversas patologías gastrointestinales, como para el tratamiento de la gastritis y sus efectos sobre la bacteria *Helicobacter pylori*, para la colitis ulcerosa, diarrea asociada a *Clostridium difficile*, diarrea infecciosa aguda y diarrea asociada a antibióticos, encefalopatía hepática y así también como para la inhibición de síntomas relacionados directamente al síndrome de intestino irritable como la distensión abdominal, diarrea y estreñimiento.

2.Marco teórico

2.1 Síndrome de intestino irritable (SII):

El SII se caracteriza por la presencia de dolor o molestia abdominal asociado a cambios en la frecuencia y consistencia de las heces, donde el paciente no presenta ninguna alteración estructural o bioquímica que justifique la naturaleza de los síntomas. Debido a que la sintomatología es compartida por un gran número de alteraciones funcionales orgánicas, surge una gran dificultad para establecer una estandarización en qué combinación de síntomas o que síntomas en particular dictan un mayor valor predictivo positivo, sensibilidad y especificidad, y es por ello que a lo

largo del tiempo se han propuesto numerosos criterios basados en la presencia de síntomas que permita establecer un correcto diagnóstico¹.

2.1.1 Criterios de diagnóstico basado en síntomas:

En la actualidad los criterios de Roma son los más utilizados por los diferentes profesionales, los cuales surgieron como producto del intercambio de conocimientos entre comités de expertos que se reúnen periódicamente en Italia. En el año 1992 surgen los criterios de Roma I, 1999 los criterios de Roma II, 2006 los criterios de Roma III y finalmente los criterios de Roma IV en 2016. Esta última clasificación de Roma IV se basa en ocho categorías: trastornos gastroduodenales, trastornos esofágicos, trastornos intestinales, trastornos del esfínter de Oddi y de la vesícula biliar; dolor gastrointestinal de los trastornos mediados centralmente, trastornos anorrectales; trastornos funcionales gastrointestinales de la infancia, y trastornos funcionales gastrointestinales de la adolescencia. Esta última y nueva clasificación de los criterios diagnósticos de Roma IV es el resultado del esfuerzo de 120 investigadores que han trabajado en ellos durante 10 años. Por motivos de interés práctico nos referiremos a la categoría de trastornos funcionales intestinales y, dentro de este, a la subcategoría de síndrome de intestino irritable.

De acuerdo a estos criterios, el SII se diagnostica por la presencia de dolor abdominal recidivante que debe de estar presente al menos un día a la semana y con dos o más de las siguientes características: asociado a la defecación, cambio en la frecuencia de las deposiciones y relacionado con un cambio de consistencia en las deposiciones.

Estos criterios en base a lo temporal deben cumplirse durante los últimos 3 meses y los síntomas haber comenzado un mínimo de 6 meses antes del diagnóstico. Roma IV aconseja establecer los subtipos del SII de acuerdo con la consistencia de las deposiciones evaluada según la escala de Bristol, si más del 25 % de las deposiciones corresponden a los tipos 1 o 2, se considera que el paciente tiene síndrome de intestino irritable con estreñimiento (SII-E), cuando más del 25 % de las deposiciones son del tipo 6 o 7, se clasifica en síndrome de intestino irritable con diarrea (SII-D), si se manifiesta más del 25 % de ambas (tanto 1 o 2 como 6 o 7), se establece el diagnóstico de SII con hábito deposicional mixto, y cuando hay menos del 25 % de ambas se habla de SII no clasificable. Un punto importante en el diagnóstico es que para clasificar al paciente en el subtipo perteneciente deben contarse los días en que las deposiciones no posean una consistencia normal así como también debe realizarse cuando el paciente no esté ingiriendo fármacos que modifiquen tanto la actividad intestinal como la consistencia de las heces (antidiarreicos o laxantes).²

Tipo 1		Heces en forma de bolas duras y separadas que pasan con dificultad
Tipo 2		Heces en forma de salchicha compuesta por fragmentos
Tipo 3		Heces con forma de salchicha con grietas en la superficie
Tipo 4		Heces como una salchicha o serpiente, lisa y suave
Tipo 5		Bolas blandas con los bordes definidos, que son defecados fácilmente
Tipo 6		Trozos blandos y esponjosos, con bordes irregulares y consistencia pastosa

Escala de Bristol, Fuente: Appeli (Asociación de pacientes pediátricos con enfermedad inflamatoria intestinal)

2.1.2 Historia Clínica:

Este es un punto primordial en el diagnóstico del SII. Ocurre que a veces cuando los síntomas alarma no se manifiestan, la historia clínica permite desarrollar un diagnóstico afirmativo de SII sin necesidad de realizar exámenes complementarios. Así como la historia clínica presenta grandes ventajas sobre el diagnóstico de esta patología, también tiene un gran contrapunto que suele ser común a la hora de realizar

la consulta por un diagnóstico y este es el tiempo que el médico clínico dispone para llevar a cabo el interrogatorio, el cual por lo general suele ser acotado.

La historia clínica se basa en:

- Edad de la persona: Factor primordial. A partir de los 50 aumenta considerablemente la probabilidad de que un paciente presente síntomas compatibles a SII con alguna dolencia orgánica. Esto justifica la necesidad de realizar exámenes complementarios en este subgrupo para descartar la presencia de una enfermedad potencialmente grave como es el cáncer de colon.
- Género sexual: Existen más probabilidades de que el SII esté presente en pacientes de sexo femenino que masculinos.
- Antecedentes familiares: La presencia de enfermedad celíaca, cáncer de colon o enfermedad inflamatoria intestinal dentro del grupo familiar obliga al personal médico a tener en cuenta estas patologías para un diagnóstico diferencial, siendo estos antecedentes datos alarma a tener en consideración.
- Síntomas característicos de SII: normalmente los pacientes con SII sufren dolor y malestar abdominal así como también modificaciones en el patrón evacuatorio. La localización más frecuente de este malestar abdominal descrita por los pacientes es la parte inferior o baja del abdomen, siendo extraño o poco probable una distribución difusa del mismo. Con respecto a las alteraciones en el ritmo intestinal como en la forma y consistencia de las heces en los pacientes en donde predomina un SII-D refieren deposiciones blandas, semilíquidas o acuosas y de 3 a 6 evacuaciones diarias. Generalmente la manifestación de la urgencia evacuatoria aparece en el momento de despertarse, después de una ingesta o en una situación de estrés, momentos en donde el colon aumenta su actividad motora. Los pacientes predominantes en SII-E, presentan al momento de la defecación, la realización de un esfuerzo excesivo para expulsar las heces, con sensación de evacuación incompleta y frustración por esto; sumado a la aparición de los síntomas más frecuentes en este subgrupo como la

hinchazón, flatulencia o distensión abdominal. En la categoría de SII-M los pacientes refieren un patrón evacuatorio alternante, con fases en donde predomina el estreñimiento y períodos en los que la diarrea se hace presente. Tanto el subgrupo de diarrea como el de estreñimiento, pueden modificarse a lo largo del tiempo, llevando al paciente a padecer un patrón evacuatorio alternante³.

- *Síntomas de alarma:* Los síntomas de alarma por lo general incluyen la pérdida de peso no explicable por otra causa, fiebre y la presencia de sangre en las heces, siendo claves en la interpelación de la anamnesis para detectar o descartar cualquier otra enfermedad que pueda presentar el paciente. Debe considerarse también que en un paciente con SII previo puede surgir una patología orgánica, es por eso que el medico clínico debe estar alerta por cualquier modificación en la naturaleza de los síntomas y más aún si existiesen antecedentes familiares.

2.1.3 Examen físico:

Como la anamnesis, el examen físico realizado por el medico clínico proporciona datos para la diferenciación diagnóstica, lesiones cutáneas y eritema nodoso, linfadenopatía, bocio o signos de artritis entre otras patologías discriminatorias.

Hay que aclarar que aunque el examen clínico sea particularmente muy subjetivo para diagnosticar SII, no se debe subestimar el efecto positivo que induce en el paciente que el médico coloque sus manos sobre su abdomen.

2.1.4 Laboratorio:

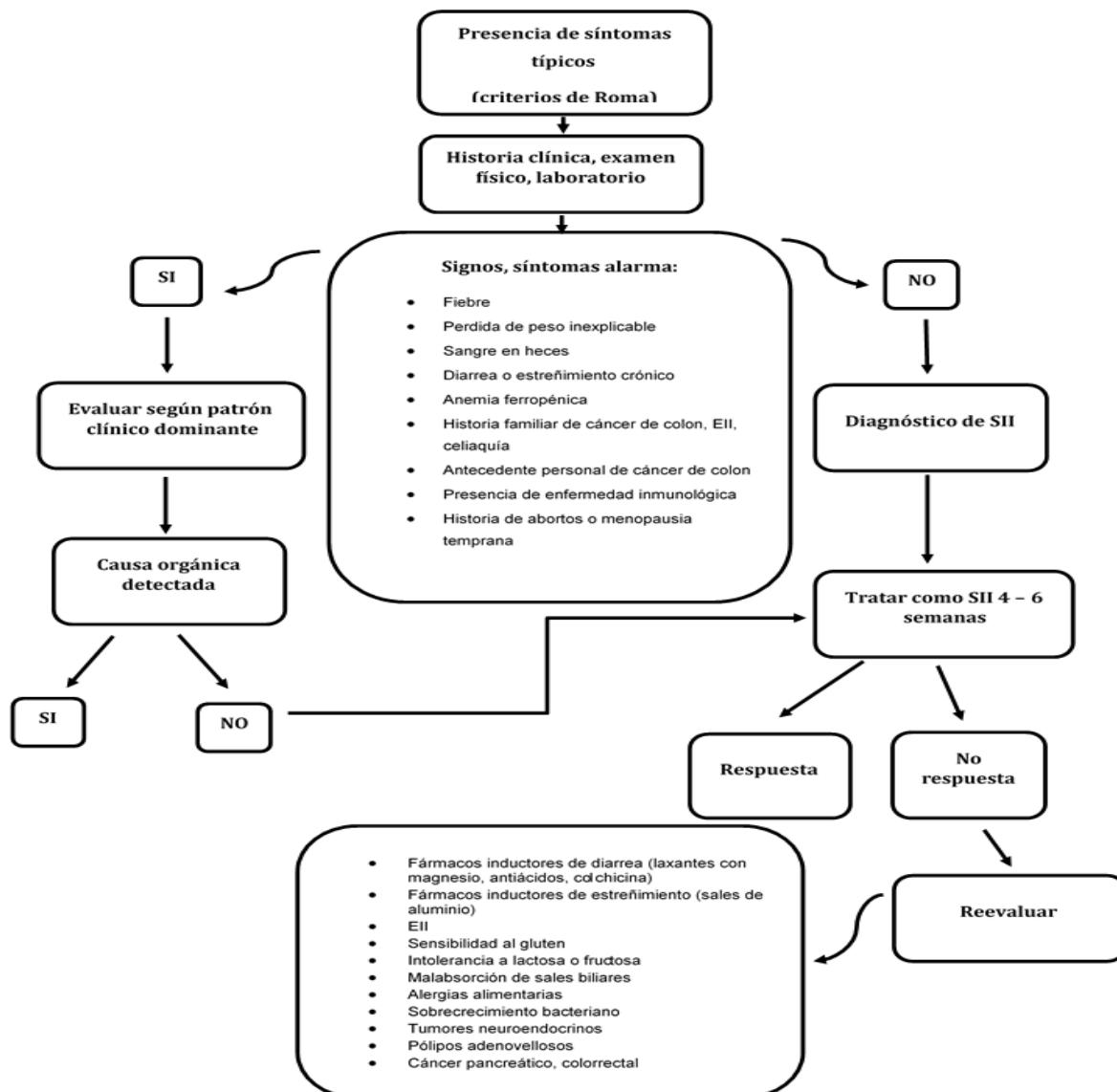
El protocolo clínico rutinario para un paciente que consulta por síntomas gastrointestinales en un medio especializado consta de la petición de un hemograma y una bioquímica elemental, que incluye velocidad de sedimentación globular y proteína C reactiva como también un sedimento urinario. Mediante la serología es posible descartar otra causa orgánica que muchas veces es indistinguible con el SII, la enfermedad celíaca, esta indistinción se debe a la similitud en la sintomatología que

suele cursar con dolor abdominal, hinchazón, diarrea, estreñimiento y un patrón alternante en el ritmo de evacuación. Muchos pacientes diagnosticados inicialmente y con síntomas similares al SII, posteriormente fueron re-diagnosticados con enfermedad celíaca.

2.1.5 Estudios complementarios:

Colonoscopia: este examen clínico permite hallar diferentes lesiones (pólipos, divertículos, hemorroides etc.) Lo que a largo plazo puede tener relevancia en la salud del paciente^{4 5}.

