

Baroni Cecilia, Gandini Angeli Milagros, Peredo Bárbara.

**Instituto Universitario Fundación H. A. Barceló**  
**FACULTAD DE MEDICINA. CARRERA DE NUTRICIÓN**



**Trabajo Final de Investigación**

Relación entre la disminución de la sintomatología de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal y el uso de alimentos probióticos. Estado del conocimiento.

**Alumnos:** Baroni, Cecilia;

Gandini Angeli, Milagros;

Peredo, Bárbara.

**Directora del Trabajo de Investigación:** Lic. Garrido, Julieta

**Asesora metodológica:** Mg. Sandra Cavallaro

**Año de cursada de TFE:** 2017.

JULIETA C. GARRIDO  
Licenciada en Nutrición  
M. N. 2603

## Índice

Resumen.....	4
Resumo: .....	5
Summary: .....	6
1. Introducción.....	7
2. Marco teórico.....	8
2.1 Microflora Intestinal.....	9
2.2 Enfermedad Inflamatoria Intestinal: descripción, abordaje clínico, clasificación y manejo nutricional. ....	12
2.2.1 Colitis Indeterminada.....	15
2.2.2 Enfermedad de Crohn.....	15
2.3 Patología.....	16
2.3.1 Epidemiología .....	16
2.3.2 Etiopatogenia .....	17
2.3.3 Síntomas y signos .....	18
2.3.4 Diagnóstico.....	19
2.3.5 Tratamiento .....	19
2.3.6 Manejo Nutricional.....	20
2.4 Colitis Ulcerosa .....	20
2.4.1 Patología .....	20
2.4.2 Epidemiología .....	21
2.4.3 Etiopatogenia .....	21
2.4.4 Síntomas y Signos.....	21
2.4.5 Diagnóstico.....	22
2.4.6 Tratamiento .....	23
2.4.7 Manejo Nutricional.....	23
2.5 Déficit nutricionales en Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa .....	24
3. Probióticos .....	24
a. Historia de los probióticos.....	25
b. Características de los probióticos .....	27
4. Justificación y uso de los resultados .....	29

5. Objetivos.....	30
5.1 Objetivo General:.....	30
5.2 Objetivos específicos:.....	30
6. Diseño Metodológico .....	30
• Pertinencia .....	31
• Exhaustividad:.....	31
• Actualidad: .....	31
6.1 Tipo de estudio y diseño general: .....	31
6.2 Población y muestra: .....	31
6.3Técnica de muestreo: .....	31
6.4 Criterios de inclusión: .....	31
6.4.1 Criterios de exclusión:.....	32
6.5 Tratamiento estadístico propuesto .....	32
6.6 Procedimiento para la recolección de información .....	32
7. Resultados.....	33
8. Discusión .....	58
9. Conclusión.....	61
10. Bibliografía:.....	64

## Resumen

La Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII) abarca un conjunto de enfermedades que afectan al tubo digestivo provocando procesos inflamatorios crónicos en alguna de sus partes (desde la boca hasta el ano). Entre estas enfermedades se encuentra la Colitis Ulcerosa, la Enfermedad de Crohn y la Colitis Indeterminada. Se cree que el consumo de probióticos, alimentos con microorganismos vivos adicionados que permanecen activos en el intestino en cantidades suficientes como para alterar la microflora intestinal del huésped, podría resultar beneficioso para la salud de pacientes que padecen Enfermedad Inflamatorio Intestinal (EII).

El objetivo principal de este trabajo es analizar la información científica disponible acerca de la influencia del consumo de alimentos y/o suplementos alimentarios que contienen probióticos sobre la sintomatología de pacientes que padecen Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII). Para alcanzar este objetivo se realizó un estudio de investigación documental basada en la recopilación de documentos científicos, su comparación, clasificación y análisis de los resultados mediante tablas comparativas. Asimismo se realizó un relevamiento de los probióticos más utilizados y la normativa vigente tanto nacional como internacional.

Encontramos que las mayores tasas de prevalencia e incidencia de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal se encuentran en Europa Occidental y Norteamérica, siendo los países asiáticos, los latinoamericanos y los de Europa Oriental los que presentan los niveles más bajos. En la actualidad, el mercado de alimentos funcionales se encuentra en expansión.

Según el relevamiento bibliográfico, aunque los alimentos que contienen probióticos cobran interés para su acción terapéutica en el tratamiento de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal, aún no se cuenta con evidencia científica concluyente que pueda asegurar esta remisión y su uso en la clínica. De acuerdo a los resultados obtenidos, cada cepa probiótica analizada tiene propiedades diversas, por lo que se sugiere no tipificarlas para una única patología.

---

**Palabras claves:** Alimentos funcionales, EEI, Probióticos

## **Resumo:**

A Doença Inflamatória Intestinal (DII) engloba um grupo de doenças que afetam o trato digestivo, causando processos inflamatórios crônicos em algumas de suas partes (da boca ao ânus). Entre estas doenças é colite ulcerativa, doença de Crohn e colite indeterminada. Acredita-se que o consumo de probióticos, alimentos com adição de microrganismos vivos que permanecem ativos no intestino em quantidades suficientes para alterar a microflora intestinal do hospedeiro, poderia ser benéfico para a saúde de pacientes portadores de Doença Inflamatória Intestinal (DII).

O objetivo principal deste trabalho é analisar as informações científicas disponíveis sobre a influência do consumo de alimentos e / ou suplementos alimentares contendo probióticos sobre a sintomatologia de pacientes portadores de Doença Inflamatória Intestinal (DII). Para atingir este objetivo, foi realizado um estudo documental de pesquisa com base na compilação de documentos científicos, sua comparação, classificação e análise dos resultados por meio de tabelas comparativas. Da mesma forma, foi feita uma pesquisa sobre os probióticos mais utilizados e as regulamentações nacionais e internacionais atuais. Descobrimos que as maiores taxas de prevalência e incidência de Doença Inflamatória Intestinal são encontradas na Europa Ocidental e na América do Norte, com os países asiáticos, latino-americanos e do leste europeu apresentando os níveis mais baixos. Atualmente, o mercado de alimentos funcionais está se expandindo.

De acordo com o levantamento bibliográfico, embora alimentos contendo probióticos sejam de interesse para sua ação terapêutica no tratamento da Doença Inflamatória Intestinal, ainda não há evidências científicas conclusivas que possam garantir essa remissão e seu uso na clínica. De acordo com os resultados obtidos, cada cepa probiótica analisada possui propriedades diferentes, por isso sugere-se não tipificá-las para uma única patologia.

---

**Palavras-chave:** Alimentos funcionais, LES, probióticos.

## Summary:

Intestinal Inflammatory Disease (IBD) encompasses a group of diseases that affect the digestive tract causing chronic inflammatory processes in some of its parts (from the mouth to the anus). Among these diseases is Ulcerative Colitis, Crohn's Disease and Indeterminate Colitis. It is believed that the consumption of probiotics, foods with added live microorganisms that remain active in the intestine in sufficient quantities to alter the intestinal microflora of the host, could be beneficial for the health of patients suffering from Inflammatory Bowel Disease (IBD).

The main objective of this work is to analyze the available scientific information about the influence of the consumption of food and / or dietary supplements containing probiotics on the symptomatology of patients suffering from Inflammatory Bowel Disease (IBD). To achieve this objective, a documentary research study was carried out based on the compilation of scientific documents, their comparison, classification and analysis of the results through comparative tables. Likewise, a survey was made of the most commonly used probiotics and current national and international regulations.

We found that the highest rates of prevalence and incidence of Inflammatory Bowel Disease are found in Western Europe and North America, with Asian, Latin American and Eastern European countries presenting the lowest levels. Currently, the functional food market is expanding.

According to the bibliographic survey, although foods containing probiotics are of interest for their therapeutic action in the treatment of Inflammatory Bowel Disease, there is still no conclusive scientific evidence that can ensure this remission and its use in the clinic. According to the results obtained, each probiotic strain analyzed has different properties, so it is suggested not to typify them for a single pathology.

---

**Key words:** Functional foods, LES, Probiotics.

## **1. Introducción**

El término microflora intestinal (MFI) hace referencia a una variedad de microorganismos vivos, principalmente bacterias anaerobias, que colonizan el intestino desde el nacimiento, donde el neonato cuenta con un sistema inmunitario inmaduro y requiere de estímulos inmunogénicos de la microbiota en desarrollo para su maduración.

La MFI se asocia con efectos benéficos en el huésped, como la promoción de la maduración y la integridad del epitelio intestinal, protección contra patógenos y la modulación inmunológica, así como también cumple un rol fundamental en el mantenimiento del equilibrio inmunológico intestinal a través de la prevención de la inflamación.

Hoy día son numerosos los temas de investigación que relacionan la MFI en el origen de diversas dolencias, por lo que las terapias nutricionales aplicadas en enfermedades atópicas e inflamatorias, se han sustentado en la satisfacción de los requerimientos nutricionales y en la selección de inmunoreguladores e inductores de desarrollo microbiológico.

La Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII) abarca un conjunto de enfermedades que afecta al tubo digestivo provocando procesos inflamatorios en alguna de sus partes, pudiendo abarcar desde la boca hasta el ano; alcanzando su cronicidad mediante ciclos de inactividad (fase de remisión) y periodos de actividad (brotes).

Entre estas enfermedades se encuentra la Colitis Ulcerosa, la Enfermedad de Crohn y Colitis Indeterminada.

La administración de probióticos y prebióticos, en forma de alimentos o suplementos alimentarios, constituyen estrategias idóneas para modular la composición de la flora y potenciar sus efectos metabólicos beneficiosos en la salud de pacientes que padecen Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII).

Teniendo en cuenta la importancia de los alimentos Probióticos en EII, el objetivo general de este trabajo es analizar el consumo y comercialización de éstos alimentos y/o suplementos, y comparar la mejoría de síntomas a partir de la investigación y evidencia de estudios realizados en diferentes partes del mundo.

## **2. Marco teórico**

El tracto gastrointestinal, debido a sus características morfológicas, a su superficie y a las funciones que lleva a cabo, entre ellas, el intercambio de nutrientes y la actividad inmunológica, presenta el más complejo sistema inmune de mucosas (SIM), conteniendo el mayor porcentaje de linfocitos T y B.<sup>1</sup>

Su función es efectuar una respuesta inmune de acuerdo al antígeno que se presente, o bien desarrollar mecanismos de tolerancia para preservar ciertos antígenos, los que ingresan por vía oral o los que se hallan en el intestino.<sup>1</sup>

La homeostasis del tracto gastrointestinal está regulada por diferentes elementos:



- Las enzimas pancreáticas.
- El mucus.
- La microbiota intestinal.

Como la mayor concentración y diversidad de microorganismos se encuentra en la cavidad oral y en el colon, la fisiología y composición de la mucosa varía a lo largo del tracto gastrointestinal.<sup>1</sup> Asimismo, la gran diversidad de microbiota intestinal, llamada microflora intestinal, presenta un rol fundamental en el organismo.

### **2.1 Microflora Intestinal**

La microflora intestinal (MFI) se puede considerar como un órgano que comienza a adquirirse después del nacimiento. Está compuesta por una gran diversidad de bacterias que cumplen múltiples funciones; tanto la velocidad de colonización como el tipo de microorganismos, influenciadas por factores externos como el medio ambiente y la nutrición, tienen gran repercusión en el desarrollo del sistema inmune y la predisposición de padecer ciertas enfermedades.<sup>2,3</sup>

La MFI se asocia con efectos benéficos en el huésped, como la promoción de la maduración y la integridad del epitelio intestinal, protección contra patógenos y la modulación inmunológica, como también cumple un rol fundamental en el mantenimiento del equilibrio inmunológico intestinal como la prevención de inflamación.<sup>2</sup>

Al nacer el intestino estéril del feto es colonizado por microorganismos del medio ambiente. Las primeras en colonizar son las *Enterobacterias* y las *Bifidobacterias*, influenciando su composición el tipo de parto, niveles de higiene, medicamentos utilizados antes del parto, y el tipo de alimentación del recién nacido.<sup>2</sup>

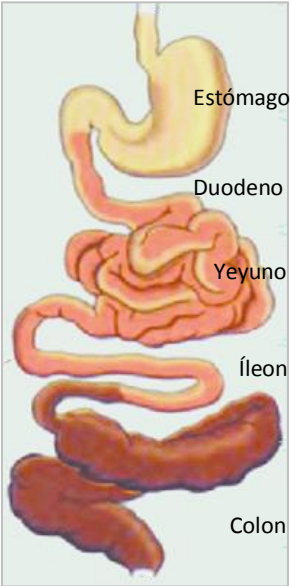
A partir del segundo año de vida, la microflora cambia y comienza a formarse el esbozo de lo que va a ser la microflora del adulto.<sup>2</sup>

Las *Bifidobacterias* constituyen sólo el 5-15% del total, superada por las *Bacteroidetes*, *Eubacterias* y *Peptococcacea*. En la medida que pasan los años siendo más notorio en los ancianos, la motilidad intestinal disminuye retardando el tránsito y llevando a una alteración en el metabolismo de los nutrientes. Estos cambios afectan la composición de la MFI, produciendo una disminución de las especies de *Bacteroides*, *Bifidobacterias* y *Lactobacillus*, y un aumento de las *Enterobacterias*, *Staphylococcus*, *Streptococcus* y *Candida albicans*.<sup>2</sup>

A pesar de estar en contacto permanente con microorganismos en el medio ambiente, la composición de la MFI se mantiene estable.<sup>3</sup>

Existen diferencias tanto en la concentración como en el tipo de microorganismos que la componen a lo largo de todo el tracto gastrointestinal.<sup>3</sup> La densidad microbiana en las zonas proximal y media del intestino delgado es relativamente baja, pero aumenta en gran medida en la parte distal de éste (10<sup>8</sup> bacterias/mL) y en el colón (10<sup>11</sup>-10<sup>12</sup> bacterias/g).<sup>3</sup>

La administración de probióticos y prebióticos, en forma de alimentos o suplementos alimentarios, constituyen estrategias idóneas para modular la composición de la flora y potenciar sus efectos metabólicos beneficiosos<sup>3</sup>

Tabla 1: Composición bacteriana en MFI <sup>29</sup>	Figura 1: Distribución de probióticos en el tubo digestivo. <sup>4</sup>																		
<table border="1"> <tr> <td colspan="2" data-bbox="204 583 854 636">Bacterias anaeróbicas obligadas: 99 % (100:1 – 1.000:1)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="204 636 537 741"><b>Bacilos gramnegativos</b></td> <td data-bbox="537 636 854 741">Bacteroides : 30%</td> </tr> <tr> <td data-bbox="204 741 537 898"><b>Bacilos grampositivos</b></td> <td data-bbox="537 741 854 898">Bifidobacterium: 25 % Eubacterium Clostridium</td> </tr> <tr> <td colspan="2" data-bbox="204 898 854 951"><b>Cocos grampositivos</b></td> </tr> <tr> <td colspan="2" data-bbox="204 951 854 1003"><b>Bacterias aerotolerantes:</b> &lt; 0,1 % (1: 1.000)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="204 1003 537 1045"><b>Enterobacterias</b></td> <td data-bbox="537 1003 854 1045">E. coli</td> </tr> <tr> <td data-bbox="204 1045 537 1087"><b>Enterococcus</b></td> <td></td> </tr> <tr> <td data-bbox="204 1087 537 1129"><b>Staphylococcus</b></td> <td></td> </tr> <tr> <td data-bbox="204 1129 537 1209"><b>Lactobacillus</b></td> <td></td> </tr> </table>	Bacterias anaeróbicas obligadas: 99 % (100:1 – 1.000:1)		<b>Bacilos gramnegativos</b>	Bacteroides : 30%	<b>Bacilos grampositivos</b>	Bifidobacterium: 25 % Eubacterium Clostridium	<b>Cocos grampositivos</b>		<b>Bacterias aerotolerantes:</b> < 0,1 % (1: 1.000)		<b>Enterobacterias</b>	E. coli	<b>Enterococcus</b>		<b>Staphylococcus</b>		<b>Lactobacillus</b>		 <p data-bbox="870 701 1003 732"><i>Lactobacillus</i></p> <p data-bbox="870 793 1008 852"><i>Streptococcus</i> <i>Lactobacillus</i></p> <p data-bbox="870 900 1073 1161"><i>Enterobacterias</i> <i>Esterococo faecalis</i> <i>Bacterioides</i> <i>Bifidobacterias</i> <i>Peptiococcus</i> <i>Peptoestreptococcus</i> <i>Ruminococcus</i> <i>Clostridium</i> <i>Lactobacillus</i></p>
Bacterias anaeróbicas obligadas: 99 % (100:1 – 1.000:1)																			
<b>Bacilos gramnegativos</b>	Bacteroides : 30%																		
<b>Bacilos grampositivos</b>	Bifidobacterium: 25 % Eubacterium Clostridium																		
<b>Cocos grampositivos</b>																			
<b>Bacterias aerotolerantes:</b> < 0,1 % (1: 1.000)																			
<b>Enterobacterias</b>	E. coli																		
<b>Enterococcus</b>																			
<b>Staphylococcus</b>																			
<b>Lactobacillus</b>																			
<p>FUENTE: Instituto Danone para la nutrición y salud.</p>	<p>FUENTE: Scielo, Importancia de la microbiota intestinal en pediatría</p>																		

## **2.2 Enfermedad Inflamatoria Intestinal: descripción, abordaje clínico, clasificación y manejo nutricional.**

Es un término que comprende una serie de manifestaciones clínicas, cuya característica principal es la inflamación crónica del tubo digestivo, que puede presentarse en diferentes tramos del mismo.<sup>5</sup> La cronicidad de la enfermedad, está mediada por ciclos de inactividad que se relacionan con la fase de remisión y períodos de actividad clínica denominados brotes o recidivas.<sup>5</sup>

Se conocen tres patologías dentro de este término: Enfermedad de Crohn (EC), Colitis ulcerosa (CU) y Colitis Indeterminada (CI)<sup>5</sup>.

Si bien existen diferencias entre cada una de ellas, hay similitudes que muchas veces dificultan su identificación. El diagnóstico de EC y CU se debe establecer según la definición de Lennard-Jones a través de las características clínicas, endoscópicas, radiológicas, histológicas y en la evolución de la enfermedad.<sup>5</sup>

La gravedad de cada una de estas patologías depende del comportamiento, la localización, la extensión, el grado de actividad inflamatoria y las manifestaciones extra intestinales ligadas a la enfermedad.<sup>5</sup>

En el Hospital de Gastroenterología Dr. Carlos Bonorino Udaondo el grupo enfermedades inflamatorias, liderado por la Dra. Alicia Sambuelli, ha registrado 4061 pacientes (2883 CU, 1178 EC). De los datos de obtenidos de las estadísticas del Ministerio de Salud del Gobierno de la Ciudad de Buenos Aires, entre el 2008 y

el 2010, los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal representan el 7 al 7.5% de las internaciones. Entre el 2008 y el 2016 el número de consultas al sector de EII por año tuvo una media de 3293,5 encontrando un incremento cercano al 100% de las consultas (2364 versus 4457), siendo la mayoría pacientes en seguimiento. La media de casos nuevos al año que concurren al hospital fue de 164.5.<sup>32</sup> La misma autora realiza, en el año 2000, una revisión de todas las consultas realizadas por enfermedades inflamatorias en los hospitales del Gobierno de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, hallando un incremento constante de las mismas desde 1990, tendencia que se mantiene (figura 2), observando además que el número de casos de colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn se fueron equiparando (figura 3).

En la tabla 2 se observa el movimiento hospitalario en el Hospital Carlos B. Udaondo por primeras consultas y sus ulteriores visitas, desde el año 2008 hasta el 2017.

Tabla N°2: Movimiento Hospitalario del Hospital de Gastroenterología Carlos Bonorino Udaondo de 2008 a 2017

Año	1era Consulta	Consulta ulterior	Total
2017	92	3650	3742
2016	52	4405	4457
2015	61	3377	3488
2014	144	3964	4108
2013	293	3466	3759
2012	110	3084	3194
2011	257	2368	2625
2010	Sin datos	Sin datos	Sin datos
2009	214	2189	2403
2008	185	2179	2364

Fuente: Gobierno de la Ciudad de Buenos Aires

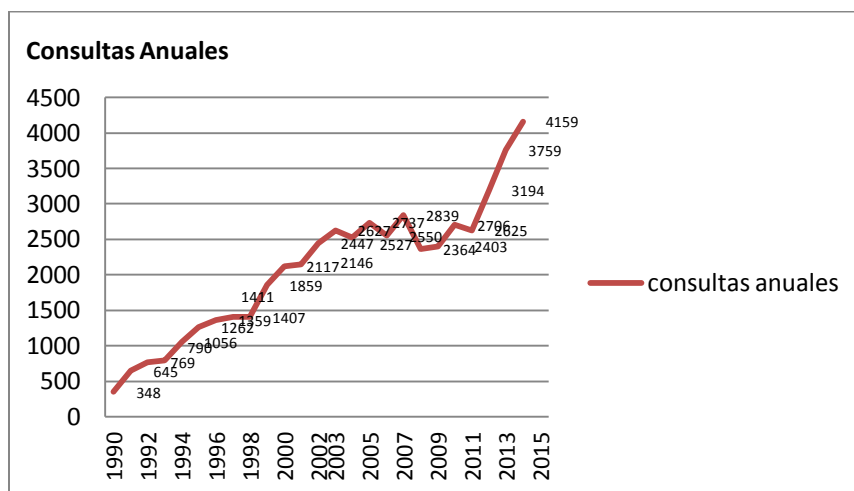


Figura 2: Se observa el número creciente de consultas ambulatorias por Enfermedad Inflamatoria Intestinal desde la creación del grupo EII. Se indican los aumentos registrados entre el período 1990 hasta 2015. Hospital Bonorino Udaondo, Ciudad de Buenos Aires. Fuente: Elaboración propia a partir de datos recabados.

Tabla N° 3: Egresos por EII en Hospitales Públicos. Buenos Aires 2010

Hospital	UC	DC	Total
Álvarez	1	0	9530
Argerich	-	1	12765
Durán	1	-	9187
Fernández	1	1	10632
Penna	-	-	13160
Pirovano	3	1	10238
Piñeyro	-	-	12913
Ramos Mejía	-	-	11872
Rivadavia	1	-	6568
Tornú	-	-	4685
Santojani	1	-	16727
Vélez Sarsfield	2	-	5994
Zubizarreta	2	-	3110
B. Udaondo	91	56	1954
<b>Total</b>	<b>103</b>	<b>59</b>	<b>129335</b>

Fuente: Gobierno de la Ciudad

### **2.2.1 Colitis Indeterminada**

Este término era utilizado cuando se producían cirugías de colitis fulminante y se extraían partes del intestino. Más adelante, con el avance tecnológico y con el empleo de endoscopías, hace referencia a una enfermedad inflamatoria crónica que exclusivamente afecta al colon, luego de descartar la colitis infecciosa y otras causas de las misma.<sup>5</sup>

Se propuso llamar a esta enfermedad “EEI no clasificable”. Si bien se podían obtener características microscópicas de un colon resecado, esto no era posible en biopsias endoscópicas, que permitían el diagnóstico de colitis indeterminada. Los pacientes que padecían esta patología, en su mayoría eran diagnosticados con colitis ulcerosa.<sup>5</sup>

### **2.2.2 Enfermedad de Crohn**

La EC puede manifestarse en cualquier sector del tubo digestivo, desde la boca hasta el ano. Las áreas más afectadas son el íleon terminal y el ciego, aunque también puede presentarse afectado el recto y en algunos casos, la orofaringe.<sup>5</sup>

Tiene tres características:

- Segmentaria, es decir, puede haber tramos del intestino que no se ven afectados por la enfermedad

- Asimétrica: a lo largo de la circunferencia del tubo digestivo y de las diferentes zonas donde se localiza la misma
- Transmural, abarca todo el espesor de la pared intestinal.<sup>5</sup>

### **2.3 Patología**

La inflamación se produce por el engrosamiento de las capas del intestino, ocasionando las siguientes patologías:

- ✓ Ulceraciones;
- ✓ Fisuras, pudiendo producirse fístulas rectales;
- ✓ Engrosamiento de capas con estenosis;
- ✓ Mesenterio espeso con ganglios;
- ✓ Granuloma epitelial o gigantocelular<sup>7</sup>.