Test respiratorios de malabsorción de carbohidratos: el 75% de los pacientes con SII presentan bloating o hinchazón, siendo uno de los síntomas más frecuentes. Es probable que lo que generaría el bloating, es un aumento de la producción de gas causada por un sobrecrecimiento de bacterias en el intestino delgado, o bien a la existencia de una mal digestión de azúcares o una coexistencia entre estas dos causas⁶. Respecto al primer punto, una revisión sistemática y un meta análisis de 12 series de casos y de estudios caso-control informaron que la prevalencia de SBI observada en un total de 2.000 pacientes que reunían criterios de SII, oscilaba entre el 4-64%, según el test empleado⁷. La amplitud entre las variables, con resultados concordantes entre otros estudios similares, hizo que el American College of Gastroenterology declare que no existe suficiente evidencia científica para realizar el test del aliento de forma rutinaria en estos pacientes para corroborar el SBI. En cambio la maldigestión de lactosa y de fructosa es un hecho frecuente entre las personas diagnosticadas con SII (66% en mal digestión de lactosa y 33% en fructosa)^{8 9} donde está comprobado que los pacientes que se adhieren a una dieta restrictiva de estos azúcares, obtienen una mejoría significativa en la sintomatología al año de seguimiento; cabe aclarar que esta dieta también es efectiva en pacientes en donde el test respiratorio no induce resultados positivos en la mal digestión de carbohidratos, demostrando una mejoría en los síntomas¹⁰.



Algoritmo de diagnóstico. Fuente: elaboración propia

2.2 Papel de la alimentación en el SII:

En la actualidad contamos con suficiente evidencia científica para afirmar que algunos componentes dietarios influyen directamente sobre la sintomatología en SII. Los pacientes que refieren empeoramiento sobre los síntomas post ingesta superan el 60%, identificando ciertos alimentos como los causales, específicamente productos altos en fructosa, lactosa, derivados del trigo y cafeína. Aunque cabe destacar que la presencia de alergias alimentarias en los pacientes que sufren SII es muy baja^{11 12 13}.

Para comprender mejor debemos definir dos apartados: alergia alimentaria e intolerancia alimentaria:

Alergia alimentaria

- Reacción fisiológica adversa mediada inmunológicamente, que se manifiesta tras la ingestión o exposición a un alimento específico en un huésped susceptible. Generalmente las que más se han caracterizado son las que se pueden medir por Inmunoglobulina E como: alergia al maní, mariscos, huevo, proteína de la leche de vaca.

Intolerancia alimentaria

- A diferencia de las alergias alimentarias, las intolerancias no son mediadas inmunológicamente, por lo general son causadas por diferentes factores: componentes farmacológicos contenidos en alimentos como la histamina, sulfitos y cafeína, deficiencias enzimáticas en el organismo del huésped (déficit de lactasa), alteraciones metabólicas (galactosemia e intolerancia al alcohol) o por causas idiopáticas. Las intolerancias más comunes presentes en pacientes diagnosticados con SII son la sensibilidad al gluten y malabsorción de lactosa y fructuosa.

La sensibilidad al gluten (SG) presenta una gran variedad de factores clínicos e inmunopatológicos que en los últimos años fueron descritos; diarrea sensible al gluten, pacientes con una serología positiva reiterada (alta concentración de anticuerpos antitransglutaminasa) con cambios inmunopatológicos sutiles (linfocitosis intraepitelial, depósitos subepiteliales de IgA y cambios en el borde de las microvellosidades) pero aun así presentan ausencia de enteropatía. La SG también incluye a los pacientes que presentan serología negativa pero tras una prueba de exposición al gluten, se manifiesta enteritis linfocítica.

Para asegurar un diagnóstico correcto de SG se debe tener en cuenta tanto la identificación de depósitos subepiteliales de IgA o de anticuerpos antigliadina en el jugo duodenal del paciente, una respuesta positiva clínica y morfológica a la exclusión de las prolaminas tóxicas de la dieta y en ciertos casos realizar una prueba de exposición al gluten para comprobar si hay reaparición de lesiones¹⁴.

La malabsorción de los carbohidratos es factor estimulante de síntomas en los pacientes con síndrome de intestino irritable. La lactosa es un disacárido que es

hidrolizado en el borde en cepillo del enterocito liberando sus dos constituyentes: glucosa y galactosa. El déficit de lactasa conlleva que la lactosa sea presentada a la flora del colon donde es fermentada, dando lugar a la producción de ácidos grasos de cadena corta, hidrógeno, anhídrido carbónico y gas metano.

Las personas con SII perciben con mayor intensidad las alteraciones producidas por un déficit de lactasa, esto se debe a las anormalidades intestinales subyacentes que ya presentan por sufrir de dicha patología¹⁵. Es por eso que entre el 40-85% de los pacientes con SII que coexisten con intolerancia a lactosa, experimenten una mejoría significativa de su sintomatología tras una dieta con restricción de lactosa.

Con respecto a la malabsorción de fructosa, carbohidrato que se encuentra en grandes concentraciones en miel, frutas y azúcar de mesa como también en el jarabe de maíz de alta fructosa (principal ingrediente empleado como edulcorante en la industria alimentaria occidental); nuestro organismo carece de enzimas específicas para su hidrólisis por lo que su absorción va ligada a los transportadores GLUT 5 y GLUT 2 correspondientes a la glucosa; si se excede la carga de este carbohidrato, se genera un gradiente osmótico que puede ser factor causal de diarrea con abundante gas. Al igual que la malabsorción de lactosa, la malabsorción de fructosa eleva la intensidad de los síntomas en pacientes que cursan con SII.

Podemos afirmar que una dieta restrictiva en alimentos ricos en fructosa, mejora tanto la sintomatología (principalmente diarrea y meteorismo) como el estado de ánimo de los pacientes^{16 17}.

Las mismas consideraciones relativas a la lactosa y fructosa deberían hacerse con otros azúcares ingeridos en exceso, como el sorbitol o el manitol.

2.3 Composición de la microbiota intestinal:

Gracias al avance de técnicas científicas en el campo de la microbiota, en la actualidad contamos con evidencia más precisa, la cual concluye que el volumen de microorganismos en el colon es de unas 10^{11} por gramo¹⁷; siendo así que el colon tiene un peso húmedo promedio de 400g, se calcula que en un hombre de referencia (20 a 30 años, 70 kg y 170cm de altura) hay una cantidad en torno a $3,8 \times 10^{13}$ (38 billones) de bacterias en el colon^{18 19}, y la cual no parece modificar de forma significativa sus concentraciones a lo largo del tiempo de vida del humano²⁰. También se estima que el peso total de estos microorganismos que residen en el colon es de unos 200g, es decir la mitad del peso del propio órgano²¹, el cual representa un 0,3% del peso corporal total, muy inferior al 1-3% que se estimaba tiempo atrás.

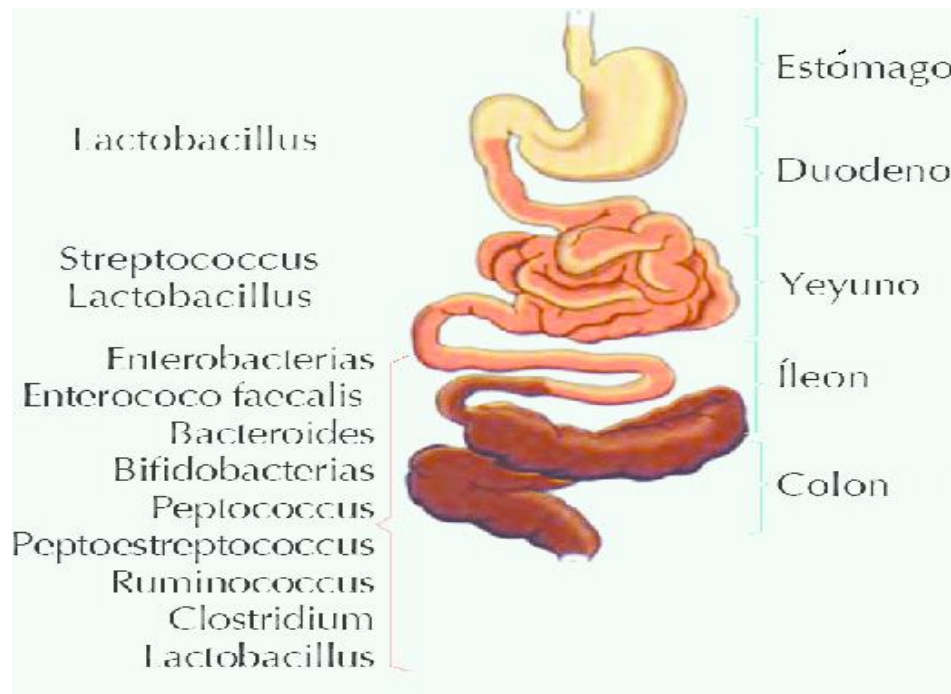
El microbioma intestinal presenta una gran amplitud y diversidad, con más de 1.000 especies de microorganismos diferentes²², siendo los anaerobios los que más abundan²³. Si bien se mencionó anteriormente que la cantidad no parece modificarse al correr los años de vida, la diversidad de especies si es un parámetro que puede ir alterándose tanto con el tiempo, como con distintos factores ambientales y cambios en el estilo de vida, presentando una microbiota con un funcionamiento deficiente y disbiótico²⁴.

Existen dos filotipos predominantes en el microbioma humano, las bacterias Firmicutes y Bacteroidetes (para estas últimas se estima un 90% del total de la microbiota intestinal); y aparecen en menor porcentaje Actinobacterias.

Entre las Firmicutes las que más se destacan son las del género *Lactobacillus* y *Clostridium*; con respecto a las Bacteroidetes se incluyen microorganismos pertenecientes al género *Bacteroides* y *Prevotella* y por último el género predominante al filotipo de Actinobacteria en el intestino humano es el *Bifidobacterium*²⁵.

En el año 2011 se definió los enterotipos de bacterias en sujetos adultos²⁶, agrupando a los componentes de la microbiota intestinal de acuerdo a estados de equilibrio. Cada uno de los enterotipos se diferencia por la variación en cada uno de los tres géneros bacterianos predominantes: *Bacteroides* (enterotipo tipo 1), *Prevotella* (enterotipo tipo

2) y *Ruminococcus* (enterotipo tipo 3); el enterotipo tipo 1 está asociado a una dieta rica en proteínas y grasa, el enterotipo 2 está relacionado al consumo de hidratos de carbono y el enterotipo 3 se estima que tiene relación con los patrones dietéticos de larga evolución²⁷.



Distribución de la microbiota en el tracto gastrointestinal. Fuente: Zamudio-Vázquez, VP, Ramírez-Mayans, JA, Toro-Monjaraz, EM, Cervantes-Bustamante, R, Zárate-Mondragón, F, Montijo-Barrios, E, Cadena-León, JF, & Cázares-Méndez, JM. (2017). Importancia de la microbiota gastrointestinal en pediatría. Acta pediátrica de México, 38(1), 49-62.

2.3.1 Papel de la microbiota gastrointestinal y el sistema inmunitario en el síndrome del intestino irritable:

Una serie de recientes evidencias sustentan la hipótesis de que una disbiosis en la microbiota intestinal juega un rol fundamental en la patogénesis del SII:

- Alteraciones en la conformación de la microflora en las heces: Mediante cultivos de materia fecal en pacientes con SII se comprobó que existe una disminución en la concentración de lactobacilos como de bifidobacterias y un aumento en la de coliformes, enterobacterias y bacteroides en comparación a controles

sanos; aunque hay que resaltar que todavía no existe referencia de si este fenómeno se desarrolla en forma primaria o secundaria en esta patología^{28 29}.

- Sobrecrecimiento bacteriano intestinal (SBI): Estudios controlados y aleatorizados evidencian que la ingestión de antibióticos en pacientes con SII disminuyen la sintomatología, además de normalizar los resultados en los exámenes o test del aliento^{30 31}.

Se estima que la causa del desarrollo de un sobrecrecimiento bacteriano intestinal en pacientes diagnosticados con SII se debe a un imperfecto en el aclaramiento de bacterias cuando existe enlentecimiento del tránsito intestinal relacionado con una disminución de la fase III del complejo motor migratorio interdigestivo³².