#### **2.3.1 Epidemiología**

De acuerdo a estudios realizados, la enfermedad puede producirse tanto en varones como mujeres, independientemente de la etnia y edad. En la mayoría de los casos se desencadena durante la tercera edad, y unos pocos casos en personas con menos de 20 años de edad. Se estima que 2 de cada 1000 habitantes se encuentran afectados.<sup>7</sup>

Diversos estudios epidemiológicos demuestran incidencia y prevalencia crecientes de EC, con aumento en torno a 15 veces en las últimas décadas, en especial en



Nueva Zelanda y Australia, que sumaron 16 casos por cada 100.000 habitantes y en Estados Unidos con 7 por cada 100.000. Con mayor ocurrencia en los centros urbanos y población de clase alta, la EC alcanza prevalencia de 50:100.000 en países desarrollados.<sup>7</sup>

En Brasil aún son escasos los estudios sobre su prevalencia y uno de los primeros trabajos publicados destacó un número creciente de portadores de EC en la segunda mitad del siglo XX. Un estudio realizado en San Pablo encontró estimativa de 14,8 casos por 100.000 habitantes, con igual proporción en relación a la incidencia entre mujeres y hombres.<sup>8</sup>

En nuestro país, en la provincia de Córdoba, un estudio realizado en 2016, arrojó una notable prevalencia de CU, pero aquellos pacientes diagnosticados con EC presentaron más frecuencia de daño colónico y menor necesidad de terapia anti TNF.<sup>9</sup>

### **2.3.2 Etiopatogenia**

La etiopatogenia de la enfermedad es desconocida aún hasta el día de hoy, pero se cree que está relacionada con la desregulación de la respuesta inmune de la mucosa intestinal a los antígenos en individuos susceptibles genéticamente. Hay un incremento en pacientes con padres que la padecen. Si es uno solo de los progenitores la incidencia es de 5.2%, si son los dos progenitores el riesgo es de 36%.<sup>7</sup>

Además de estar asociada genéticamente, la E.C parece estar vinculada a factores ambientales (tabaco, componentes de la dieta), factores psicológicos y alteraciones inmunológicas.<sup>7</sup>

### **2.3.3 Síntomas y signos**

Los síntomas que se pueden presentar durante el transcurso de la enfermedad pueden ser cólicos, diarrea hídrica con hipermotilidad con esteatorrea y sangre en materia fecal, astenia, pérdida de peso, fiebre vespertina.<sup>7</sup>

Si hay fístula puede haber dolor, fiebre y leucocitosis. Muchas veces en el control médico se palpa una masa irregular dada por el engrosamiento del íleon terminal y del meso.<sup>7</sup>

Además de los síntomas descritos anteriormente se pueden presentar manifestaciones extradigestivas, como osteoarticulares (artritis periférica, espondiloartritis anquilosantes, sacroileitis) cutaneomucosas (eritema nudoso, pioderma gangrenoso, aftas bucales) oftalmológicas (espirocleritis, uveítis) hepatobiliares (esteatosis hepática, litiasis vesicular, hepatitis granulomatosa, colangitis esclerosante) urinarias (litiasis urinaria oxálica, infecciones) cardiovasculares (endocarditis, hipercoagulabilidad) y broncopulmonares.<sup>7</sup>

#### **2.3.4 Diagnóstico**

Uno de los estudios más comunes utilizados para el diagnóstico de la EC es el análisis del patrón de citocinas intracelulares en sangre periférica, con un predominio de citocinas tipo 1. A causa de estudios realizados en adultos tras varios años de enfermedad y en niños en fase inicial de la misma, se cree que el perfil inflamatorio en células de sangre periférica es variable dependiendo del tiempo de evolución de la enfermedad y de terapias utilizadas.<sup>10</sup>

Entre los estudios para el diagnóstico de la enfermedad se encuentran:

- ✓ Rx directa de abdomen,
- ✓ Examen de materia fecal,
- ✓ Ecografía y tomografía,
- ✓ Colonoscopia y endoscopia.<sup>10</sup>

#### **2.3.5 Tratamiento**

El tratamiento más común de la EC es el uso de antiinflamatorias, recurriendo a la cirugía como última medida, si el tratamiento con fármaco y dietoterapia son ineficaces.<sup>7</sup>

Se indica para el tratamiento el uso de corticoides, aminosalicilatos (sulfasalazina o mesalazina), antibióticos (metronidazol) e inmunosupresores como azatioprina o ciclosporina, en Argentina se indica con mayor frecuencia Infliximab, cuando el paciente no responde al tratamiento convencional.<sup>7</sup>

### **2.3.6 Manejo Nutricional**

Es de vital importancia el cribado y la valoración nutricional del paciente desde el comienzo y manifestación clínica de la enfermedad, ya que es común que éstos pacientes presenten diferentes niveles de desnutrición, dependiendo del estadio de la misma.<sup>11</sup>

El manejo nutricional incluye:

- ✓ Vigilancia del estado nutricional;
- ✓ Tratamiento dietético;
- ✓ Tratamiento mediante nutrición enteral (vía oral o por sonda) para la EC activa.<sup>11</sup>

### **2.4 Colitis Ulcerosa**

Esta enfermedad produce una inflamación difusa en la mucosa del colón, generalmente comienza en el recto hacia el ciego, finalizando en la válvula íleocecal. A diferencia de la EC, la CU tiene una afectación continua, y el proceso inflamatorio solo se limita a la mucosa.<sup>5</sup>

#### **2.4.1 Patología**

La enfermedad comienza con la superficie de la luz intestinal enrojecida, húmeda y dolor al tacto, con sangre y moco. Las úlceras pueden variar en tamaño y profundidad; cuando las mismas desaparecen, puede presentarse nódulos.<sup>5</sup>

En los casos más graves, puede dilatarse el colon (megacolon tóxico), en el cual la submucosa puede verse afectada. Como consecuencia se puede presentar peritonitis y exudados fibrinosos.<sup>5</sup>

#### **2.4.2 Epidemiología**

La incidencia de la CU se ha mantenido estable en las últimas décadas, a diferencia de la EC. La media y mediana edad al diagnóstico de CU son generalmente 5- 10 años posteriores en relación a las medias y medianas de EC.<sup>5</sup>

#### **2.4.3 Etiopatogenia**

Es similar a la etiopatogenia de la EC, se desconoce, pero los avances realizados suponen una desregulación genética de la respuesta del huésped a la flora bacteriana y a antígenos lumbinales, como así también factores ambientales que predisponen al desarrollo de la enfermedad.<sup>7</sup>

#### **2.4.4 Síntomas y Signos**

El cuadro clínico puede variar de acuerdo a la extensión y la gravedad de la enfermedad. Los síntomas comprenden diarrea y sangre en las heces e incontinencia rectal; en los pacientes más comprometidos puede haber fiebre, dolor abdominal y pérdida de peso.<sup>5</sup>

En los comienzos del brote, puede haber un aumento de las deposiciones sin sangre en las heces, no se presenta fiebre ni dolor abdominal. En un brote

moderado, el número de deposiciones aumentará, con sangre en alguna de ellas, y con dolor abdominal localizado. Por último, en un brote grave, además del aumento de número de deposiciones, con sangre, nocturno, de consistencia líquida, el paciente experimentará pérdida de peso, fiebre y una importante caída del bienestar en general.<sup>5</sup>

#### **2.4.5 Diagnóstico**

Se basa en anamnesis para poder establecer los indicios de la enfermedad, ya que permite obtener antecedentes familiares, consumo de fármacos y demás características, que pueden acercar al profesional a un diagnóstico certero sobre qué tipo de EEI se está manifestando.<sup>5</sup>

La exploración física y el tacto rectal son indispensables.<sup>5</sup>

Otro aspecto a tener en cuenta a la hora de establecer el diagnóstico es la rectosigmoidoscopia, cuyos resultados obtenidos mediante las biopsias que este estudio obtiene, se puede obtener el diagnóstico certero de la CU.<sup>5</sup>

Luego de contar con dicho diagnóstico, se debe constatar la gravedad de la enfermedad, la localización, para establecer el tratamiento terapéutico y nutricional que se va a llevar a cabo.<sup>5</sup>

#### **2.4.6 Tratamiento**

Durante el brote, el tratamiento se basa en controlar el mismo, y mantener al paciente estable en etapa de remisión; se indican para el tratamiento antiinflamatorios entre los que se encuentran aminosalicilatos y corticoides, e inmunomoduladores.<sup>6</sup>

La mesalazina, que se encuentra dentro del grupo de los aminosalicilatos, es el más utilizado en CU como también en EC, para el control del brote leve o moderado y en la etapa de remisión.<sup>6</sup>

Si el tratamiento con fármacos y dietoterapia son ineficientes, en situaciones clínicas concretas se recurre a granulocitoaféresis, un sistema de diálisis filtrando la sangre lo que permite al enfermo abandonar los corticoides y mantenerse en estado de remisión de la enfermedad con sesiones periódicas.<sup>6</sup>

#### **2.4.7 Manejo Nutricional**

En los casos más graves, en donde la alimentación enteral no pueda administrarse, como en las hemorragias masivas, perforación cólica o megacolon tóxico, se prescribe la alimentación parenteral.<sup>5</sup>

La alimentación enteral es mucho más eficiente en cuanto a la disminución de la morbilidad asociada a alimentación parenteral y a la cirugía en los pacientes que la requieran.<sup>5</sup>

## **2.5 Déficits nutricionales en Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa**

Dado que las dos patologías se pueden manifestar en diferentes tramos del tracto gastrointestinal, de acuerdo a la localización de la lesión, pueden producirse diferentes déficits de nutrientes.