- SII postinfeccioso: Numerosas publicaciones científicas demostraron que una gastroenteritis infecciosa (GI) puede cursar con un desarrollo de SII. Alrededor de un 10% de los pacientes que sufren de una GI desarrollan y manifiestan síntomas compatibles con un SII, denominado síndrome de intestino irritable post infeccioso (SII-PI)^{33 34}. Las biopsias rectales e ileales realizadas en estos pacientes mostraron un aumento de linfocitos intraepiteliales como de células enteroendocrinas con niveles persistentes hasta 12 meses y con una elevada expresión de citocinas proinflamatorias (IL-1b)^{35 36 37}. Pese a la amplitud de evidencia que existe, resta comprobar si en el desarrollo de SII-PI está relacionado con una bajo grado de activación de mecanismos de inflamación o si es producto de una disbiosis intestinal³⁸.

Con respecto a la actividad inmunomediada en la patogénesis del SII, en las últimas décadas se presentaron evidencias que muestran modificaciones inflamatorias de la mucosa en los pacientes con dicha patología. Los linfocitos, mastocitos y citocinas juegan un rol fundamental en la fisiopatología y la mayoría de los estudios se han centrado en estos:

- **Linfocitos:** Se ha observado en la mucosa rectal de pacientes con SII-PI infiltraciones de linfocitos intraepiteliales, como también en ganglios del plexo mientérico en pacientes que cursan con SII-D³⁴; indicando así que esa mienteritis podría tener una estrecha relación con la hipersensibilidad intestinal desarrollada en el SII.
- **Mastocitos:** Existe escasa evidencia que muestra un aumento de triptasa y mastocitos en la mucosa del intestino proximal a las terminaciones nerviosas entéricas y que pueda sugerir que esto se relacione con desarrollo de hipersensibilidad en dicha población³⁹.
- **Inmunidad innata:** Pacientes con SII-D muestran un aumento de los niveles de IL-6, IL-1b y de factor de necrosis tumoral alfa (TNF-a) pero no de IL-10 y 12 en comparación a controles sanos como a pacientes con SII-E y SII-M⁴⁰.

2.4 Probióticos

Son microorganismos vivos que al administrarse en cantidades adecuadas, confieren un beneficio a la salud del huésped, mediante la formación de un componente mayor de la microflora intestinal, mejorando las propiedades de la microflora nativa.

2.4.1 Mecanismo de acción de los probióticos:

- **Actividad antimicrobiana:** Los probióticos previenen la colonización intestinal de microorganismos patógenos a través de una inhibición competitiva⁴¹. Los probióticos disminuyen el pH intestinal⁴² incrementan la producción de

metabolitos que inhiben el crecimiento de patógenos, entre los cuales destacan ácidos grasos libres, péptidos antibacterianos, ácido láctico, biosurfactantes y agentes oxidantes como el peróxido de hidrógeno⁴³. Los probióticos inhiben la invasión bacteriana y bloquean la adhesión y translocación de los patógenos al epitelio. Se ha demostrado que el precultivo o co-cultivo de células intestinales con probióticos, disminuye la adhesión e invasión de las células por *E. coli* aislada de pacientes con enfermedad colónica⁴⁴. Los probióticos liberan agentes protectores como enzimas y bacteriocinas. Las enzimas, por ejemplo, pueden modificar receptores a toxinas y, por tanto, bloquean vías de señalización alteraciones mediadas por estas toxinas. Mientras que, las bacteriocinas, inhiben el crecimiento de otras especies y cepas bacterianas⁴⁵. Estas bacteriocinas pueden ser de "espectro reducido" e inhibir sólo el crecimiento de otros lactobacilos o bacterias Gram positivas, o bien pueden ser de "espectro amplio" e inhibir el crecimiento de bacterias Gram positivas y Gram negativas, así como de levaduras y mohos⁴⁶.

- **Protección y/o incremento de la barrera muco-epitelial:** Las uniones estrechas entre las células de la mucosa son fundamentales para evitar la entrada de patógenos a la circulación. Son estructuras celulares dinámicas, sujetas a cambios estructurales que modifican su estado funcional^{47 48 49}. La modificación en la expresión y la redistribución de las uniones estrechas reduce la permeabilidad intestinal limitando la absorción de moléculas nocivas⁵⁰. Se ha observado en cultivos de células intestinales que el probiótico VSL#3, fue capaz de disminuir la permeabilidad a manitol y de mantener la diferencia de potencial eléctrico transepitelial. Además, la bacteria probiótica *L. brevis* tuvo un efecto similar en estudios realizados en intestino de rata. Se ha sugerido que estos efectos son a través de la fosforilación de proteínas de las uniones estrechas y/o acciones sobre proteínas del citoesqueleto como actina, evitando su re-arreglo o incrementándolo⁵¹.

Se ha comprobado que los patógenos son capaces de modificar las proteínas del citoesqueleto. Por ejemplo, se ha observado que la proteína de la unión estrecha presente en la ZO-1 se redistribuye en presencia de bacterias patógenas como *S. dublín*, en cultivos de células intestinales. El co-cultivo de las células en presencia del patógeno, *S. dublín*, y el probiótico VSL#3 evita la redistribución de ZO-1 y evita el incremento de la permeabilidad al manitol producida por el patógeno⁵². Se ha demostrado que los probióticos liberan vitamina K, nutrientes y factores de crecimiento, ayudando estos últimos a la homeostasis del epitelio intestinal⁵³.

Por otro lado, se sabe que los probióticos incrementan la producción de moco. Algunos probióticos disminuyen la secreción de cloro y agua inducida por *E. coli* enteroinvasiva. Se ha propuesto que esto lo realizan a través de modificar la expresión de proteínas de las uniones estrechas⁵⁴. Se ha demostrado, que los probióticos reducen las lesiones producidas por cepas patógenas de *E. coli* en cultivos de células intestinales, mediante la inhibición de la inyección de factores de virulencia en las células epiteliales o la alteración de las uniones estrechas intercelulares⁵⁵. Los probióticos incrementan la secreción de defensinas, péptidos antimicrobianos que participan en la respuesta inmune innata.

- **Desintoxicación:** En el contenido intestinal se encuentran presentes sustancias mutagénicas, carcinogénicas y tóxicas en general. Los probióticos proponen diferentes tipos de mecanismos para dicha acción:

<i>Disminución de la actividad bacteriana pro carcinogénica:</i> 	Supresión del crecimiento de bacterias que convierten pro carcinógeno en carcinógeno a través de la disminución de la actividad de las enzimas nitroreducta y β-glucuronidasa. Los ácidos biliares secundarios producidos por las bacterias, son agentes carcinogénicos los cuales producen proliferación de las células intestinales⁵⁶. Se cree que la grasa en la dieta, considerada un factor de riesgo para el cáncer de colon, actúa incrementando la secreción de bilis y por tanto de ácidos biliares secundarios en el intestino. La ingesta de probióticos durante 10 días disminuye la actividad de la glucoronidasa, así como de la nitroreductasa, efecto que se pierde entre 10 y 30 días después de suspender la ingesta; lo que sugiere que es necesario el consumo continuo de los lactobacilos para mantener el efecto^{57 58 59}
<i>Fijación y eliminación de moléculas mutagénicas y carcinogénicas provenientes de los alimentos:</i> 	Existen agentes mutagénicos como pirolizatos e índoles muy presentes en productos cárnicos. Los probioticos lactobacilos son capaces de fijar estas moléculas, evitando que entren en contacto con el epitelio intestinal o sean absorbidas y se distribuyan en forma sistémica^{60 61} como también liberan enzimas que son capaces de degradar nitrosaminas y aminos aromáticas heterocíclicas, las cuales son carcinogénicas⁶². También se ha probado que los probióticos disminuyen la producción o absorción de oligosacáridos en el intestino, los cuales son capaces de producir inflamación generalizada de bajo grado con predisposición de padecer enfermedades autoinmunes e incluso al síndrome metabólico^{55 63}.

<i>Producción de agentes antioxidantes:</i> 	Los probióticos son capaces generar compuestos con actividad anti-oxidante, para neutralizar moléculas tóxicas no solo a nivel intestinal, sino también a nivel sistémico⁶⁴. Pueden incrementar los niveles sanguíneos de agentes antioxidantes como glutatión-S-transferasa, glutatión, glutatión reductasa, glutatión peroxidasa, superóxido dismutasa y catalasa, en sujetos que los consumen⁶⁵. En pacientes con enfermedad hepática, los probióticos reducen los niveles de amonio en sangre, así como también, las endotoxinas y la inflamación, e incrementan la producción de genisteína, molécula con actividad hepatoprotectora⁶⁶. Los probióticos también son capaces de producir agliconas bioactivas con un efecto antihipertensivo^{67 68}.
<i>Producción de moléculas que tienen un efecto protector sobre el epitelio:</i> 	Los probióticos favorecen la producción de ácidos grasos de cadena corta, como butirato, propionato y acetato, los cuales influyen en el metabolismo, proliferación y apoptosis de las células epiteliales, siendo claves en la inhibición de la proliferación y en la apoptosis de células malignas^{69 70}.
<i>Estimulación de la movilidad intestinal:</i> 	Los probióticos estimulan la motilidad intestinal, facilitando la expulsión de bacterias, enzimas, y moléculas pro carcinogénicas, favoreciendo condiciones saludables y reduciendo el riesgo de padecer infecciones y cáncer^{68 71}.

- **Modulación de la respuesta inmune:** Tanto a nivel local como sistémico, los probióticos pueden modular el sistema inmunitario. Se ha constatado una reducción en la producción de antígenos a su vez incrementando la secreción de Inmunoglobulina A⁷². Los probióticos también tienen influencia en el

aumento en la producción de factores de crecimiento como TNF- α , aumento en la producción de IL-10 e IFN- γ entre otras citocinas e influencia en diferentes procesos celulares que se relacionan en la respuesta inmunológica. A continuación se describirán los diferentes procesos de modulación de la respuesta inmune local y sistémica inducidos por los probióticos:

Efectos en células epiteliales		Promueven la identificación y discriminación entre microorganismos funcionales y patógenos por parte de las células epiteliales. Se demostró que cuando se co-cultivan células epiteliales con patógenos como <i>Shigella dysenteriae</i> o <i>Listeria monocytogenes</i> entre otros, se eleva la producción de IL-8, mientras que si se hace el co-cultivo con probióticos no sucede. Con ambos, tanto probióticos como patógenos, se reduce significativamente la producción de IL-8, esto sucede por la inhibición del factor contra regulatorio I-B^{73 74}. Se ha evidenciado también la disminución de la inflamación causada por el factor de transcripción NF-κB⁷⁵ así como también la activación de la Akt/proteína cinasa B antiapoptótica junto con la inhibición de la activación de la proteína proapoptótica p38/proteína cinasa, de esta manera disminuyen la apoptosis celular produciendo una recuperación del epitelio intestinal.
Efectos sobre monocitos y macrófagos:		Los macrófagos junto con las células dendríticas y los linfocitos B son los presentadores de antígenos más importantes en la respuesta inmunológica del organismo. Evidencia comprueba que existen ciertos probióticos que influyen sobre los macrófagos aumentando la producción de IL-10 en inflamación de colon⁷⁶; y otros, incrementando la producción de IL-12, IL-18 y IL-10 e IFN-γ⁷⁷, siendo estas citocinas importantes en la inhibición de componentes pro inflamatorios y mostrando que los efectos inducidos por los probióticos varían de acuerdo a las cepas.

Efecto sobre células NK: 	Las células natural killers a diferencia de las células T y B cumplen un rol fundamental en la respuesta innata, siendo las encargadas de la eliminación de células infectadas por diferentes patógenos. Se comprobó que el probiótico <i>L. casei</i> Shirota tiene la capacidad de aumentar la actividad de las células asesinas naturales, debido al incremento de la producción de IL-12, esto se vio reflejado cuando en sujetos sanos se les administrando este probiótico mencionado junto con el prebiótico dextran^{78 79}.
Efectos sobre linfocitos: 	Los probióticos aumentan la producción de Inmunoglobulinas A, G y M aumentando así la respuesta inmune humoral⁸⁰. Estudios han demostrado que probióticos de la familia de lactobacilos y bifidobacterias, mediante la producción de IgA, aumentan la respuesta específica contra toxinas como la del cólera entre otras⁸¹. Es por esto que en ensayos se ha implementado <i>Lactobacillus</i> GG como componente adyuvante en vacunas orales para tratar diferentes patógenos como <i>Salmonella</i> Typhi, describiendo mayores niveles de IgA específica con su implementación⁸².
Efectos anti-inflamatorios sistémicos: 	Las acciones anti-inflamatorias propuestas por los probióticos no son solo locales, sino que accionan sistémicamente. En un ensayo donde se utilizaron co-cultivos de mucosa intestinal de pacientes con dermatitis atópica se observó que cuando se utilizaron probioticos hubo una disminución de la respuesta inflamatoria. También se describió que hubo una baja en la producción de citocinas pro inflamatorias (TNF-α), la expresión de factor de necrosis tumoral alfa en los linfocitos infiltrantes y el número de linfocitos CD4, sugiriendo así que el efecto sistémico es posible⁸³.

2.4.2 Principales probióticos utilizados en la terapéutica humana:

<i>Bifidobacterias</i>	<i>Lactobacilos</i>	<i>Otros</i>
<i>B. lactis</i>	<i>L. acidophilus</i>	<i>S. thermophilus</i>
<i>B. longum</i>	<i>L. acidophilus</i> Lat 11/38	<i>S. salivarius</i>
<i>B. infantis</i>	<i>L. casei</i>	<i>S. boulardii</i>
<i>B. bifidum</i>	<i>L. salivarius</i>	<i>S. cerevisiae</i>
<i>B. breve</i>	<i>L. casei</i> Shirota	<i>Bacillus coagulans</i>
<i>B. adolescentis</i>	<i>L. bulgaricus</i>	<i>Bacillus subtilis</i>
	<i>L. reuteri</i>	<i>Lactococcus lactis</i>
	<i>L. plantarum</i>	<i>cremoris</i>
	<i>L. brevis</i>	<i>Lactococcus diacetylactis</i>
	<i>L. sakei</i>	<i>Escherichia coli</i> Nissle
	<i>L. buchneri</i>	1917
	<i>L. fermentum</i>	
	<i>L. crispatus</i>	
	<i>L. curvatus</i>	
	<i>L. cellobiosus</i>	

Fuente: Peña Quintana L. *Probióticos: situación actual y líneas de investigación* 2006; 4: 42-53

2.5 El eje intestino-cerebro

Este término hace referencia a la comunicación bidireccional entre el intestino y el cerebro. Existen cuatro vías de conexión: Nervio vago y neuronas espinales aferentes, citoquinas, hormonas intestinales y moléculas de señalización derivadas de la microbiota intestinal.

Es un sistema biofeedback se encarga de transmitir señales desde el intestino al cerebro, y desde las neuronas del sistema nervioso autónomo y factores neuroendocrinos hacia el cerebro. Generalmente la mayoría de las señales transmitidas hacia el cerebro no alcanzan el nivel de conciencia; aunque esta

información visceral es continuamente decodificada en regiones subcorticales del cerebro, en centros neuroendocrinos, en hipotálamo, sistema límbico y tallo cerebral. Al padecer ciertas patologías estas señales entéricas puede entrar en la corteza cerebral, originando dolores, discomfort, náuseas⁸⁴.

El sistema nervioso entérico hace referencia a una red extensa de neuronas, que se extienden desde el esófago al ano y organizado en 2 plexos: Plexo mientérico (Auerbach): Las moto neuronas inervan las capas circular y longitudinal del músculo liso y controlan la motilidad del tracto gastrointestinal y Plexo submucoso (Meissner): Las moto neuronas inervan las células secretoras de la mucosa y controlan las secreciones de los órganos del tubo digestivo⁸⁵.

Estas neuronas poseen una estructura idéntica a las de las neuronas cerebrales, con las mismas funciones liberadoras de neurotransmisores, moléculas químicas y hormonas. Aunque tienen funcionamiento independiente, el sistema nervioso autónomo se encarga de regularlas; división simpática: nervios esplénicos que disminuyen la secreción y la motilidad del tubo digestivo y división parasimpática: nervio vago a través de la acetilcolina incrementa la secreción y motilidad del tracto gastrointestinal.

Los neurotransmisores son compuestos químicos intervinientes en la comunicación y transmisión de información entre neuronas del cerebro. Tienen un rol fundamental en funciones como: memoria, atención, estado de ánimo entre otras. Estos compuestos químicos están relacionados a los diferentes nutrientes de los alimentos, donde las células como la flora intestinal se encargan de transformarlos en sustancias más complejas, denominados neurometabolitos. Cuando existe disbiosis intestinal, esta función se ve alterada, repercutiendo en esos neurometabolitos e incidiendo directamente en las funciones mentales.

Se ha relacionado al mal funcionamiento del eje intestino-cerebro como una de las causas del SII, donde evidencia ha demostrado que en mujeres con esta patología del subtipo de estreñimiento sufrían un desbalance del sistema nervioso autónomo, con un tono parasimpático bajo y un balance autonómico elevado. En el tipo diarreico sucede de forma inversa, tono parasimpático elevado y un balance disminuido.

Es por eso que un desorden en la comunicación en el eje intestino cerebro se toma como una de las bases del SII, aunque la falta de biomarcadores para definir la patología, y su compleja etiología hace que en la actualidad aun no comprendamos exactamente este fenómeno. Además de la relación entre la disbiosis intestinal y el SII, los estados de ánimo tienen un papel importante de correlación, con disfunciones autonómicas y neuro endocrino⁸⁶.

El estrés tiene un rol fundamental en el desarrollo de diversos trastornos gastrointestinales. La relación que existe entre estrés y depresión sobre las alteraciones funcionales digestivas está asociada con la inducción de un estado de disfunción en la inmuno-regulación. En este sentido, en el SII se ha observado que la hiperactividad del eje hipotálamo pituitaria-adrenal (HPA), mediada principalmente por la activación del receptor del factor liberador de corticotrofina (CRF), induce la elevación de los niveles de glucocorticoides a nivel sistémico, afectando tanto el equilibrio neuro-inmune intestinal, como el funcionamiento cognitivo de los pacientes⁸⁷.

3.Objetivos:

General:

- ✓ Realizar una revisión bibliográfica de investigaciones realizadas sobre el uso terapéutico de probióticos para atenuar los procesos fisiológicos en el síndrome de intestino irritable.

Específicos:

- ✓ Recopilar información científica acerca del uso terapéutico de los probióticos como línea de investigación en el abordaje del Síndrome de Intestino Irritable.
- ✓ Analizar la viabilidad de la utilización de probióticos como herramienta para mejorar o tratar la sintomatología en el síndrome de intestino irritable.
- ✓ Enunciar los distintos enfoques según los diversos autores abordados sobre la acción de los probióticos en la actualidad.
- ✓ Resumir la evidencia científica disponible y establecer una comparación entre las diferentes fuentes para poder analizar críticamente la información recopilada.

4.Metodología y fuentes de información

Diseño metodológico:

- ✓ Se realizó una revisión sistemática de documentos relacionados en las siguientes fuentes:
PubMed
Scielo
Nature
- ✓ Estudio de carácter descriptivo y retrospectivo.

Material y métodos

- ✓ Las fuentes de información se obtuvieron de documentos primarios, secundarios y terciarios.

- ✓ Se realizó una revisión sistemática de documentos o informes de sociedades del área de la salud tanto, de carácter empírico, teórico, crítico, analítico y metodológico, tesis doctorales, bases de datos bibliográficas referidas a los probióticos y su uso terapéutico para atenuar los procesos fisiopatológicos en el síndrome de intestino irritable.
- ✓ Se utilizaron los siguientes términos de búsqueda: Síndrome de intestino irritable, probióticos, síntomas, tratamiento

Criterios de inclusión:

- ✓ Documentos que correspondan a literatura especializada en el tratamiento del intestino irritable desde el año 2005 a la fecha.
- ✓ Revisiones sistémicas de ensayos clínicos con o sin meta-análisis
- ✓ Ensayos clínicos controlados, aleatorios, doble ciego
- ✓ Documentos cuyo contenido se vincula explícitamente al consumo de probióticos tanto en alimentos como en suplementos para atenuar los procesos fisiopatológicos del síndrome de intestino irritable.

Criterios de exclusión:

- ✓ Artículos de opinión o editoriales sin fundamento científico
- ✓ Artículos publicados con anterioridad al año 2005
- ✓ Estudios realizados en animales
- ✓ Estudios con muestra poblacional pediátrica

5.Resultados: De las 701 referencias recuperadas de la búsqueda en los sitios fuente y mediante el ingreso de los términos claves, se escogieron 5 estudios que cumplían tanto con los criterios de inclusión como de exclusión: 5 ensayos clínicos aleatorios, los cuales se presentan ordenados según fecha de publicación.

6.Estudios seleccionados:

1) La suplementación con probióticos de múltiples especies alivia los síntomas del síndrome del intestino irritable y estabiliza la microbiota intestinal⁸⁸

Ensayo clínico publicado en el año 2007 en la revista *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* AP&T, con el objetivo de investigar los efectos de la suplementación con especies múltiples de probióticos (*Lactobacillus rhamnosus* GG, *L.rhamnosus* LC705, *Propionibacterium freudenreichii* ssp. *Shermanii* JS y *Bifidobacterium animalis* ssp. *Lactis* Bb12) en los síntomas abdominales, calidad de vida, microbiota intestinal y los marcadores inflamatorios en el síndrome de intestino irritable.

El estudio fue una intervención de grupos paralelos, aleatoria, doble ciego, controlada con placebo, de cinco meses con un período de lavado previo de tres semanas y un período de seguimiento de tres semanas. Ochenta y seis pacientes con síndrome de intestino irritable con elección mediante criterios de Roma II participaron en esta intervención.

Todos los sujetos recibieron una vez al día 120 ml de una bebida probiótica a base de leche o una bebida placebo (Valio Ltd, Helsinki, Finlandia) sin probióticos, pero por lo demás similar a la bebida probiótica. La bebida probiótica contenía *L. rhamnosus* GG (ATCC 53103, LGG (Valio Ltd, Helsinki, Finlandia)), *L. rhamnosus* Lc705 (DSM 7061), *P. freudenreichii* ssp. *Shermanii* JS (DSM 7067) y *B. animalis* ssp. *Lactis* Bb12 (DSM 15954). La cantidad de cada cepa probiótica en la bebida fue 1×10^7 unidades formadoras de colonias (UFC) / mL. Los recuentos de probióticos se analizaron de cada lote fabricado el día de la fabricación, así como la fecha de caducidad a las 3 semanas por cultivo. La bebida contenía un 80% de leche sin lactosa y un 20% de jugo. El cumplimiento del paciente fue seguido por cuestionarios diarios.

Cada participante realizó 9 diarios de SII semanales, los cuales contenían los síntomas (La intensidad de cada síntoma (distensión, dolor abdominal, flatulencia y ruidos) se midió en una escala de '0' ausencia de síntomas a '4' síntomas graves) y hábitos intestinales como también 3 cuestionarios de calidad de vida.

Durante el ensayo se analizaron en tres momentos diferentes las heces, sangre como la estabilidad de la microbiota intestinal mediante HITchip. El análisis de los marcadores inflamatorios se realizó en dos fases mediante PCR.

Resultados:

- Se observó una disminución en la sintomatología global del SII, principalmente en la distensión y dolor abdominal.
- Hubo estabilización del microbioma, aumentando el índice de similitud mediante la suplementación de Probióticos.
- No se observaron cambios en las composiciones de las heces.
- No se registraron modificaciones en las mediciones de PCR.

2) Efecto de las bacterias del ácido láctico activas sobre la función de barrera de la mucosa en pacientes con síndrome de intestino irritable con predominio de diarrea⁸⁹

Ensayo clínico publicado en 2008 proveniente de Shandong, China, en la revista *Alimentary Pharmacology and Therapeutics AP&T*, con el objetivo de determinar la posible eficacia de las bacterias del ácido láctico sobre el aumento de la permeabilidad intestinal en el SII-D.

El ensayo se diseñó como un estudio aleatorio simple ciego controlado con placebo durante 4 semanas, los 30 pacientes elegibles se inscribieron 1 semana después de las biopsias colonoscópicas y se asignaron al azar para tomar una leche fermentada probiótica disponible comercialmente (AB100 Jianneng; Bright Dairy, Shanghai, China) o una bebida láctea formulada (DuDu; Bright Lácteos) durante 4 semanas. La leche fermentada probiótica contenía *Streptococcus thermophilus*, *Lactobacillus bulgaricus*, *Lactobacillus acidophilus* y *Bifidobacterium longum*. Los participantes del estudio tomaron 200 ml de la leche fermentada probiótica y 200 ml de la bebida placebo dos veces al día media hora antes de las comidas. La bebida láctea se eligió

como placebo porque tiene un color y una consistencia idénticos a AB100 sin tener contenido bacteriano.

Se midieron los síntomas clínicos de los participantes del ensayo por medio de cuestionarios GSRS así como también completar un diario sobre los síntomas clásicos de la patología (dolor abdominal, distensión abdominal y sensación de flatulencia).

También fue testeada la permeabilidad, que tiene la capacidad de evaluar la integridad de la mucosa intestinal, se midió mediante una prueba de triple azúcar. Como exámenes complementarios se aisló el ARN y se sintetizó ADNc de dos muestras colonicas.

Resultados:

- Disminución significativa de la permeabilidad de la mucosa del intestino delgado.
- Disminución significativa de las puntuaciones en la sintomatología de SII.
- Sin cambios en la permeabilidad de la mucosa del intestino grueso.