*Figura 3: Déficits nutricionales en Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa*

Déficit	Enfermedad de Crohn	Colitis Ulcerosa
Vitaminas liposolubles	Estrés oxidativo- malabsorción de sales biliares	
Vitaminas Hidrosolubles	Riesgo de complicaciones dérmicas y óseas	
Cobre	En pacientes Con fístulas	
Calcio	Mal absorción en 13% de los pacientes	Uso de Corticoides
Ácido fólico	En pacientes con tratamiento de sulfasalazina	
Hierro	Pérdida de sangre crónica	Inflamación y úlceras en el colon
Proteínas	Inhibición de eritropoyetina, alteración en el metabolismo de óxido nítrico	Fermentación- butirato: efecto patogénico
Hidratos de Carbono	Aumento del catabolismo y pérdida enteral de las mismas	

### **3. Probióticos**

Según la The Food Agricultural Organization/World Health Organization (FAO/WHO) los probióticos han sido definidos como “organismos vivos que administrados a dosis adecuadas aportan un beneficio de salud al huésped”. Son organismos no patógenos (levaduras o bacterias) presentes en los alimentos que



pueden producir beneficios en la salud del consumidor, al mejorar el balance microbiano. Estos, una vez ingeridos regulan la microflora intestinal. La cantidad que deben administrarse varían de un país a otro en función de su legislación, deberían contener  $>10^6 - 10^8$  CFU/G o  $> 10^8 - 10^{10}$  UFC/dosis de células viables. Son definidos como seguros según el acrónimo inglés “GRAS” (generally recognized as safe).<sup>13</sup>

#### **a. Historia de los probióticos**

El ruso Eli Metchnikoff, galardonado con el premio Nobel por sus trabajos en el instituto Pasteur, afirmó que “la dependencia de los microbios intestinales con respecto a los alimentos hace posible adoptar medidas para modificar la flora de nuestro organismo, y sustituir los microbios nocivos, por los microbios útiles” (Metchnikoff, 1907)<sup>13</sup>

Durante esa época, el pediatra Henry Tissier, observó que niños con diarrea, tenían en sus heces un escaso número de bacterias bífidas, que, por el contrario, eran abundantes en niños sanos, por lo que sugirió la posibilidad de administrar a los pacientes con diarrea estos microorganismos para restablecer la flora intestinal.<sup>13</sup>

Fuller aporta una nueva definición para destacar el carácter microbiano de los probióticos, definiéndolos como “suplemento dietético a base de microbios vivos

que afecta beneficiosamente al animal huésped, mejorando su equilibrio intestinal”.<sup>13</sup>

En el año 2013 la Asociación Científica Internacional para probióticos y prebióticos reevaluó la definición de probióticos de la FAO/OMS 2001 “microorganismos vivos que cuando se administran en cantidades adecuadas confieren un beneficio para la salud del huésped”.<sup>13</sup>

En este documento, se plantea estudiar a la microbiota humana en su composición y características biológicas, dando a conocer microorganismos que no se encuentran dentro del campo de la alimentación pero que pueden resultar beneficiosos en la medicina clínica, y entrarían en el concepto de probióticos.<sup>13</sup>

Las determinaciones tomadas fueron las siguientes:

No se considera probiótico a:

- los alimentos fermentados tradicionales sino se le realiza un estudio comprobando los beneficios.
- Los trasplantes de microbiota fecal.

Sólo se considerará probiótico si se comprenden las cepas definidas de muestras humanas, con evidencia, seguridad y eficacia.<sup>14</sup>

**b. Características de los probióticos**

La selección de bacterias que se lleva a cabo para ser elegido como un probiótico es una tarea que lleva muchos años de investigación, por ello las características que deben cumplir son las siguientes:<sup>15</sup>

- Ofrecer seguridad biológica, para evitar infecciones en el huésped;
- Tolerancia inmunológica;
- Resistencia a los ácidos gástricos y las sales biliares, para poder llegar vivos al intestino;
- Dar adhesión a la superficie de la mucosa intestinal y colonizar así el segmento gastrointestinal;
- Promover el efecto barrera, es decir, la capacidad de producir sustancias con acciones tróficas sobre el epitelio de la mucosa intestinal.<sup>15</sup>

TABLA 4: Efectos que producen en el organismo

Digestión de proteínas	Debido al aporte enzimático, la flora probiótica favorece la digestión de las proteínas, especialmente en niños, ancianos, durante las convalecencias y en los casos de malabsorción. <sup>15</sup>
Digestión de las grasas	La enzima lipasa de los probióticos convierte las grasas en ácidos grasos y glicerol; están indicados para enfermedades con alteración del metabolismo de las grasas. <sup>15</sup>
Digestión de la lactosa y asimilación de aminoácidos	Los lactobacilos producen una importante cantidad de Betagalactosidasa, que aumenta la tolerancia a la lactosa. <sup>15</sup>
Síntesis de vitaminas del grupo B	Ciertos cultivos de bacterias requieren del aporte de vitaminas del complejo B para su metabolismo, mientras que otras sintetizan vitaminas K, B12, B9 y B2. <sup>15</sup>
Efectos terapéuticos	El efecto barrera que se produce para evitar las infecciones en el organismo, se puede llevar a cabo mediante diferentes mecanismos: Disminución del pH, limitando el desarrollo de <i>Escherichia coli</i> y de la <i>Salmonella</i> . También con los ácidos orgánicos se ve favorecido el peristaltismo del intestino. Deconjugación de sales biliares, lo que aumenta la capacidad de inhibición sobre el desarrollo de bacterias que en la forma conjugada. Compiten con gérmenes patógenos por la colonización; su adherencia a las células intestinales permite una colonización rápida del tubo digestivo. <sup>15</sup>
Aumento de la capacidad inmune	Los probióticos actúan no solo en las células implicadas en la inmunidad natural, sino también en la inmunidad específica y también sobre los macrófagos. Además, aportan beneficios en cuanto a la síntesis de anticuerpos como IgA secretorias en la luz intestinal. <sup>15</sup>
Neutralización de tóxicos	Estimulan la función hepática, neutralizando así a los productos tóxicos. Se pueden acumular en la flora intestinal para reducir la absorción de amoníaco, aminados y el indol. <sup>15</sup>

#### **4. Justificación y uso de los resultados**

De las patologías comprendidas en la Enfermedad Inflamatoria Intestinal, la Enfermedad de Crohn y la Colitis Ulcerosa, según las estadísticas del Gobierno de la Ciudad, en Argentina, en los últimos ocho años han aumentado su prevalencia de acuerdo al movimiento hospitalario realizado en el Hospital Carlos B. Udaondo, lo que supone un creciente número de consultas y posteriores tratamientos para mejorar o remitir los síntomas.

A través de este trabajo de recopilación de datos bibliográficos se pretende analizar el consumo de alimentos y/o suplementos que contengan probióticos y su relación con la modificación de la sintomatología de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal de acuerdo a la evidencia científica a nivel nacional e internacional; así como también la normativa vigente para su comercialización.

## **5. Objetivos**

### **5.1 Objetivo General:**

- Analizar la información científica disponible acerca de la influencia del consumo de alimentos y/o suplementos alimentarios que contienen probióticos sobre la sintomatología de pacientes que padecen Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII)”.

### **5.2 Objetivos específicos:**

1. Realizar un relevamiento de los productos probióticos más consumidos en la actualidad, en relación a las Enfermedades Inflamatorias Intestinales, a través de un estudio comparativo en diferentes países.
2. Analizar la legislación existente en distintos países para la comercialización de alimentos y suplementos que contengan probióticos.

## **6. Diseño Metodológico**

Investigación documental. Recolección, selección y análisis de documentos científicos nacionales e internacionales. Definición de criterios de inclusión y síntesis de la información relevada. Registro de las fuentes conforme a normativas APA.

La clasificación de los trabajos analizados se realizó considerando los siguientes criterios<sup>16</sup>:

- **Pertinencia:** fuentes acordes con el objeto de investigación y con sus objetivos.
- **Exhaustividad:** fuentes consultadas necesarias y suficientes para fundamentar la investigación, que permitan su clasificación.
- **Actualidad:** fuentes actuales que reflejen los últimos avances de la disciplina y los antecedentes más pertinentes.

### **6.1 Tipo de estudio y diseño general:**

Se realizó un estudio de investigación documental basada en la recopilación de documentos científicos, comparación y análisis de resultados.

### **6.2 Población y muestra:**

La muestra refiere a la selección de trabajos que contienen información para el abordaje de los objetivos planteados.

### **6.3 Técnica de muestreo:**

Se llevó a cabo un muestreo no probabilístico, por conveniencia.

### **6.4 Criterios de inclusión:**

Se incluyeron trabajos científicos publicados en revistas de reconocida trayectoria, en bases de datos de Universidades Nacionales e Internacionales, en organismos

no gubernamentales específicos del área temática de nutrición y salud, y libros de autores reconocidos en la disciplina.

#### **6.4.1 Criterios de exclusión:**

Se excluyeron notas de divulgación o trabajos científicos de fuentes no reconocidas, así como también trabajos científicos que no realicen un abordaje temático conveniente a los objetivos del presente trabajo.

#### **6.5 Tratamiento estadístico propuesto**

Se realizaron tablas y gráficos para presentar los resultados más relevantes, vinculados a los objetivos del presente trabajo, encontrados en las publicaciones seleccionadas

#### **6.6 Procedimiento para la recolección de información**

Para conocer cuáles son los alimentos y/o suplementos que contienen probióticos, su comercialización en nuestro país y a nivel internacional, y analizar su incidencia en el tratamiento con la posible remisión de los síntomas de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal, se realizó un relevamiento de bases de datos de bibliotecas y publicaciones en revistas científicas, tratados y acuerdos de organismos internacionales, de acuerdo a criterios de búsqueda específicos.



## **7. Resultados**

Diversos estudios llevados a cabo tanto en animales de experimentación como en pacientes que padecen la Enfermedad Inflamatoria Intestinal, arrojaron resultados que dan cuenta que es posible manipular la flora bacteriana con la administración de probióticos produciendo un efecto inmunomodulador de la respuesta inflamatoria.<sup>16</sup>

Para realizar un relevamiento de los productos probióticos más consumidos en la actualidad en relación a las Enfermedades Inflamatorias Intestinales, se realizó tanto una búsqueda bibliográfica de los probióticos más utilizados (Tabla 5) como un análisis bibliográfico de los estudios internacionales y nacionales que vinculan el consumo de probióticos con distintas EII.

Los estudios clínicos publicados por diferentes instituciones se analizaron siguiendo los criterios de exhaustividad, pertinencia y actualidad, para corroborar si se dispone de evidencia científica que avale que el uso de probióticos es beneficioso para aliviar los síntomas o provocar la remisión de éstos en la Enfermedad Inflamatoria Intestinal. Los resultados de este análisis se sintetizan en la tabla 6.

Las cepas probióticas con estudios clínicos publicados se relevaron del Instituto de Lactología Industrial. Los datos se sintetizan en la tabla 5, donde se destaca el nombre de la cepa y su aplicación según tipo de patología intestinal.

Tabla 5: Principales cepas probióticas con estudios clínicos publicados

Fuente: Instituto de Lactología Industrial – CONICET.