3) *Lactobacillus plantarum* 299v (DSM 9843) mejora los síntomas del síndrome del intestino irritable⁹⁰

Ensayo publicado en *World journal of Gastroenterology* por el Hospital Universitario Charles Nicolle Rouen, Francia y desarrollado en cuatro centros clínicos de la India en el año 2012, el cual tenía como objetivo medir la eficacia del probiótico *Lactobacillus plantarum* 299v (*L. Plantarum* (DSM 9843) en la sintomatología de pacientes que sufrían de SII con predominio al subtipo de diarrea. Diseño de doble ciego controlado con placebo que contó con 214 pacientes de 18 a 70 años durante 4 semanas con 3 visitas de seguimiento.

Al grupo de prueba se les asignó diariamente una preparación probiótica con la cepa anteriormente mencionada, al grupo control una preparación de almidón de papa y

estearato de magnesio, tanto el preparado de prueba como el placebo tenían características organolépticas similares

Resultados:

- Disminución de la frecuencia de deposiciones
- Alivio del dolor abdominal
- Disminución de la distensión o hinchazón

4) Un ensayo controlado aleatorio de un 'alimento funcional' probiótico en el tratamiento del síndrome del intestino irritable⁹¹

Este ensayo fue publicado en el año 2013 por la Universidad de Birmingham y Oxford en Reino Unido, en la revista BMC Gastroenterology, y tenía como objetivo evaluar el efecto de un producto lácteo probiótico sobre uno no probiótico sobre los síntomas del SII-E y SII-M.

Un ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con 179 participantes con una duración de 12 semanas.

Se les dio al grupo de prueba 125 g de producto fermentado disponible comercialmente que contenía *Bifidobacterium lactis* (cepa número I-2494 en la Colección Nacional Francesa de Cultivos de Microorganismos (CNCM, París, Francia; colección Danone número DN-173010) junto con los dos entrantes de yogur clásicos, *S. thermophilus* (cepa CNCM número I-1630) y *L. bulgaricus* (cepas CNCM números I-1632 e I-1519), al grupo control se le administro 125 g de producto lácteo no fermentado a base de leche sin probióticos y con un contenido de lactosa similar al producto de prueba. Tanto los productos de prueba como los de control no tenían sabor.

Se completó un diario previo al estudio así como uno durante el transcurso del mismo en las semanas 4,8 y 12, los cuales consistían en indagar sobre síntomas generales

del SII, dolor, niveles de hinchazón y flatulencia, frecuencia de las heces, consistencia de las heces, facilidad para defecar y calidad de vida.

Resultados:

- Durante las semanas 4,8 y 12 hubo mejoras significativas en la sintomatología general del SII, aunque esta mejoría afectó a ambos grupos, tanto de prueba como control, sin diferenciación.

5) Efecto del probiótico *Bacillus coagulans* Unique IS2 frente a placebo en el tratamiento de los síntomas del síndrome del intestino irritable en adultos⁹²

Ensayo clínico publicado en 2019 en India, en Scientific Reports con el objetivo de evaluar la actividad del probiótico *Bacillus coagulans* en la tratativa de SII en adultos. Consiste en un ensayo aleatorizado, doble ciego controlado, con la participación efectiva de 108 individuos y de 10 semanas de duración. Se evaluaron inicialmente el dolor abdominal, distensión abdominal, evacuaciones poco frecuentes, paso de gases, esfuerzo y evacuación incompleta. Así como también se evaluaron citocinas séricas.

El grupo de prueba recibió 1 dosis de suplemento de *B. coagulans* Unique IS2 (2×10^9 UFC) al día mientras que el grupo control una capsula placebo.

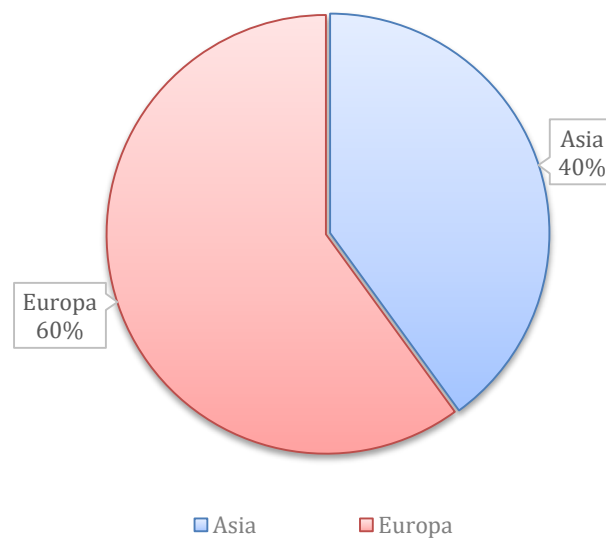
Resultados:

- En la semana 10 de tratamiento más del 90% de los participantes tratados con este probiótico presentaron una reducción de $\geq 50\%$ en el puntaje de intensidad del dolor abdominal.
- Aumento significativo en la evacuación intestinal espontánea, con sensación de evacuación completa para el paciente.

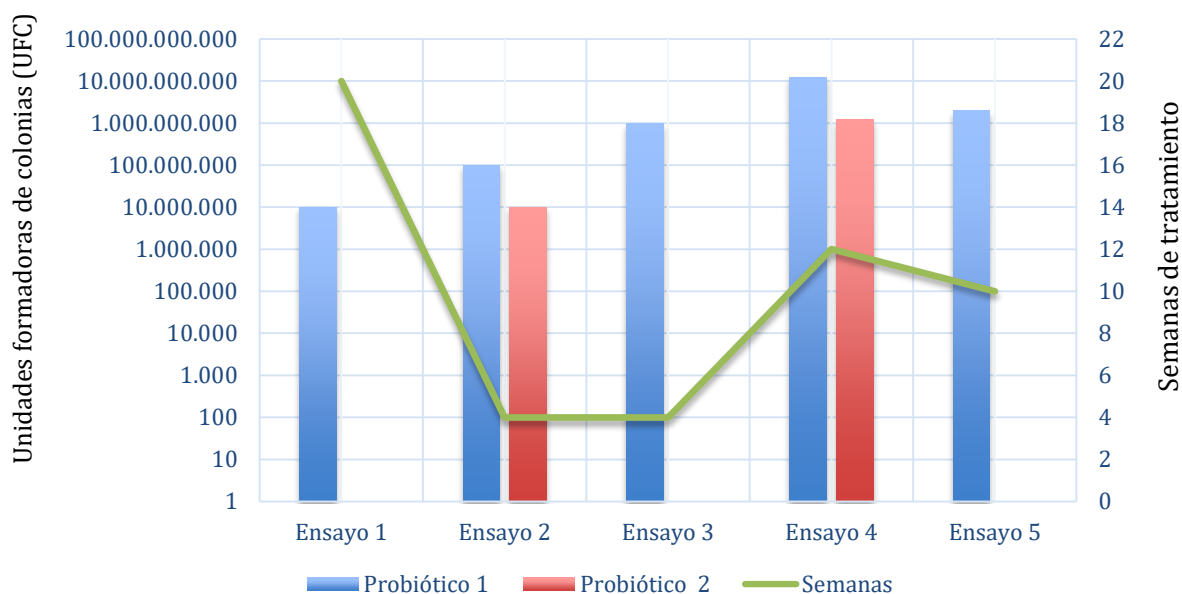
- Reducción significativa en el malestar abdominal, distensión abdominal, urgencia, evacuación incompleta, esfuerzo, paso de gases, satisfacción del hábito intestinal.
- Mejora en la consistencia de las heces a la semana 6 del tratamiento en más del 60% del grupo tratado con B. coagulans Unique IS2.
- No hubo cambios significativos en la evaluación del suero de los dos grupos.

6.1 Interpretación gráfica sobre los estudios seleccionados:

Distribución de los estudios según región geográfica



Dosis asignadas y duración del tratamiento terapéutico



7.Discusión:

¿Se pueden considerar a los probióticos como una herramienta eficaz en la reducción de la sintomatología en SII? Esta revisión bibliográfica con el posterior análisis de los ensayos clínicos seleccionados nos indica que existe efectividad de los probióticos sobre los síntomas, donde los puntos más destacados son la manifestación en la mejora sintomatológica general y global en los pacientes, la normalización de la frecuencia como una modificación positiva en la consistencia de heces.

Respecto a que cepa de probioticos es más efectiva para cada síntoma, hasta hace algunos años, los ensayos clínicos en su mayoría se concentraban en las bifidobacterias y lactobacilos, las cuales mostraron en numerosas oportunidades importantes beneficios en la salud del huésped; pero dejando un gran interrogante y una importante inmadurez en conocimientos sobre la actividad fisiológica de otras especies como de la combinación entre ellas; un ejemplo a destacar es la especie *Bacillus Coagulans*, en donde se está volcando especial atención a la investigación

de esta, la cual no solo arrojó mejorías significativas en la sintomatología y en la normalización de deposiciones y de la consistencia de las heces en los dos subtipos principales de SII, sino que también por sus características biofísicas es un microorganismo altamente aceptado para la industria alimentaria, ya que la esporulación es una de sus características principales otorgándole una resistencia a procesos térmicos⁹²

Otro punto a discutir es el tiempo estimado de tratamiento con probióticos y las dosis a asignar a los pacientes, la evidencia elegida nos arroja un promedio de 10 semanas de tratamiento para comenzar a observar mejoría en el cuadro sintomatológico. Esto indica que es necesario un consumo de probióticos habitual y sostenido a largo plazo en las formulaciones de planes dietéticos en los pacientes con SII. Con respecto a la dosificación es algo que presenta gran variabilidad entre ensayos y cepas elegidas, por lo que al día de hoy lo más estandarizado en cantidad a ingerir son los suplementos dietarios de probióticos. Este es un punto visagrá en lo que respecta a la futura terapéutica nutricional con probióticos ya que con la ampliación de la tecnología junto con la evidencia científica se podrán estimar dosis seguras de microorganismos beneficiosos para la mejora de salud en el paciente, evitando cualquier tipo de efecto indeseado.

Nos encontramos con otra cuestión interesante a discriminar en los estudios seleccionados que es la forma en que se vehiculizaron los probióticos a los individuos de prueba o control, ya sea vía bebida láctea o suplemento, y en donde más se destacó esta diferencia es en el estudio N°4 “Un ensayo controlado aleatorio de un ‘alimento funcional’ probiótico en el tratamiento del síndrome del intestino irritable” de Roberts LM, McCahon D, Holder R, Wilson S, Hobbs FD⁹¹ en el cual tanto el grupo de prueba como el control ingirieron bebidas lácteas y pese a que una contenía probióticos y la otra no, ambas arrojaron resultados favorables en la sintomatología sin diferenciación de grupos, forzando a los investigadores a realizar diferentes hipótesis de porque sucedió esto y llegando a la conclusión de que simplemente ocurrió por el hecho de un aumento en la ingesta de líquidos. Cabe destacar que el

ensayo clínico se centro en pacientes con síndrome de intestino irritable con tendencia a estreñimiento.

De los estudios recolectados un 60% pertenecen a la región Europea y un 40% a la región asiática, llevándonos a preguntar: ¿Los enfoques de los autores varían dependiendo de las regiones de estudio? aquí observamos el mantenimiento de una línea de investigación similar de los diferentes referentes científicos de distintos países, pese a que cada población de estudio presenta amplias diferencias con las demás, ya sea tipo de alimentación habitual, características socioeconómicas, características genéticas y raciales etc., ahora ¿Por qué existe menor evidencia en la región sudamericana a diferencia de las demás?

Este es un gran interrogante que hay que plantearse, ya que en Argentina por ejemplo, 6 de cada 10 habitantes sufre de algún trastorno digestivo funcional según un mapa mundial realizado en 2008 por la World Gastroenterology Organization (WGO) junto con 142 naciones incluida la Sociedad Argentina de Gastroenterología (SAGE), aumentando aún más este número en la población femenina según un relevamiento realizado también por la WGO y SAGE en 2011 en grandes ciudades como Capital Federal, Gran Buenos Aires, Rosario, Córdoba y Mendoza, indicando que un 70% de la población femenina presenta algún trastorno digestivo funcional, lo cual tiene lógica si se analiza las fluctuaciones emocionales, económicas y alimentarias con las que la población convive hace décadas.

Tal vez ocurra que en los países en vías de desarrollo como los sudamericanos, estas enfermedades son relegadas por otras más graves ya instaladas, emergentes o reemergentes las cuales tienen prioridad en el campo de investigación.

Pese a la nula respuesta en la búsqueda de estudios de procedencia nacional referidos al tratamiento de la fisiopatología del SII, se puede destacar el gran aporte de CERELA CONICET al campo de los probióticos a nivel local, centrándose precisamente en lactobacilos, tanto para la industria alimentaria, farmacéutica o agroindustrial. Un ejemplo es el YOGURITO (yogurt con cepa *Lactobacilos rhamnosus* CRL1505) un alimento funcional estimulante del sistema inmunológico y el cual en el

año 2020 ingreso al Plan “Argentina contra el hambre” para llegar a cada rincón del país.

8.Conclusión:

A la actualidad existe una gran cantidad de evidencia referida al tratamiento con probióticos en la sintomatología de SII como para otras patologías gastrointestinales. Si bien su eficacia está demostrada en la atenuación de síntomas causados por esta enfermedad, el campo científico recién está descubriendo la punta del iceberg sobre el microbioma intestinal, existiendo una necesidad de realizar más estudios clínicos que le aseguren a los pacientes efectividad y seguridad, con recomendaciones definidas, dosis, combinaciones y selección de cepas de probióticos que corresponda a cada subgrupo de síndrome de intestino irritable para obtener los beneficios correspondientes junto a una estandarización terapéutica.

Los nuevos conocimientos sobre la microbiota intestinal exigirán un reto tanto para los expertos científicos, la industria alimentaria y el personal especializado en nutrición en la aplicación de esa información al desarrollo, descubrimiento y formulación de nuevos alimentos funcionales, ya sean simbióticos, probióticos o prebióticos que actúen como coparticipantes en los tratamientos dietéticos o preventivos de diferentes enfermedades del tubo digestivo como hasta alteraciones sistémicas del organismo.

La cantidad de evidencia científica referida al microbioma intestinal está aumentando exponencialmente, lo cual resulta prometedor para actuar sobre estos pacientes, para una posible y futura prevención de la patología hasta una extensión duradera de los períodos de remisión de síntomas, evitando así una fuerte restricción de alimentos en su dieta habitual y por ende desencadenando en una posible deficiencia nutricional; Sin embargo esto no quita que se los siga abordando multidisciplinariamente y con las

herramientas terapéuticas más eficaces hasta la actualidad, ya que la complejidad y la idiopatía del síndrome de intestino irritable será un importante desafío futuro a descifrar.

“La investigación probiótica en la intersección de gastroenterología, inmunología y microbiología es muy dinámica tanto en el campo básico como en el clínico. Una mayor comprensión de los complejos mecanismos moleculares que conducen a la eficacia de los probióticos también estimulará el desarrollo de formulaciones probióticas más exitosas”

Bohm S.K. Kruis W.

2006

9.Referencias:

- ¹ Libro de Gastroenterología y Hepatología. Problemas comunes en la práctica clínica. 2ª Edición Montoro, Miguel A.; García Pagán, Juan Carlos
- ² Sebastián Domingo, Juan. (2017). Los nuevos criterios de Roma (IV) de los trastornos funcionales digestivos en la práctica clínica. Medicina Clínica. 148. 10.1016/j.medcli.2016.12.020.
- ³ Moayyedi P, Ford AC. Diagnostic criteria for Irritable Bowel Syndrome: the more things change, the more they stay the same. Gastroenterol Clin N Am 2011;40:87-103.
- ⁴ Akhtar AJ, Shaheen MA, Zha J. Organic lesions in patients with irritable bowel syndrome. Med Sci Monit 2006;12:363-7.
- ⁵ Limsui D, Pardi DS, Camilleri M, Loftus EV Jr, Kammer PP, Tremaine WJ et al. Symptomatic overlap between irritable bowel syndrome and microscopic colitis. Inflamm Bowel Dis 2007;13:175-81.
- ⁶ Spiegel BM, Farid M, Esrailian E, Talley J, Chang L. Is irritable bowel syndrome a diagnosis of exclusion? A survey of primary care providers, gastroenterologists and IBS experts. Am J Gastroenterol 2010;105:848-58.
- ⁷ Thompson WG, Heaton KW, Smyth GT, Smyth C. Irritable bowel syndrome: the view from general practice. Eur J Gastroenterol Hepatol 1997;9:689-92.
- ⁸ O'Brien BH, McClymont K, Brown I. Collagenous ileitis: a study of 13 cases. Am J Surg Pathol 2011;35:1151-7.
- ⁹ Vernia P, Di Camillo M, Marinaro V. Lactose malabsorption, irritable bowel syndrome and self-reported milk intolerance. Dig Liver Dis 2001;33:234-9.
- ¹⁰ Choi YK, Kraft N, Zimmerman B, Jackson M, Rao SS. Fructose intolerance in IBS and utility of fructose-restricted diet. J Clin Gastroenterol 2009;42:233-8.
- ¹¹ Locke GR, Zinsmeister AR, Talley NJ, Fett SL, Melton LJ. Risk factors for irritable bowel syndrome: role of analgesics and food sensitivities. Am J Gastroenterol 2000; 95:157-65.
- ¹² Niec AM, Frankum B, Talley NJ. Are adverse food reactions linked to irritable bowel syndrome? Am J Gastroenterol 1998;93:2184-90.
- ¹³ Zar S, Benson MJ, Kumar D. Food-specific serum IgG4 and IgE titers to common food antigens in irritable bowel syndrome. Am J Gastroenterol 2005;100:1550-7.
- ¹⁴ Wahnschaffe U, Ullrich R, Riecken EO et al. Celiac disease-like abnormalities in a subgroup of patients with irritable bowel syndrome. Gastroenterology 2001;121:1329-38.
- ¹⁵ Paganelli R, Fagiolo U, Cancian M, Sturniolo GC, Scala E, D'Offizi GP. Intestinal permeability in irritable bowel syndrome. Effect of diet and sodium cromoglycate administration. Ann Allergy 1990;64:377-80.
- ¹⁶ Gibson PR, Newnham E, Barrett JS et al. Review article: fructose malabsorption and the bigger picture. Aliment Pharmacol Ther 2007;25:349-63.

-
- ¹⁷ Ledochowski M, Widner B, Bair H, Probst T, Fuchs D. Fructose and sorbitol-reduced diet improves mood and gastrointestinal disturbances in fructose malabsorbers. *Scand J Gastroenterol* 2000;35:1048-52.
- ¹⁸ Sender R, Fuchs S, Milo R. Revised estimates for the number of human and bacteria cells in the body. *PLoS Biol* 2016; 14(8):e1002533. DOI: 10.1371/journal.pbio.1002533
- ¹⁹ Snyder WS, Cook MJ, Nasset ES, et al. Report of the Task Group on Reference Man. vol. 23. Oxford: Pergamon Press; 1975.
- ²⁰ Hopkins MJ, Macfarlane GT, Furrie E, et al. Characterisation of intestinal bacteria in infant stools using real-time PCR and northern hybridisation analyses. *FEMS Microbiol Ecol* 2005; 54(1):77-85. DOI: 10.1016/j.femsec.2005.03.001
- ²¹ Stephen AM, Cummings JH. The microbial contribution to human faecal mass. *J Med Microbiol* 1980; 13(1):45-56. DOI: 10.1099/00222615-13-1-45
- ²² Yatsunenko T, Rey FE, Manary MJ, et al. Human gut microbiome viewed across age and geography. *Nature* 2012; 486(7402):222-7. DOI: 10.1038/nature11053
- ²³ Dave M, Higgins PD, Middha S, et al. The human gut microbiome: Current knowledge, challenges, and future directions. *Transl Res* 2012; 160:246-57. DOI: 10.1016/j.trsl.2012.05.003
- ²⁴ Valle Gottlieb MG, Closs VE, Junges VM, et al. Impact of human aging and modern lifestyle on microbiota. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2017;0. DOI: 10.1080/10408398.2016.1269054
- ²⁵ Grenham S, Clarke G, Cryan JF, et al. Brain-gut-microbe communication in health and disease. *Front Physiol* 2011; 2:94. DOI: 10.3389/fphys.2011. 00094
- ²⁶ Arumugam M, Raes J, Pelletier E, et al. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature* 2011; 473(7346):174-80. DOI: 10.1038/nature09944
- ²⁷ Wu GD, Chen J, Hoffmann C, et al. Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes. *Science* 2011; 334(6052):105-8. DOI: 10.1126/science.1208344
- ²⁸ Kerckhoffs AP, Samsom M, Van der Res ME, 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.
- ²⁹ Malinen E, Rinttilä R, Kajander K, Mättö J, Kassinen A, Krogius L et al. Analysis of the fecal microbiota of irritable bowel syndrome patients and healthy controls with real-time
- ³⁰ Pimentel M, Park S, Mirocha J, Kane SV, Kong Y. The effect of a nonabsorbed oral antibiotic (rifaximin) on the symptoms of the irritable bowel syndrome: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2006; 145:557-63.
- ³¹ Pimentel M, Lembo A, Chey WD, Zakko S, Ringel Y, Yu J et al. Rifaximin therapy for patients with irritable bowel syndrome without constipation. *N Engl J Med* 2011; 364:22-32.
- ³² . Sharara AI, Aoun E, Abdul-Baki H, Mounzer R

-
- ³³ Nieuwenhuijs VB, Verheem A, Van Duijvenbode-Beumer H, Visser MR, Verhoef J, Gooszen HG et al. The role of interdigestive small bowel motility in the regulation of Gut microflora, bacterial overgrowth, and bacterial translocation in rats. *Ann Surg* 1998; 228:188-93.
- ³⁴ Halvorson HA, Schlett CD, Riddle MS. Postinfectious irritable bowel syndrome—a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2006; 101:1894-9.
- ³⁵ Gwee KA, Leong YL, Graham C, McKendrick MW, Collins SM, Walters SJ et al. The role of psychological and biological factors in post infective Gut dysfunction. *Gut* 1999;44:400-6
- ³⁶ Spiller RC, Jenkins D, Thornley JP, Hebden JM, Wright T, Skinner M et al. Increased rectal mucosal enteroendocrine cells, T lymphocytes, and increased Gut permeability following acute *Campylobacter* enteritis and in post-dysenteric irritable bowel syndrome. *Gut* 2000; 47:804-11.
- ³⁷ Gwee KA, Collins SM, Read NW, Rajnakova A, Deng Y, Graham JC et al. Increased rectal mucosal expression of interleukin 1beta in recently acquired post-infectious irritable bowel syndrome. *Gut* 2003; 52:523-6.
- ³⁸ Pimentel M, Chang C. Inflammation and Microflora. *Gastroenterol Clin N Am* 2011; 40:69-85.
- ³⁹ Tornblom H, Lindberg G, Nyberg B, Veress B. Full-thickness biopsy of the jejunum reveals inflammation and enteric neuropathy in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2002; 123:1972-9
- ⁴⁰ Guilarte M, Santos J, De Torres I, Alonso C, Vicario M, Ramos L et al. Diarrhoea-predominant IBS patients show mast cell activation and hyperplasia in the jejunum. *Gut* 2007; 56:203-9.
- ⁴¹ Mack D.R., Michail S., Wei S., McDougall L., Hollingsworth M.A. Probiotics inhibit enteropathogenic *E. coli* adherente in vitro by inducing intestinal mucin gene expression. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 1999; 276(4 Pt 1):G941-G950.
- ⁴² Fotiadis C.I., Stoidis C.N., Spyropoulos B.G., Zografos E.D. Role of probiotics, prebiotics and synbiotics in chemoprevention for colorectal cancer. *World J Gastroenterol*. 2008; 14(42):6453-6457.
- ⁴³ Vandenberg P. Lactic acid bacteria, their metabolic products and interference with microbial growth. *FEMS Microbiol Rev*. 1993; 12:221-228.
- ⁴⁴ Rembacken B.J., Snelling A.M., Hawkey P.M., Chalmers D.M., Axon A.T. Non-pathogenic *Escherichia coli* versus mesalazine for the treatment of ulcerative colitis: a randomized trial. *Lancet* 1999; 354(9179):635-639.
- ⁴⁵ Pothoulakis C., Kelly C.P., Joshi M.A., Gao N., O'Keane C.J., Castagliuolo I., Lamont J.T. *Saccharomyces boulardii* inhibits *Clostridium difficile* toxin A binding and enterotoxicity in rat ileum. *Gastroenterology*. 1993; 104(4):1108-1115.
- ⁴⁶ Flynn S., van Sinderen D., Thornton G.M., Holo H., Nes I.F., Collins J.K. Characterization of the genetic locus responsible for the production of ABP-118, a novel bacteriocin produced by the probiotic bacterium *Lactobacillus salivarius* subsp. *salivarius* UCC118. *Microbiology*. 2002; 148:(Pt. 4):973-984.
- ⁴⁷ Schmitz H., Barmeyer C., Fromm M, et al. Altered tight junction structure contributes to the impaired epithelial barrier function in ulcerative colitis. *Gastroenterology*, 1999; 116:301-309.