CEPA	Diarrea por rotavirus	Diarrea asociada a antibióticos	Diarrea por <i>Clostridium Difficile</i>	Diarrea del viajero	Otras diarreas bacterianas agudas	Intolerancia a la lactosa	Constipación crónica	Cáncer intestinal	Síndrome de intestino irritable	<i>Helicobacter pylori</i>	Modulación de la respuesta inmune
<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG (valio)	✓	✓		✓	✓	✓		✓		✓	✓
<i>Lactobacillus paracasei</i> Shirota (yakult)		✓			✓	✓	✓	✓			✓
<i>Bifidobacterium lactis</i> Bb12 (Chr Hansen)		✓			✓	✓	✓	✓			✓
<i>Saccharomyces cerevisiae boulardii</i> (Biocodex)	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓				✓
<i>Lactobacillus acidophilus</i> La5 (Chr Hansen)		✓		✓	✓	✓	✓				
<i>Lactobacillus johnsonii</i> La1 (Nestle)						✓	✓			✓	✓
<i>Enterococcus faecium</i> SF68 (Cernelle)		✓			✓			✓	✓		
<i>Lactobacillus reuterii</i> (Biogaia)	✓				✓			✓			
<i>Bifidobacterium longum</i> BB536 (Morinaga)		✓			✓		✓	✓			✓
<i>Bifidobacterium breve</i> (Yakult)	✓				✓						
<i>Lactobacillus acidophilus</i> NFCM (Rhodia US)	✓				✓	✓		✓			
<i>Lactobacillus plantarum</i> 299v (ProViva, Sweden)						✓			✓		
<i>Lactobacillus acidophilus</i> LB (Lacteol)	✓	✓									

En el Consenso Mexicano sobre probióticos, realizado en Junio de 2017, se efectuaron acuerdos sobre conceptos generales y el uso de los mismos en enfermedades gastrointestinales a través de un metaanálisis bibliográfico donde se analizó la relación uso de probióticos – efectos en la sintomatología de EII, en adultos y en niños. Los resultados más significativos se detallan a continuación:

- Se incluyeron 8 especies diferentes de probióticos, llamado VSL #3 (4 cepas de *Lactobacillus*, 3 cepas de *Bifidobacterium* y una cepa de *S. salivarius*, subespecie *thermophilus*) y los resultados evidenciaron un 20.5 % de probabilidades de reducir la recurrencia postquirúrgica de la EC del grupo VSL #3, en pacientes recientemente operados, comparados con el 42.1 % del grupo VSL#3 iniciado un año luego de realizada la intervención.<sup>25</sup>
- En la CU los resultados de los ensayos fueron más alentadores: algunas cepas demostraron eficacia en la inducción de la remisión de la patología.<sup>24</sup> Un metaanálisis de 20 estudios clínicos, en los que se utilizaron cepas de VSL#3, reveló una respuesta favorable en el mantenimiento de la remisión. Por otro lado, de 13 estudios clínicos, 7 obtuvieron un RR =2.<sup>25</sup>
- Estudios in vivo comprobaron que aquellas dietas en las que se consumen leches fermentadas enriquecidas con *L. casei*, reducen la severidad de las diarreas por rotavirus.<sup>26</sup>

- El tratamiento con *E coli* no patógena puede tener una efectividad equivalente al tratamiento con mesalazina, en el mantenimiento de la remisión de la CU.<sup>27</sup>
- En pacientes con Colitis Ulcerosa se observa reducción de las concentraciones de *Bifidobacterias* y aumento de *Bacteroides*, asociados con la evolución de la enfermedad. Un estudio en 2002 de Ishikawa y Col. Demostró que el consumo de leches fermentadas con *Bifidobacterias* promovió la disminución de los síntomas de la enfermedad. En 3/11 frente al grupo de control 9/10<sup>30</sup>

Por otra parte, dos estudios realizados con *Lactobacillus GG* en niños con enfermedad de Crohn en el Tampere University Hospital (1999), en Finlandia, demostró tener efectos beneficiosos. Administrado a corto plazo (10 días), indujo un aumento en las células secretoras de IgA contra lactoglobulina y caseína, lo que sugiere una estimulación de la respuesta inmunitaria intestinal. Cuando el probiótico era administrado a más largo plazo, durante 6 meses, inducía una disminución de la permeabilidad de la mucosa intestinal además de una reducción en el índice de actividad clínica.<sup>28</sup>

Aunque no se ha establecido el mecanismo por el que actúan estas cepas de *E coli*, se han propuesto varias explicaciones. La primera, hace referencia al posible bloqueo de los receptores de la mucosa intestinal, impidiendo así su unión a cepas patógenas. Una segunda posibilidad se basa en la producción de sustancias con

actividad antagonista sobre determinadas enterobacterias patógenas y no patógenas. Una última explicación se argumenta en los cambios en el pH y composición química del interior del lumen provocados por la administración de *E coli*, que pueden resultar desfavorables para las bacterias responsables de las infecciones y a la vez tener una acción reparadora sobre la mucosa, siendo estos resultados de probable importancia en la resolución del interrogante sobre el origen de la colitis ulcerosa. Los datos sugieren que los episodios de recurrencia en el desarrollo de la colitis ulcerosa, están asociados a la flora del colon. La manipulación de esa flora mediante agentes antibióticos o probióticos, puede resultar de mayor eficacia y tolerancia en un futuro que los tratamientos con inmunosupresores.<sup>26, 27,29</sup>

En referencia al uso de Symprove, se menciona un estudio realizado en el Darent Valley Hospital y Kings London College en pacientes con colitis ulcerosa, que encontró que el 76 % evidenció reducciones fecales disminuidas de calprotectina, proteína liberada durante la inflamación intestinal. Los resultados fueron publicados en el año 2015 por la revista Gastroenterology.<sup>31</sup>

Asimismo, tres estudios realizados comprueban la inhibición de *C. difficile*, *E. coli*, *Shigella sonnei* y MRSA por parte de Symprove:

- 1) Estudio 1: inhibición de *Clostridium difficile* por probióticos comerciales: se cultivaron 4 cepas y probióticos comerciales, cocultivadas con *C. difficile* y se monitorizaron en un calorímetro,

donde se comprobó la actividad inhibitoria de *C. difficile* por parte de Symprove.

- 2) Estudio 2: evaluación de la actividad antipatógena de Symprove en el tracto gastrointestinal humano utilizando tecnología SHIME, en Bélgica: esta tecnología representa un simulador del ecosistema microbiano intestinal humano (SHIME), inoculando *E. coli* adherente invasivo (AIEC), durante 48 hs. Los resultados mostraron la capacidad antiadherente de Symprove.
- 3) Estudio 3 Evaluación de la actividad antibacteriana de Symprove contra patógenos comunes; UCL School of Pharmacy, University College London: en este estudio se mezcló una dosis de *Symprove* con carne esterilizada, una solución de glucosa y *E. coli*, *Shigella* y *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (MRSA). Se incubó sin oxígeno durante 48 horas y se comprobó el efecto antagónico de Symprove sobre los patógenos mencionados.

En la tabla 6 se realiza un análisis y clasificación de la bibliografía consultada. Los criterios de análisis se establecieron en base a la pertinencia, que indica el grado de vinculación con los objetivos y se clasificó en un rango de tres valores (Alto,

Medio y Bajo), la exhaustividad, donde se destaca en N muestral utilizado y la actualidad de los mismos a través del año de publicación.

TRABAJO	EXHAUSTIVIDAD	ACTUALIDAD	PERTINENCIA	BIBLIOGRAFÍA	RESULTADOS
“Evaluación de un probiótico. Multi strain Symprove” Darent Valley Hospital y Kings- London College.	Estudio doble ciego aleatorizado. N=80	2015	ALTA	Base de datos obtenida en la revista científica Gastroenterology URL <a href="http://www.gastrojournal.org">www.gastrojournal.org</a>	El 76 % de los pacientes tuvieron reducciones fecales disminuidas de calprotectina, proteína liberada durante la inflamación intestinal. Alivio de síntomas en pacientes con Colitis ulcerosa.
“Consenso Mejicano sobre Probióticos”. Revista de Gastroenterología de México.	Ensayos clínicos controlados, metaanálisis y revisiones sistemáticas. N= 106 finales	2017	ALTA	Bases de datos: the Cochrane Central Register off controlled trials- Medine Pubmed. URL: <a href="https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0375090616300933">https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0375090616300933</a>	En los estudios referidos a EII encuentran que el uso de probióticos no ha mostrado efectos benéficos en inducción de la remisión. Nivel de evidencia moderado a bajo.
Probióticos e Inflamación intestinal. Sociedad Española de Probióticos Y prebióticos. Borruel, N.	Segun cepas administradas, desde N= 10 a N= 103.	2007	BAJA	Gastroenterol Hepatol. URL= <a href="http://www.elsevier.es">www.elsevier.es</a> ,	Determinados probióticos como E. coli Nissle 1917, Lactobacillus GG, Lactobacillus casei o el preparado VSL#3 han demostrado incrementar la expresión y restaurar la localización de proteínas.
“Probiótico Kimchi previene el cáncer asociado a colitis Ulcerosa”. European Crohn’s and Colitis Organization CHA University, Department of Gastroenterology, Seongnam, South Korea, Cancer Preventive Research Center, Seongnam, Corea del Sur	Ensayos de laboratorio con Modelo animal in vivo	2018	MEDIA	European Crohn’s and Colitis Organisation URL <a href="https://translate.google.com/translate?hl=es-419&amp;sl=en&amp;u=https://www.ecco-ibd.eu/&amp;prev=search">https://translate.google.com/translate?hl=es-419&amp;sl=en&amp;u=https://www.ecco-ibd.eu/&amp;prev=search</a>	El probiótico <i>L. plantarum</i> , contenido en cpkimchi ejerció significativamente acciones inhibitorias de IL-6, STAT3 y NF-κB,. A largo plazo la administración puede proporcionar resultados preventivos en pacientes con Enfermedad Inflamatoria Intestinal
“Efecto comparativo de la E. coli Nissle 1917 y Lactobacillus salivarius sub. CECT 5713 en la composición de la microbiota intestinal y Y la expresión de micro ARN de modelo DNBS de colitis en ratones” Universidad de Granada. Departamento de Farmacología. España.	Compara efectos in vivo de E. coli Nissle 1917 y Lactobacillus salivarius CECT 5713 en ratones.	2015	MEDIA	WorkShop 2015 SEPYP disponible en la siguiente URL <a href="http://www.sepyp.es/es/home">http://www.sepyp.es/es/home</a>	Los resultados mostraron logros en las alteraciones inducidas por DNBS en la expresión de diferentes marcadores inflamatorios y se incrementó la diversidad microbiana intestinal.
“Treatment of ulcerative colitis using fecal bacteriotherapy. J Clin Gastroenterol”. Centre for Digestive Diseases, 144 Great North Rd, Five Dock NSW 2046, Australia. Pub Med. US National Library of Medicine National Institutes of Health	Ensayo clínico pseudoexperimental. N= 6. Pacientes con CU recurrente. Flora fecal de donante (adultos)	2003	MEDIA	Sources of Support: 1. NIH, University of Chicago CTSA K12 Scholars Program UL1 RR024999 (to Dr. Kahn) 2. Gastrointestinal Research Foundation Associates Board	Reversión completa de síntomas y alteraciones colonoscópicas 4 meses después.



Health	sanos estudiados para descartar patógenos), por 5 días			Grant (to Dr. Kahn) <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3183116/">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3183116/</a>	
“Probiotic treatment of acute distal ulcerative colitis with rectally administered Escherichia coli Nissle 1917” Matthes H, Krummenerl T, Giensch M, Wolff C, Schulze J. Department of Gastroenterology, Community Hospital Havelhoehe, Kladower Damm 221, 14089 Berlin, Germany.	Ensayo clínico controlado aleatorizado N= 90 pacientes con CU moderada EcN (10 <sup>8</sup> UFC/ml)	2010	ALTA	Matthes H, Krummenerl T, Giensch M, Wolff C, Schulze J. BMC Complement Altern Med. 2010;10:13.	Remisión más rápida en enemas de 20 y 40 ml (p=0,04)
“Profermin is efficacious in patients with active ulcerative colitis - A randomized controlled trial”. Krag A <sup>1</sup> , Munkholm P, Israelsen H, von Ryberg B, Andersen KK, Bendtsen F. Department of Gastroenterology, Odense University Hospital, Odense, Denmark	Ensayo clínico controlado aleatorizado. N= 74 pacientes con CU moderada a severa	2013	ALTA	Department of Gastroenterology, Odense University Hospital, Odense, Denmark; <a href="https://doi.org/10.1097/01.MIB.0000437046.26036.db">https://doi.org/10.1097/01.MIB.0000437046.26036.db</a>	Remisión en 31% de los pacientes tratados vs. 15%. Se utilizó Profermina (contiene <i>Lactobacillusplantarum</i> ) vs. placebo
“A pilot trial of Saccharomyces boulardii in ulcerative colitis”. Eur J Gastroenterol Hepatol Guslandi M, Giollo P, Testoni P. Gastroenterology Unit, S. Raffaele University Hospital, Milan, Italy	Ensayo clínico pseudoexperimental. N= 25 pacientes con CU leve a moderada <i>Saccharomyces boulardii</i> 250 mg/8 h + Mesalazina	2003	ALTA	IRCCS Ospedale San Raffaele URL : <a href="https://doi.org/10.1097/00042737-200306000-00017">https://doi.org/10.1097/00042737-200306000-00017</a> .	Remisión clínica en 68% de los pacientes
“Clinical effectiveness of probiotics therapy (BIO-THREE) in patients with ulcerative colitis refractory to conventional therapy”. Tsuda Y, Yoshimatsu Y, Aoki H, et al. Scand J Gastroenterol. 2007;42(11):1306-11. Doi. Japan.	Ensayo clínico pseudoexperimental N= 20 pacientes con CU leve a moderada.	2009	ALTA	Scandinavian Journal of Gastroenterology URL: <a href="https://doi.org/10.1080/00365520701396091">https://doi.org/10.1080/00365520701396091</a> .	Remisión de 45% en pacientes con CU refractaria BIO-THREE (2 mg <i>Streptococcusfaecalis</i> T-110, 10 mg <i>Clostridiumbutyricum</i> TO-A y 10 mg <i>Bacillusmesentericus</i> TO-A)
“Inhibitory effect of probiotic Escherichia coli strain Nissle 1917 on adhesion to and invasion of intestinal epithelial cells by adherent-invasive E. coli strains isolated from patients with Crohn’s disease”. Boudeau, J, Glasser A, Julien S, Colombel J, Darfeuille. Michaud A. <i>Pathogénie Bactérienne Intestinale, Laboratoire de Bactériologie, Université d’Auvergne, Clermont-Ferrand, France</i>	Estudio transversal en pacientes con EC, se realizó la Medición de UFC de <i>E. Coli</i> patógena en pacientes suplementados con EcN	2003	ALTA	Alimentary Pharmacology & Therapeutics URL: <a href="https://doi.org/10.1046/j.1365-2036.2003.01638.x">https://doi.org/10.1046/j.1365-2036.2003.01638.x</a> .	Efecto inhibitorio de EcN de 78-99%