-
- ⁴⁸ Sakaguchi T., Kohler H., Gu X., McCormick B.A., Reinecker H.C. Shigella flexneri regulates tight junction-associated proteins in human intestinal epithelial cells. *Cell Microbiol* 2002; 4(6):367-381.
- ⁴⁹ Watts T., Berti I., Sapone A., et al. Role of the intestinal tight junction modulator zonulin in the pathogenesis of type I diabetes in BB diabeticprone rats. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005; 102:2916-2921.
- ⁵⁰ Ramakrishna B.S. Probiotic-induced changes in the intestinal epithelium: implications in gastrointestinal disease. *Trop Gastroenterol* 2009; 30(2):76-85.
- ⁵¹ Ng S.C., Hart A.L., Kamm M.A., Stagg A.J., Knight S.C. Mechanisms of action of probiotics: recent advances. *Inflamm Bowel Dis*. 2009; 15(2):300-310.
- ⁵² Otte J.M., Podolsky D.K. Functional modulation of enterocytes by Grampositive and Gram-negative microorganisms. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2004; 286:G613-G626.
- ⁵³ Singhi S.C., Baranwal A. Probiotic use in the critically ill. *Indian J Pediatr*. 2008; 75(6):621-627.
- ⁵⁴ Resta-Lenert S., Barrett K.E. Live probiotics protect intestinal epithelial cells from the effects of infection with enteroinvasive Escherichia coli (EIEC). *Gut*. 2003; 52(7):988-997.
- ⁵⁵ Sherman P.M., Johnson-Henry K.C., Yeung H.P., et al. Probiotics reduce enterohemorrhagic Escherichia coli O157:H7- and enteropathogenic E. coli O127:H6-induced changes in polarized T84 epithelial cell monolayers by reducing bacterial adhesion and cytoskeletal rearrangements. *Infect Immun*. 2005; 73:5183-5188.
- ⁵⁶ Bruce W.R. Recent hypotheses for the origin of colon cancer. *Cancer Res*. 1987; 47:4237-4242.
- ⁵⁷ Fotiadis C.I., Stoidis C.N., Spyropoulos B.G., Zografos E.D. Role of probiotics, prebiotics and synbiotics in chemoprevention for colorectal cancer. *World J Gastroenterol*. 2008; 14(42):6453-6457.
- ⁵⁸ Sengupta S., Muir J.G., Gibson P.R. Does butyrate protect from colorectal cancer? *J Gastroenterol Hepatol*. 2006; 21:209-218.
- ⁵⁹ Wong C.S., Sengupta S., Tjandra J.J., Gibson P.R. The influence of specific luminal factors on the colonic epithelium: high-dose butyrate and physical changes suppress early carcinogenesis events in rats. *Dis Colon Rectum*. 2005; 48: 549-559.
- ⁶⁰ Orrhage K.M., Annas A., Nord C.E., Brittebo E.B., Rafter J.J. Effects of lactic acid bacteria on the uptake and distribution of the food mutagen Trp-P-2 in mice. *Scand J Gastroenterol*. 2002; 37:215-221.
- ⁶¹ Hayatsu H., Hayatsu T. Suppressing effect of Lactobacillus casei administration on the urinary mutagenicity arising from ingestion of fried ground beef in the human. *Cancer Lett*. 1993; 73:173-179.
- ⁶² Rowland I.R., Grasso P. Degradation of N-nitrosamines by intestinal bacteria. *Appl Microbiol*. 1975; 29:7-12.
- ⁶³ Gratz S.W., Mykkanen H., El-Nezami H.S. Probiotics and gut health: a special focus on liver diseases. *World J Gastroenterol* 2010; 16(4):403-410.
- ⁶⁴ Bosscher D., Breynaert A., Pieters L., Hermans N. Food-based strategies to modulate the composition of the intestinal microbiota and their associated health effects. *J Physiol Pharmacol*. 2009; 60(Suppl 6):5-11.

-
- ⁶⁵ Kumar M., Kumar A., Nagpal R., Mohania D., Behare P., Verma V., Kumar P., Poddar D., Aggarwal P.K., Henry C.J., Jain S., Yadav H. Cancer-preventing attributes of probiotics: an update. *Int J Food Sci Nutr.* 2010; 61(5):473-96.
- ⁶⁶ Siok-Koon Y., Min-Tze L. Angiotensin I-converting enzyme inhibitory activity and bioconversion of isoflavones by probiotics in soymilk supplemented with prebiotics. *Int J Food Sci Nutr.* 2010; 61(2):161-181.
- ⁶⁷ Leija Salas A., Díaz Moctezuma T., Garrido Fariña G., Reyes-Esparza J., Rodríguez-Fragoso L. Genistein modifies the liver fibrosis and improves liver function by inducing uPA expression and proteolytic activity in CCl₄- treated rats. *Pharmacology.* 2008; 81(1):41-49.
- ⁶⁸ Leija Salas A., Ocampo G., Garrido Fariña G., Reyes-Esparza J., Rodríguez-Fragoso L. Genistein decreases liver fibrosis and cholestasis induced by prolonged biliary obstruction in the rat. *Annals of Hepatology.* 2007; 6(1):45-47.
- ⁶⁹ Pool-Zobel B.L. Inulin-type fructans and reduction in colon cancer risk: review of experimental and human data. *Br J Nutr.* 2005; 93 (Suppl 1):S73-S90.
- ⁷⁰ Jan G., Belzacq A.S., Haouzi D, Rouault A., Metivier D., Kroemer G., Brenner C. Propionibacteria induce apoptosis of colorectal carcinoma cells via short-chain fatty acids acting on mitochondria. *Cell Death Differ.* 2002; 9:179-88.
- ⁷¹ Bosscher D., Breynaert A., Pieters L., Hermans N. Food-based strategies to modulate the composition of the intestinal microbiota and their associated health effects. *J Physiol Pharmacol.* 2009; 60(Suppl 6):5-11.
- ⁷² Martin F.P., Wang Y., Sprenger N., et al. Probiotic modulation of symbiotic gut microbial-host metabolic interactions in a humanized microbiome mouse model. *Mol Syst Biol.* 2008; 4(157):1-15.
- ⁷³ Lammers K.M., Helwig U., Swennen E., et al. Effect of probiotic strains on interleukin 8 production by HT29/19A cells. *Am J Gastroenterol.* 2002; 97:1182-1186.
- ⁷⁴ Neish A.S., Gewirtz A, T, Zeng H, et al. Prokaryotic regulation of epithelial responses by inhibition of IkappaB-alpha ubiquitination. *Science.* 2000; 289:1560-1563.
- ⁷⁵ Kelly D., Campbell J.I., King T.P., et al. Commensal anaerobic gut bacteria attenuate inflammation by regulating nuclear-cytoplasmic shuttling of PPAR-gamma and RelA. *Nat Immunol.* 2004; 5:104-112.
- ⁷⁶ Pathmakanthan S., Li C.K., Cowie J., et al. *Lactobacillus plantarum* 299: beneficial *in vitro* immunomodulation in cells extracted from inflamed human colon. *J Gastroenterol Hepatol.* 2004; 19:166-173.
- ⁷⁷ Miettinen M., Matikainen S., Vuopio-Varkila J., et al. Lactobacilli and streptococci induce interleukin-12 (IL-12), IL-18, and gamma interferon production in human peripheral blood mononuclear cells. *Infect Immun.* 1998; 66:6058-6062.
- ⁷⁸ akeda K., Suzuki T., Shimada S.I., et al. Interleukin-12 is involved in the enhancement of human natural killer cell activity by *Lactobacillus casei* Shirota. *Clin Exp Immunol.* 2006; 146:109-115.
- ⁷⁹ Ogawa T., Asai Y., Tamai R., et al. Natural killer cell activities of synbiotic *Lactobacillus casei* ssp. *casei* in conjunction with dextran. *Clin Exp Immunol.* 2006; 143:103-109.

-
- ⁸⁰ Kaila M., Isolauri E., Soppi E., et al. Enhancement of the circulating antibody secreting cell response in human diarrhea by a human *Lactobacillus* strain. *Pediatr Res.* 1992; 32:141-144.
- ⁸¹ Tejada-Simon M.V., Lee J.H., Ustunol Z., et al. Ingestion of yogurt containing *Lactobacillus acidophilus* and *Bifidobacterium* to potentiate immunoglobulin A responses to cholera toxin in mice. *J Dairy Sci.* 1999; 82:649-660.
- ⁸² Fang H., Elina T., Heikki A., et al. Modulation of humoral immune response through probiotic intake. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2000; 29:47-52.
- ⁸³ Borruel N., Carol M., Casellas F., et al. Increased mucosal tumour necrosis factor alpha production in Crohn's disease can be downregulated *ex vivo* by probiotic bacteria. *Gut.* 2002; 51:659-664.
- ⁸⁴ Holzer P. et al (2012). Neuropeptide Y, peptide YY and pancreatic polypeptide in the gut-brain axis. *Neuropeptides* 46: 261-274.
- ⁸⁵ Tortora, G.J. Derrickson, B. Principios de anatomía y fisiología. 11ª ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 2006.
- ⁸⁶ Ramos L. (2007) Eje estrés-mastocito y regulación de la inflamación en la mucosa intestinal: desde la salud intestinal hasta el intestino irritable. *Med Clin (Barc).*
- ⁸⁷ Caroll Beltrán M. IBS, a low grade inflammatory process - myth or reality? *Gastroenterol. latinoam* 2013; Vol 24, Supl N° 1: S 25-S 28
- ⁸⁸ Kajander K, Myllyluoma E, Rajilić-Stojanović M, Kyrönpalo S, Rasmussen M, Järvenpää S, Zoetendal EG, de Vos WM, Vapaatalo H, Korpela R. Ensayo clínico: la suplementación con probióticos multiespecies alivia los síntomas del síndrome del intestino irritable y estabiliza microbiota intestinal. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008; 27 : 48–57.
- ⁸⁹ Zeng J, Li YQ, Zuo XL, Zhen YB, Yang J, Liu CH. Ensayo clínico: efecto de las bacterias activas del ácido láctico sobre la función de barrera mucosa en pacientes con síndrome de intestino irritable con predominio de diarrea. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008; 28 : 994–1002.
- ⁹⁰ Ducrotté P, Sawant P, Jayanthi V. Ensayo clínico: *Lactobacillus plantarum* 299v (DSM 9843) mejora los síntomas del síndrome del intestino irritable. *Mundial J Gastroenterol.* 2012; 18 : 4012–4018.
- ⁹¹ Roberts LM, McCahon D, Holder R, Wilson S, Hobbs FD. Un ensayo controlado aleatorio de un "alimento funcional" probiótico en el tratamiento del síndrome del intestino irritable. *BMC Gastroenterol.* 2013; 13 : 45.
- ⁹² Madempudi, R.S., Ahire, J.J., Neelamraju, J. *et al.* Randomized clinical trial: the effect of probiotic *Bacillus coagulans* Unique IS2 vs. placebo on the symptoms management of irritable bowel syndrome in adults. *Sci Rep* 9, 12210 (2019). <https://doi.org/10.1038/s41598-019-48554-x>

ANEXOS

Anexo I:

Cuadros de los estudios seleccionados y sus datos mas importantes

1)

<i>Autores fecha de publicación</i>	<i>Subtip o de SII</i>	<i>Nº</i>	<i>Edad media</i>	<i>Sexo</i>	<i>Probioticos y dosis utilizadas</i>	<i>Duración</i>	<i>Resultados</i>
K. Kajander E. Myllyluoma M. Rajilic - Stojanovic S. Kyronpalo M. Rasmussen S. Jarvenpaa H. Vapaatalo R. Korpela 6/10/2007 Finlandia	Todos los tipos	<u>Prueba</u> n = 43 <u>Control:</u> n = 43	<u>Prueba:</u> 50 años <u>Control:</u> 46 años	<u>Prueba:</u> 41 F – 2 M <u>Control:</u> 39 F – 4 M	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG <i>L. rhamnosus</i> Lc705 <i>Propionibacterium freudenreichii</i> ssp. <i>shermanii</i> JS <i>Bifidobacterium animalis</i> ssp. <i>lactis</i> Bb-12 Dosis: 1×10^7 UFC <u>Bebida probiótica:</u> 120 ml a base de leche que contenía <i>L. rhamnosus</i> GG (ATCC 53103, LGG (Valio Ltd, Helsinki, Finlandia)), <i>L. rhamnosus</i> Lc705 (DSM7061), <i>P. freudenreichii</i> ssp. <i>shermanii</i> JS (DSM 7067) y <i>B. animalis</i> ssp. <i>lactis</i> Bb12 (DSM 15954). <u>Bebida placebo:</u> (Valio Ltd, Helsinki, Finlandia) sin probióticos, pero por lo demás similar a la bebida probiótica.	20 semanas	↑ Estabilización de la microbiota intestinal ↓ Distensión y dolor abdominal en el grupo probiótico ↓ Síntomas generales de SII