<p>“Increased mucosal tumour necrosis factor alpha production in Crohn’s disease can be down-regulated ex vivo by probiotic bacteria”.                  Borruel, N, Carol M., Casellas F, Antolin M, de Lara F, Espin, E, Naval J, Guarner F, Malagelada J. <i>Digestive System Research Unit, Hospitals Vall d’Hebron, Autonomous University, Barcelona, Spain.</i></p>	<p>Estudio transversal.                  N= 10 pacientes con EC y 5 controles</p>	<p>2002</p>	<p>ALTA</p>	<p>US national library of Medicine. National Institutes of health                  URL:  <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1773447/">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1773447/</a></p>	<p>Disminución de marcadores de inflamación en pacientes con <i>L.casei</i> o <i>L.bulgaricus</i> (<math>p&lt;0,01</math>)</p>
<p>“High dose probiotic and prebiotic cotherapy for remission induction of active Crohn’s disease”.                  Fujimori, S. Tatsuguchi, A, Gudis, K, Kishida T, Mitsui K, Ehara A., Kobayashi T, Sekita Y, Seo T, Sakamoto, C. Japan.</p>	<p>Ensayo clínico pseudoexperimental                  N= 10</p>	<p>2007</p>	<p>ALTA</p>	<p>Us National Library of Medicine. URL:  <a href="https://doi.org/10.1136/gut.51.5.659">https://doi.org/10.1136/gut.51.5.659</a>.</p>	<p>Mejoría de los síntomas en 7 pacientes combinando probióticos y prebióticos. Concluyen que tratamientos de altas dosis de pre y probióticos pueden ser seguros y efectivos para el tratamiento de la CD.</p>
<p>“The effects of an oral supplement enriched with fish oil, prebiotics, and antioxidants on nutrition status in Crohn’s disease patients”.                  Wiese, D., Lashner, B. Lerner E, DeMichele, S., Seidner D. Internal Medicine, Vanderbilt University Medical Center, B-510 TVC, Box 396, Nashville, TN 37232-5283, USA</p>	<p>Ensayo clínico pseudoexperimental                  N= 20</p>	<p>2011</p>	<p>MEDIA</p>	<p>Us National Library of Medicine. URL:  <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4457393/">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4457393/</a></p>	<p>Mejoría del estado nutricional e incremento de niveles séricos de 25-OH vitamina D (<math>p&lt;0,01</math>)</p>

Tabla 6: Análisis de la literatura referida a EII.

Para analizar la legislación existente en distintos países para la comercialización de alimentos y suplementos que contengan probióticos, se realizó un relevamiento de la normativa vigente.

De acuerdo a los resultados obtenidos, los probióticos comercializados actualmente se dividen en tres tipos

- Los alimentos fermentados convencionales a los que se le adiciona probióticos y que se consumen con fines nutritivos (yogures, leche, quesos);
- Las leches cultivadas y fermentadas, utilizadas, como vehículos de bacterias probióticas (Actimel, leche acidofila)
- Los suplementos dietéticos o preparaciones farmacéuticas liofilizadas (Ultralevadura, Infloran, etc.).

Es de suma importancia tener en cuenta el rotulado de alimentos y que dicho rotulado se encuentre confeccionado de forma correcta ya que deben tener presente el nombre de la(s) cepa(s) y no solo el nombre de género y especies. Se debe definir su composición bacteriana, identificar las bifidobacterias y distintas especies de bacilos, así como los microorganismos no declarados.

En cuanto a su regulación, las directrices de la FAO/OMS para la evaluación de los probióticos son las siguientes:

- Identificación de la cepa (especie y cepa), secuenciación del genoma, depósito de la cepa en cultivos.
- Caracterización funcional: prerrequisitos + propiedades probióticas, pruebas *in vivo* y *ex vivo*, ensayos en modelos animales.
- Evaluación de la seguridad.
- Ensayo de fase I en seres humanos.
- Evaluación de la eficacia: ensayo de fase II en seres humanos (doble ciego, controlado por placebos), preferentemente más de un estudio.
- Evaluación de la eficacia: ensayo fase III en seres humanos (documentación de efectos adversos, comparación con el tratamiento estándar para una patología específica).

Luego, se evalúan los resultados, condiciones adecuadas de almacenamiento, concentración de bacterias viables suficiente para ejercer efecto beneficioso al final de su vida útil.<sup>9, 12,15</sup>

El uso de probióticos lleva un desarrollo específico, que contiene las siguientes etapas:

- I. Investigación, aislamiento: en esta etapa se seleccionan las muestras biológicas, se maneja la colección de cultivos y se los identifica.
- II. Selección, escrutinio de cepas: seguridad, funcionalidad, estabilidad, documentación de seguridad, protección legal.

- III. Desarrollo: selección de medios de cultivos óptimos, desarrollo de proceso para la obtención de biomasa, fermentadores, planta piloto, estabilidad a corto plazo.
- IV. Producción: producción industrial, mezcla final, congelación, secado, liofilización, estabilización a largo plazo, envasado.
- V. Distribución, promoción, comunicación: suministro a cadena de distribución, comunicación de los beneficios a prescriptores, compradores, consumidores, comunidad científica y médica.<sup>15</sup>

Los aspectos legales que se tienen en cuenta a la hora de la comercialización y el uso de los probióticos se sostienen en una actividad reguladora que implica habilitaciones y registros de establecimientos, autorizaciones de productos y uso compasivo, sistema de vigilancia, fiscalización y control, y modificación o inclusión de productos o procesos.

Esta regulación contiene la reglamentación de los probióticos como componente de los alimentos, estableciendo que los alimentos elaborados con probióticos serán autorizados por una comisión evaluadora integrada por profesionales especializados pertenecientes a la autoridad sanitaria o a quien la misma designe.<sup>17</sup>

En contexto de legislación de Alimentos Funcionales, Europa y Japón se encuentran más avanzados a nivel mundial. En Japón en 1991 se creó el

reglamento "Tokuhō" o "Food for Specified Health Use", (FOSHU), en español "Alimentos para usos específicos en salud", aún se encuentra vigente, teniendo como finalidad la regulación de la comercialización y etiquetado de algunos alimentos de consumo común en Japón que contienen componentes nutricionales con una función favorable y concreta en la fisiología y salud del organismo humano y que va más allá de su contenido nutricional.<sup>20</sup>

Para que un alimento pueda ser considerado FOSHU se requieren pruebas de que el producto final ejerza un efecto saludable sobre el organismo cuando se lo consume como parte de una dieta corriente. Los productos FOSHU deben presentarse en forma de alimentos habituales y no como comprimidos o cápsulas.<sup>20</sup>

En cuanto a Europa el marco legal de los alimentos funcionales es bastante restrictivo y diferente al de Japón, hay ingredientes y bebidas que son utilizadas en este último con el fin de funcionales, no obstante, en Europa no pueden ser utilizados cumpliendo la misma función.<sup>20</sup>

Europa propuso la creación de un marco legal común que regulara la introducción de alimentos funcionales en el mercado y la formulación de las alegaciones de salud, como modo de comunicar al consumidor el beneficio derivado de su consumo. La propuesta del reglamento comunitario se presentó a la Comisión europea a mediados de 2003 y fue finalmente aprobada el 20 de diciembre de 2006 (CE, n. ° 1924/2006). De acuerdo con la nueva normativa, sólo se permitirá

hacer alegaciones sobre las propiedades saludables demostradas científicamente.<sup>21</sup>

Hay muchos postulados con respecto a los beneficios de los probióticos. El Consejo para Ciencias Agrícolas y Tecnología, publicó un trabajo sobre probióticos, que llega a las siguientes conclusiones:

- entre los años 2001 y 2005 se han publicado cuatro veces más ensayos sobre probióticos que en la década de 1990;
- hay notables diferencias para algunos productos, en lo que refiere a la investigación, entre lo eficaz y lo que propone el mercado;
- las directrices para el examen de la evidencia científica sobre los aspectos funcionales y de seguridad de los probióticos en los alimentos (FAO/OMS 2002), deberían ser el punto de partida de los gobiernos para diseñar las políticas referentes a las nuevas cepas de probióticos para el uso humano.<sup>10</sup>

En base a la nueva reglamentación, sumado a las pautas de la FAO/OMS<sup>2</sup>, se ha recomendado incorporar en el etiquetado de alimentos que contienen probióticos los siguientes aspectos:

- a) nombre del género, especie y cepa de acuerdo con la nomenclatura internacionalmente reconocida;
- b) número mínimo de viables de la cepa probiótica al final de la vida útil;

- c) consumo recomendado para que la dosis del probiótico sea efectiva en relación con la mejora de salud declarada; \*
- d) efectos beneficiosos que puede proporcionar a la salud, condiciones adecuadas de almacenamiento. <sup>21</sup>

\* Se consideran necesario que entre 10<sup>7</sup> y 10<sup>10</sup> organismos viables alcancen el intestino diariamente para que ejerzan su efecto.

La dosificación depende de la cepa y el producto. Los criterios mínimos que deben cumplirse son:

- a) Especificarse por género y cepa;
- b) Estar vivos en el producto;
- c) Administrarse en dosis adecuadas hasta el final de su vida útil.

Las siguientes tablas describen que tipos de productos con probióticos se comercializan en Europa, Asia y América, la empresa que los provee y la composición de cada uno de ellos. En algunos casos, se adicionan también prebióticos, los cuales se especifican para completar la composición del producto.



Tabla N° 7: Compañías que elaboran suplementos que contienen probióticos y descripción de los mismos.