2)

Autores y fecha de publicación	Subtipo de SII	N°	Edad media	Sexo	Probióticos y dosis utilizadas	Duración	Resultados
J. Zeng Y.-Q. Li SG. Zuo Y.-B. Zhen J. Yang C.-H. Liu 20/8/2008 China	SII-D	<u>Prueba:</u> n = 14 <u>Control:</u> n = 15	<u>Prueba:</u> 46,6 años <u>Control:</u> 45,8 años	<u>Prueba:</u> 10 F – 4 M <u>Control:</u> 9 F – 6 M	<i>S. thermophilus</i> Dosis: 1×10^8 UFC <i>L. bulgaricus</i> <i>L. acidophilus</i> <i>B. longum</i> Dosis: 1×10^7 UFC <u>Bebida probiótica:</u> 200ml de una leche fermentada probiótica disponible comercialmente (AB100 Jianneng; Bright Dairy, Shanghai, China) o una bebida láctea formulada (DuDu; Bright Lácteos). <u>Bebida placebo:</u> 200ml de producto lácteo similar en características organolépticas pero sin contenido bacteriano.	4 semanas	Mejora de la función de barrera mucosa y los síntomas intestinales ↓ Permeabilidad del intestino delgado ↓ Síntomas generales de SII

3)

<i>Autores y fecha de publicación</i>	<i>Subtipo de SII</i>	<i>Nº</i>	<i>Edad media</i>	<i>Sexo</i>	<i>Probioticos y dosis utilizadas</i>	<i>Duración</i>	<i>Resultados</i>
Ducrotté P Sawant P Jayanthi V 8/2012 Francia - India	SII-D principalmente	<u>Prueba:</u> n = 108 <u>Control:</u> n = 106	<u>Prueba:</u> 36,53 años <u>Control:</u> 38,4 años	<u>Prueba:</u> 38 F – 70 M <u>Control:</u> 25 F – 81 M	<i>L. plantarum</i> 299v Dosis: 1×10^{10} UFC Los pacientes recibieron el suplemento 1 vez al día.	4 semanas	↓ Número de deposiciones diarias ↓ Dolor abdominal ↓ Distension abdominal

4)

Autores y fecha de publicación	Subtipo de SII	N°	Edad media	Sexo	Probióticos y dosis utilizadas	Duración	Resultados
Lesley M Roberts Deborah McCahon Roger Holder Sue Wilson FD Richard Hobbs 7/3/2013 Reino Unido	SII-E SII-M	<u>Prueba:</u> n = 91 <u>Control:</u> n = 88	<u>Prueba:</u> 44,6 años <u>Control:</u> 43,7 años	<u>Prueba:</u> 74 F – 14 M <u>Control:</u> 77 F – 14 M	<i>B. lactis</i> CNCMI-2494 Dosis: $1,25 \times 10^{10}$ UFC <i>S. thermophilus</i> <i>L. bulgaricus</i> . Dosis: 1.2×10^9 UFC <u>Bebida probiótica:</u> 125 g producto fermentado disponible comercialmente que contenía <i>Bifidobacterium</i> <i>lactis</i> (cepa número I-2494 en la Colección Nacional Francesa de Cultivos de Microorganismos (CNCM, París, Francia; colección Danone número DN-173010) junto con los dos entrantes de yogur clásicos, <i>S.</i> <i>thermophilus</i> (cepa CNCM número I-1630) y <i>L.</i> <i>bulgaricus</i> (cepas CNCM números I-1632 e I-1519). <u>Bebida placebo:</u> 125 g de producto lácteo no fermentado a base de leche sin probióticos y con un contenido de lactosa similar al producto de prueba.	12 semanas	Mejoría significativa en los síntomas del SII en ambos grupos, sin diferenciación.

5)

<i>Autores y fecha de publicación</i>	<i>Subtipo de SII</i>	<i>N°</i>	<i>Edad media</i>	<i>Sexo</i>	<i>Probióticos y dosis utilizadas</i>	<i>Duración</i>	<i>Resultados</i>
Ratna Sudha Madempudi , Jayesh J. Ahire , Jayanthi Neelamraju , Anirudh Tripathi Satyavrat Nanal 21/8/2019 India	Todos los tipos	<u>Prueba:</u> n = 53 <u>Control:</u> n = 55	<u>Prueba:</u> 44,4 años <u>Control:</u> 42,3 años	<u>Prueba:</u> 12 F – 41 M <u>Control:</u> 18 F – 37 M	<i>B. coagulans</i> Unique IS2 Dosis: 2×10^9 UFC Los pacientes recibieron el suplemento 1 vez al día.	10 semanas	Disminución de los síntomas graves: ↓ Malestar abdominal ↓ Distensión abdominal ↓ Urgencia evacuatoria y sensación de evacuación incompleta ↓ Formación de gases

Anexo II:

Proveedores de cepas de probióticos en Argentina:

Chr. Hansen Monroe 1295, Quilmes	Comercializa los cultivos BB-12®, LA-5® y L. casei 431®, todos ellos tienen una trayectoria histórica de uso seguro en aplicaciones lácteas, además de estar respaldados por diversas investigaciones científicas. Esta empresa ha desarrollado y puesto en práctica métodos de producción propios, que aseguran la estabilidad de los cultivos desde el inicio del proceso de fabricación, hasta el consumo. Además sus productos se fabrican respetando Buenas Prácticas de Fabricación (GMP), y normas ISO, HACCP, y farmacéuticas.
Diagramma San Lorenzo 1055-3000 Santa Fe	Esta empresa argentina cuenta con un Departamento de Investigación y Desarrollo dedicado a la búsqueda, identificación y desarrollo de microorganismos que amplíen su línea de productos. Los nuevos desarrollos surgen a partir del aislamiento de cepas autóctonas y fundamentalmente apuntan a: • Microorganismos probióticos para uso humano. • Microorganismos probióticos para uso animal.
Cerela Chacabuco 145, San Miguel de Tucumán	Esta organización trabaja en conjunto con el CONICET y cuenta con más de 1200 cepas de Lactobacilos.

Fuente: Alimentosargentinos.gob.ar

Anexo III:

A continuación se detalla una tabla con diferentes alimentos y bebidas probióticas disponibles y comercializadas en Argentina, con objetivo de mejorar y potenciar la biodiversidad colonica del paciente con SII a través de la alimentación.

Fuente: elaboración propio a través de datos del mercado.

<i>Alimentos probióticos</i>	<i>Características</i>
Actimel	Lactobacillus casei defensius DN 114001 
Sancor Bio	Lactobacillus casei Sancor CRL 431 + Lactobacillus acidophilus Sancor CRL 730 + fructanos naturales (inulina – FOS) 
Activia acti regularis	Bifidobacterium animalis DN 173010 + prebiótico FOS (inulina) 

Yogurísimo con Provitalis	Lactobacillus casei + bifidobacterium 
Bioqueso Ilolay Vita	Bifidobacterium sp. + Lactobacillus casei (paracasei) + Lactobacillus acidophilus 
Queso port salut La Serenisima (entero, light o sant paulin)	Con probióticos LGG 
Kefir de agua Marcas comerciales: Bekefir, Sr. Kefir, Viothani, Que kefir, Reset, Okaje, Tierra florida, Aguitas cristalinas	Lactobacilos, Estreptococos 
Kefir de leche o “leche fermentada” Marcas comerciales: Tierra florida, Yogurt de kefir Tania’s, Viothani	Lactobacillus Kefiri. 

Kombucha Marcas comerciales: Neptune, Live Kombu	Te fermentado por el hongo SCOBY (Symbiotic Colony Of Bacteria and Yeast) 
Miso Marcas comerciales: Bitarwan, Hinomoto, Sakura	Pasta elaborada a partir de la soja, fermentada por el hongo Koji. 
Natto	Semillas de soja fermentadas con Bacillus natto 
Tempeh	Elaborado a partir de la fermentación de habas de soja por el hongo Rhizopus oligosporus. 
Chucrut Marcas comerciales: Rolnik, Specht Sauerkraut, Flor del jardin, La tranquila, Los montes	Elaborado a partir de la fermentación de repollo. 

Kimchi Marcas comerciales: Fermento Natural,	Al igual que el chucrut se elabora a partir de repollo y pimientos, contiene gran cantidad de microorganismos entre los principales Bacillus mycoides, B. pseudomycoides, B. subtilis, Lactobacillus brevis. 
Vinagre de sidra de Manzana Marcas comerciales: Oh yeah it's vegan, Clovis, Vinagres vivos, Pampa gourmet, De nigris,	Elaborado a partir de la fermentación de manzanas. 
Tepache de piña	Bebida elaborada a partir de la fermentación de la piña o ananá. 
Pickles vegetales	Elaborados a través de diferentes vegetales como: pepinos, repollo, zanahoria, cebollas, ajíes. Aportan microorganismos del genero Lactobacilos 

Fuente: elaboración propio a través de datos del mercado.

Anexo IV:

A continuación, se detallan algunos ejemplos de menú con incorporación de probióticos para pacientes con SII según tendencia a la diarrea o estreñimiento. Los mismos son a modo de ejemplo, ya que cada caso y cada paciente debe abordarse de forma individual.

SII con tendencia a diarrea:

-Desayuno/merienda:

- ✓ Infusiones cortadas con leche de kéfir
- ✓ Tostadas de pan blanco o galletitas de agua con queso port salud con lactobacilos
- ✓ Compota de pera o manzana con yogurt natural y salvado de avena
- ✓ Yogurt de kéfir
- ✓ Crep de harina de arroz relleno con yogurt natural y jalea de membrillo

-Almuerzo/cena:

- ✓ Filet de merluza al horno acompañado con arroz blanco con queso port salut descremado con lactobacilos,
- ✓ Sopa de miso con fideos cabello de ángel
- ✓ Pechuga de pollo grille acompañada de puré mixto con queso port salut descremado con lactobacilos
- ✓ Soufflé de calabaza y queso port salud con lactobacilos
- ✓ Terrina de arroz, calabaza y pollo con queso port salut
- ✓ Calabaza rellena de arroz, pollo y queso port salut

SII con tendencia a estreñimiento:

-Desayuno/merienda:

-
- ✓ Infusiones cortadas con leche de kéfir
 - ✓ Licuado de frutas a base de kéfir de agua o kombucha
 - ✓ Yogurt con granola y fruta
 - ✓ Crackers integrales con queso port salut y chucrut
 - ✓ Yogurt de kéfir con gelatina
 - ✓ Tostadas integrales con semillas con queso port salud con lactobacilos
 - ✓ Panqueques de banana y salvado de avena con salsa a base de yogurt natural y arándanos
 - ✓ Muffin de durazno, yogurt de kéfir y avena

-Almuerzo/cena:

- ✓ Milanesa de pollo rebozada con copos de avena acompañada con chucrut o kimchi
- ✓ Ensalada de quínoa, pepino, tomate, zanahoria y pickles, aderezada con vinagreta a base de yogurt natural.
- ✓ Hamburguesa de garbanzos y lentejas con queso port salud con Lactobacillus y aderezo de yogurt natural con pimentón, pan integral con semillas
- ✓ Ensalada de arroz integral, atún, choclo, tomate en cubos y pickles aderezada con queso crema de kéfir.
- ✓ Bruschetta integral con rúcula, tomate, pickles y queso port salut rayado.
- ✓ Tarta integral de puerro, champiñones, pollo y queso port salut.

Anexo V: diccionario de abreviaciones:

SII: Síndrome de intestino irritable

SII-D: Síndrome de intestino irritable con tendencia a diarrea

SII-E: Síndrome de intestino irritable con tendencia a estreñimiento

SII-M: Síndrome de intestino irritable mixto

SII-NC: Síndrome de intestino irritable no clasificable

SBI: Sobrecrecimiento bacteriano intestinal

SG: Sensibilidad al gluten

EII: Enfermedad inflamatoria intestinal

GI: Gastroenteritis infecciosa

SII-PI: Síndrome de intestino irritable post infeccioso

Glut 2: Glucose transporter type 2

Glut 5: Glucose transporter type 5

ZO-1: zonula occludens 1

TNF- α : Factor de necrosis tumoral alfa

IL: Interleucina

NF- κ B: Factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas

IFN- γ : Interferon gamma

HPA: Eje hipotálamo pituitaria-adrenal

CRF: Factor liberador de corticotrofina

UFC: Unidades formadoras de colonias

IgA: Inmunoglobulina A