Compañía	Descripción	URL
<b>BioGaia</b>	El cultivo de <i>Lactobacillus reuteri</i> viene en tres formas diferentes que resultan convenientes para el productor: polvo liofilizado, granulos DVS (Direct Vat Set) liofilizados, y pellets congelados	www.biogaia.com
<b>Bio K +</b>	Productor y vendedor de una mezcla probiótica que incluye <i>L. acidophilus</i> y <i>L casei</i>	www.biokplus.com
<b>Chr. Hansen</b>	La gama de cultivos probióticos de la marca "nu-trish" consiste en Probio-Tec, Yo-Fast, y otras mezclas de cultivos "nutrish" con un perfil de viscosidad bien definido que fermenta rápidamente	www.chr.hansen.com
<b>Cerbios. Pharma</b>	Productor de <i>Enterococcus</i> LAB SF 68	www.cerbios.ch
<b>Cerela</b>	Cuenta con cultivos 1200 cepas de diferentes especies de BAL, comercializando LecheBIO (Leche fermentada bioterapéutica) (SanCor), Bioflora (Probiótico reconstituyente de la microbiota intestinal (Sidus) y ActioFerm (Fermentos autóctonos para yogur y quesos)	www.cerela.org.ar
<b>Danisco</b>	La división de cultivos de la compañía desarrolla, produce y comercializa cultivos de inicio, medios, coagulantes y enzimas para quesos, lácteos frescos y otros productos alimenticios, y también suministra cultivos de probióticos para alimentos y suplementos, así como protectores de alimentos naturales	www.danisco.com
<b>Danone</b>	Productor de varias marcas de productos lácteos fermentados que contiene probióticos	www.danone.com
<b>DSM</b>	La línea lafti de probióticos está formulada para asegurar la estabilidad, capacidad de sobrevida, y concentración, e incluye <i>L. acidophilus</i> (Lafti L10), <i>L casei</i> (lafti L26). y <i>Bifidobacterium</i> (Lafti B94)	www.dsm.com
<b>GTC Nutrition</b>	Los fructo oligosacaridos de cadena corta (scFOS) de NutraFlora son una fibra prebiótica natural derivada de la caña de azúcar o de la remolacha	www.gtcnutrition.com
<b>Lallemand</b>	Esta empresa canadiense es proveedora de probióticos y biosuplementos a las industrias productoras de nutraceuticos, alimentos funcionales y farmacéuticos al mercado pero está en la fase de obtención de licencia para terciarizar la producción	www.lallamand.com
<b>Proctor &amp;</b>	"Aling" es un suplemento probiótico producido por PyG. las capsulas de Align contienen <i>Bifidobacterium</i>	www.alinggi.com

Compañía	Descripción	URL
<b>Gamble</b>	<i>infantis</i> 35624	
<b>Sanofi-Aventis</b>	Productor de <i>Bacillus clausii</i> cepas O/C, NR, SIN y T, comercializado en Europa, Asia y Sudamérica como <i>Enterogermina</i>	<a href="http://www.sanofi.aventis.com">www.sanofi.aventis.com</a>
<b>Sensus</b>	La inulina Frutafit y los fructo oligosacaridos de Fructalosa (FOS) son fibras dietéticas solubles con propiedades bifidogenicas/prebióticas, adecuadas para una serie de sistemas de alimentos, para enriquecerlos con fibras, reducir calorías, y sustituir azucares y grasas	<a href="http://www.sensus.us">www.sensus.us</a>
<b>Solvay</b>	Productor de lactulosa (Duphalac) para el tratamiento de la constipación y encefalopatía hepática	<a href="http://www.solvay.com">www.solvay.com</a>
<b>Valio</b>	El probiótico GG <i>Lactobacillus rhamnosus</i> es el más investigado en el mundo y Danone recibió recientemente la licencia para el mercado de yogurt en EE.UU. La familia Gefilus, que contiene LGG es comercializada a nivel mundial	<a href="http://www.valio.fi">www.valio.fi</a>
<b>VSL- Pharmaceuticals</b>	VSL#3 es una mezcla de ocho cepas con 450 mil millones de bacterias vivas por paquete	<a href="http://www.vsl3.com">www.vsl3.com</a>
<b>Winlove</b>	La compañía vende mezclas de cepas probióticas para diferentes indicaciones	<a href="http://www.winlove.com">www.winlove.com</a>
<b>Yakult</b>	produce bebidas probióticas con <i>L casei Shirota</i>	<a href="http://www.yakult.co.jp">www.yakult.co.jp</a>

Fuente: Organización Mundial de Gastroenterología

Tabla 8: Productos comercializados en Europa. FUENTE: Elaboración propia a partir de datos recabados por laboratorios y empresas proveedoras. – 15/05/2018

País	Suplemento	Probiótico	Prebiótico
<b>España</b>	Lactoflora (suplemento) 50 mill. UFC	<i>Bifidobacterium lactis</i> B1 04 <i>Lactobacillus acidophilus</i> NCFM <i>Bifidobacterium lactis</i> Bi 07 <i>Lactobacillus paracasei</i> LPC- 37	Arabinogalacto-oligosacáridos y betaglucanos
	<u>Alflorex</u>	<i>Bifidobacterium</i> 35624	
	<u>Ultralevura</u>	<i>Saccharomyces boulardii</i> CNCM- I 745	
	<u>Casensilus</u>	<i>Lactobacillus</i>	
	<u>Produflora</u>	<i>Lactobacillus acidophilus</i> <i>Bifidobacterium longum</i> <i>Lactobacillus casei</i> <i>Bifidobacterium breve</i> <i>Lactobacillus plantarum</i> <i>Bifidobacterium infantis</i> <i>Lactobacillus bulgaricus</i> <i>Streptococcus thermophilus</i>	
	<u>Profaes 4 probióticos</u>	<i>Bifidobacterium bifidum</i> <i>Lactobacillus acidophilus</i> <i>Bifidobacterium animalis subs. P. lactis</i>	Fructo-oligosacáridos
	<u>Prodefen</u>	<i>Lactobacillus casei</i> <i>Lactobacillus rhamnosus</i> <i>Streptococcus thermophilus</i> <i>Bifidobacterium breve</i> <i>Lactobacillus acidophilus</i> <i>Bifidobacterium infantis</i> <i>Bifidobacterium bulgaricus</i>	Fructo-oligosacáridos
	<u>Casenbiotic</u>	<i>Lactobacillus reuteri</i>	
	<u>Vivomixx</u>	<i>Streptococcus thermophilus</i> <i>Bifidobacterium breve</i> <i>Bifidobacterium longus</i> <i>Bifidobacterium infantis</i> <i>Lactobacillus acidophilus</i> <i>Lactobacillus plantarum</i> <i>Lactobacillus paracasei</i> <i>Lactobacillus delbrueckii spp bulgaricus</i>	
<b>UE (Francia Italia Reino Unido)</b>	<u>SYMPROVE</u>	<i>L. rhamnosus</i> , <i>E. faecium</i> , <i>L. acidophilus</i> , <i>L. plantarum</i>	
	<u>LACTOFLORENE CAPSULAS</u>	<i>L. acidophilus</i> <i>Bifidobacterium bb12</i> <i>Paracasei Lactobacillus casei</i> 431 <i>Bacillus coagulans</i> 513 BC	
	<u>VITAL FLORA INTENSE</u>	<i>Bifidobacterium infantis</i> <i>Bifidobacterium longum</i> <i>Lactobacillus acidophilus</i>	

		<i>Lactobacillus paracasei</i> <i>Lactobacillus plantarum</i> <i>Streptococcus thermophilus</i> <i>Bifidobacterium breve</i>	
	<u>LACTIHOOC PILEJE</u> <u>Cápsulas</u>	<i>B. lactis</i> LA304 <i>B. bifidum</i> LA803 <i>B. lactis</i> LA804 <i>B. breve</i> LA 805 <i>Lb. acidophilus</i> LA 201 <i>Lb. rhamnosus</i> LA 801 <i>Lb. gasserii</i> LA 806 <i>Lb. acidophilus</i> LA 807	
	<u>LACTIBIANE</u> <u>IMEDIA PILEJE</u>	<i>B. longum</i> <i>Lactobacillus helveticus</i> <i>Lactococcus lactis</i> <i>Streptococcus thermophiles</i>	
	<u>PROLACTO</u> <u>ACIDOPHILUS</u>	<i>Lactobacillus acidophilus</i> 4 mills.	Fructo- oligosacáridos
	<u>PRIMADOPHILUS</u> <u>KIDS</u>	<i>B. longum</i> <i>Lactobacillus acidophilus</i> <i>Lb. rhamnosus</i> 3 billones UFC	
	<u>LIFE EXTENSION</u>	<i>Lactospore Bacillus coagulans</i> MTCC5856	
<b>Dinamarca</b>	HOWORU bifido Probiotics (capsulas)	<i>Bifidobacterium lactis</i> HN019	
	HOWORU Dophilus Probiotics (capsulas)	<i>Lactobacillus</i>	
	HOWORU Rhamnosus Probiotics (capsulas)	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> HN001	
	HOWORU Balance Probiotics (cápsulas)	<i>Lactobacillus acidophilus</i> NCFM <sup>®</sup> and <i>Bifidobacterium</i> <i>lactis</i> HN01	
	FloraFIT Probiotics	<i>Bifidobacterium breve</i> Bb-03 <i>Bifidobacterium lactis</i> Bi-07 <i>Bifidobacterium lactis</i> BI-04 <i>Bifidobacterium longum</i> BI-05 <i>Lactobacillus acidophilus</i> La-14 <i>Lactobacillus bulgaricus</i> Lb-64 <i>Lactobacillus brevis</i> Lbr-35 <i>Lactobacillus casei</i> Lc-11 <i>Lactococcus lactis</i> LI-23 <i>Lactobacillus plantarum</i> Lp-115 <i>Lactobacillus paracasei</i> Lpc-37 <i>Lactobacillus rhamnosus</i> Lr-32 <i>Lactobacillus salivarius</i> Ls-33 <i>Streptococcus thermophilus</i> St-21	

Tabla 9: Productos comercializados en Asia: descripción del alimento y su composición. FUENTE: Elaboración propia a partir de datos recabados por laboratorios y empresas proveedoras-

País	Alimento	Probióticos
<b>Japón</b>	Bebida a base de leche fermentada (Yakult)	<i>L. casei Shirota</i> (6,5 mil millones por botella)
	Natto. (SojHappy-Shirakiku))	<i>Bacillus Subtilis</i>
	Koji (Kensho)	<i>Lactobacillus</i>
	Morinaga milk	<i>Bifidobacterium longum BB536</i> ,

Tabla10: Productos comercializados en Oceanía. FUENTE: Elaboración propia a partir de datos recabados por laboratorios y empresas proveedoras-

País	Alimento	Probióticos
<b>Australia</b>	3.1 (AB.BIOTICS) capsulas	<i>Pediococcus acidilactici</i> CECT 7483 <i>Lactobacillus plantarum</i> CECT 7484 <i>Lactobacillus plantarum</i> CECT 7485

Tabla 11: Productos comercializados en América. FUENTE: Elaboración propia a partir de datos recabados por laboratorios y empresas proveedoras. (\*) Son comercializados tanto en Argentina como Chile

País	Alimento	Probioticos	Prebióticos
<b>Argentina</b>	LECHE NIDO CRECIMIENTO 1 + Prebio (Nestlé)		Oligofruktosa e inulina (Cantidad: 3.0 g cada 100 gr de polvo o 0.45 grs /100 ml reconstituida al 15%)
	YOGURT Activa actis regularis (La Serenísima)	<i>B. animalis DN 173 010</i> (Cant: $10^8$ UFC/ml)	inulina (Cantidad: 1.5 gr/100 gr)
	YOGURT ILOLAY VITA Bioarmonis (ILOLAY Y Fundación Favaloro)	<i>B. lactis BB12 Bifidobacterium bb</i>	oligofruktosa
	YOGURT YOGURISIMO CON PROVITALIS (La Serenísima)	<i>L. rhamnosus GG</i> (ATCC 53103) (Cant: $10^7$ UFC/ml)	
	BIOQUESO DE ILOLAY VITA (Iloy y Fundación Favaloro)	<i>Bifidobacterium SP. + L. casei (paracasei) + L. acidophilus</i>	
	<b>FORMULAS PARA NUTRICION ENTERAL EN POLVO</b>		
	ENSURE PLUS CON FOS(de ABOTT)		Fructo-oligosacáridos (Cantidad: 3,56 grs de fos cada 100 g de polvo o 0.83 g de foss / 100 ml Reconstituido 23.2 %)

	LK- ADULTOS MULTIFIBRE (Nutricia Bagó)		Inulina, oligofruktosa y fibra de acacia. (Cantidad: 3.136 grs/100 grs de polvo o 173 grs / 100 ml. Dilución 23,3%)
<b>FORMULAS PARA NUTRICION ENTERAL LISTAS PARA COLGAR</b>			
	FRESUBIN ORIGINAL CON FIBRA ( Fresenius- Kabi)		Inulina (Cantidad: 1.1 grs/100 ml)
	JEVITI PLUS DE ABOIT		Fructo-oligosacáridos (Cantidad:1.0 grs /100 ml)
	NUTRISON MULTIFIBRE (Nutricia- Bagó)		Inulina, oligofruktosa, fibra de acacia (Cantidad: 1.5 grs. /100 ml)
	NAN 2 con PROTECT PLUS (Nestlé)*	<i>B. longum</i> y <i>L. rhamnosus</i>	
	NUTRILON Premium 1 (Nutricia- Bagó)*		Galacto-oligosacáridos y fructo-oligosacáridos (Cantidad: GOS: 5.2 grs /100 gr de polvo o 0.72 grs /100 ml dilución estándar 13,8 % FOS: 0.6 g /100 Gr de polvo o 0.08 Gr /100 ml. Reconstitución al 13.8 %)
	NUTRILON PREMIUM 2 (Nutricia- Bagó)*		Galacto-oligosacáridos y fructo-oligosacáridos (Cantidad: GOS 4.76 /100 grs de polvo o 0.72 gr/100 ml . reconstitución al 13.8 % FOS: 0.51 g/100 g de polvo o 0.58 Gr/100 ml. Reconstitución al 13.8 %)
	NUTRILON PREMIUM 3 (Nutricia- Bagó)*		Galacto-oligosacáridos y fructo-oligosacáridos (Cantidad: GOS: 4.11 grs de polvo/100 gr o 0.72 /100 ml reconstitución 13.8 % FOS: 0.4 grs/100 grs polvo o 0.08 /100 ml. Reconstitución 13.8 %)
<b>Chile</b>	Bebida láctea, Super calo (CALO)	<i>L casei</i> CRL 431	
	Bebida láctea, Vilib (Colun Danone)	<i>L acidophilus</i> NCFM	
	Yogurt y bebida láctea (Activia, Danone)	<i>B animalis spp Lactis</i> DN173030	
	Leche y yogurt (bio, Loncoleche)	<i>B animalis spp lactis</i> Bb12	
	Bebida láctea (BioOk, Loocoleche)	<i>L casei</i> CRL431	
	Bebida láctea (Chamyto, Nestle)	<i>L johnsonii</i> Lal	
<b>Suplementos</b>			
<b>México</b>	polvo para suspensión (sobres 1,5 gr)	<i>L casei Rhamnosus</i> (8x10 <sup>8</sup> UFC/g)	
	Cápsulas (250 mg)	<i>L casei Rhamnisus</i> ( 8x 10 <sup>8</sup> UFC 7g)	
	Comprimidos	<i>L acidophilus</i> LA-5 1x 10 <sup>6</sup> por comprimido	
	Capsulas	<i>L acidophilus</i> 2.0 x 10 <sup>8</sup> mo/g <i>L Bulgariocus</i> 2.0 x 10 <sup>8</sup> mo/g <i>L caseo</i> 2.0 x 10 <sup>10</sup>	

		<i>mo/g</i> <i>L. lactis</i> $5.0 \times 10^7$ <i>mo/g</i> <i>L. plantorum</i> $1,6 \times 10^8$ <i>mo/g</i> <i>S. Lactis</i> $2.0 \times 10^3$ <i>mo/g en una capsula</i>	
<b>Estados Unidos</b>	Yogurt congelado High Culture (YoCream, Dannon)	<i>L. acidophilus</i> NCFM	
	La leche Sweet Acidophilus 1%	<i>L. acidophilus</i>	
	Yogurt helado Freshëns	<i>L. acidophilus</i> NCFM	
	Barra con probióticos Attune	<i>Bifidobacterium lactis</i> HN019, <i>Lactobacillus acidophilus</i> NCFM, <i>Lactobacillus casei</i> LC-11	
	<b><u>Suplementos</u></b>		
	ProbioMax® DF, capsulas	<i>Bifidobacterium lactis</i> <i>L. acidophilus</i> HN019	

### Regulaciones en Argentina:

En Argentina se toma como referencia la normativa internacional existente en cuanto a dosis y cepas aceptadas. El artículo 1390 del CAA contiene especificaciones en relación a los probióticos y establece el mismo requisito de la evaluación por parte de la comisión evaluadora.<sup>19</sup>

El interventor de la Administración Nacional de medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica, en los ocho artículos que comprende este decreto, cita la formación de la comisión evaluadora para la regulación de probióticos, la conformación de la misma por profesionales especializados en el área, expertos del CONICET, de universidades nacionales y otros organismos, cuyas funciones se ejercerán ad honorem.<sup>18</sup> . La comisión deberá evaluar los ensayos presentados por los interesados, para registrarse como probiótico o prebiótico o alimento que lo contenga, de acuerdo a la legislación vigente. También forma parte de los artículos, la posible repetición de los ensayos “in vivo” de los alimentos, cuando haya una modificación.<sup>19</sup>

Por último, el decreto hace referencia al registro del producto en la dirección Nacional de Registro Oficial, a las autoridades de la ciudad Autónoma de Buenos Aires y al departamento de relaciones institucionales.<sup>18</sup> En diciembre de 2006 entró en vigencia una modificación del Artículo 576 del CAA, donde se expresan los recuentos mínimos de bacterias lácticas para cada producto. Establece que para el yogur y la leche acidófila dicho recuento debe ser como mínimo de 107



ufc/g de Bacterias Ácido Lácticas totales mientras que para la leche cultivada el mínimo es 10<sup>6</sup> ufc/g.<sup>22,23</sup>

Con respecto a la seguridad del producto se sabe que:

- Algunas especies de bifidobacterias y lactobacilos son resistentes al tubo digestivo, por lo tanto, no presentan ineffectividad ni toxicidad.<sup>10</sup>
- Las bacterias ácido lácticas tradicionales, muchas veces asociadas a fermentación de alimentos, generalmente son seguras para su consumo oral como parte de alimentos o suplementos para la población sana.<sup>10</sup>
- La Administración de Alimentos y medicamentos (FDA) de EE UU no ha prescrito ninguna declaración para probióticos, que los relacione con la disminución de riesgo de una enfermedad. Los postulados de estructura-función son utilizados para probióticos, pero el uso no requiere la aprobación de la FDA.<sup>10</sup>

El aspecto de la seguridad se plantea con el uso de aislados intestinales de bacterias que se administran en unidades altas en pacientes comprometidos. El uso de probióticos en estos pacientes se restringe a cepas con eficacia aprobada por el comité de ética independiente.<sup>10</sup>

## **8. Discusión**

Las mayores tasas de prevalencia e incidencia de las Enfermedades Inflamatorias Intestinales se encuentran en Europa Occidental y Norte América, siendo los países asiáticos, los latinoamericanos y los de Europa Oriental los que presentan los niveles más bajos. En Argentina, en la encuesta nacional de salud, no están mencionadas las Enfermedades Inflamatorias Intestinales, excepto aquellas enfermedades intestinales transmisibles por bacterias, virus y parásitos. La Enfermedad de Crohn y la Colitis Ulcerosa, se encuentran dentro del grupo de las enfermedades pocas frecuentes (EPOF) y no cuenta con datos epidemiológicos que determinen la cantidad de pacientes que la padezcan ni la incidencia de las mismas.

El Hospital Carlos B. Udaondo, a través del estudio de la Doctora Alicia Sambuelli, da cuenta del creciente número de casos de pacientes que asisten a primeras consultas y luego continúan el tratamiento vinculado a Enfermedad Inflamatoria Intestinal.

Hoy en día, los alimentos funcionales están cobrando importancia en el sector alimenticio y nutricional, de hecho, en países desarrollados el 70 % de la comercialización de dichos alimentos está conformada por probióticos, pero no son reconocidos fácilmente por la sociedad debido a la falta de conocimiento de sus beneficios, su alto valor comercial, la falta de información nutricional y probablemente la desconfianza que pueden producir.

Los quesos con probióticos aún no han sido aceptados como los yogures u otros productos lácteos por diferentes motivos, entre ellos, no considerarse el queso como alimento saludable, la resistencia a modificar el producto y una mala clarificación del mensaje de marketing.

Según el análisis de resultados, se observa que en los países desarrollados como España y Reino Unido, la comercialización y consumo de alimentos y suplementos alimentarios que contienen probióticos y/o prebióticos se encuentra en expansión debido a la cantidad de productos existentes en la industria alimentaria. En Argentina se están incorporando algunos alimentos. En cambio, en México, Japón, Chile, Australia se están insertando en la industria alimentaria poco a poco.

El análisis y clasificación de la bibliografía puso en evidencia que los países con mayor participación en la producción de trabajos científicos vinculados a esta temática son de origen Europeo, destacándose las producciones de Inglaterra, España, Dinamarca, Italia, Alemania y Francia. También se recopilaron trabajos de origen Asiático, de Japón y Corea; americanos, provenientes de México, Colombia y Estados Unidos. Encontramos que las publicaciones más antiguas databan del año 2002, mientras las más actuales se registraron en 2018. De los 14 documentos seleccionados, 7 pertenecían a esta última década. Los niveles de pertinencia en relación a los objetivos de este estudio se establecieron en tres valores (Alto, Medio, Bajo). La selección arrojó que prácticamente el 50% de los estudios (9) tenían alta pertinencia, 4 media y sólo uno de ellos baja. También

Analizamos los N muestrales más frecuentes en las publicaciones, que oscilaron entre valores de 6 hasta 106. Los n muestrales con valores entre 1 y 20 resultaron ser el 33%, mientras que los estudios con n mayores (entre 60 y 100 o más pacientes) alcanzaron el 20%. Finalmente, los resultados expresados en los estudios indican remisiones de la sintomatología que varían en porcentajes entre 35 y el 80%, mientras que otros señalan mejoras en aspectos nutricionales, restauración proteica, cambios en la respuesta inmune. Queremos destacar los resultados del Estudio sobre el Consenso mexicano<sup>24</sup> sobre probióticos, donde se realiza una extensa recopilación de resultados de estudios específicos para las enfermedades intestinales y los probióticos utilizados. Si bien no se encontró de modo concluyente beneficios de los probióticos sobre las EII, se indica que los probióticos, por sus múltiples mecanismos de acción, resultan ser efectivos en la prevención de enfermedades infecciosas e inflamatorias. Este grupo recomienda su utilización en ciertos trastornos intestinales, siempre referidos a la especificidad de la cepa seleccionada.

En Argentina, el Centro de Referencia para Lactobacilos (CERELLA- CONICET) realiza investigaciones de bacterias lácticas en dos grandes áreas: alimentos y salud humana y animal.

Durante el año 2012 CERELLA Tucumán desarrolló dos productos "Yogurito" y "Biosec", yogur y probiótico láctico fermentado respectivamente, con *Lactobacillus*

*rhamnosus* CRL 1505 como parte de un proyecto social, en el que cien mil niños reciben el yogur probiótico tres veces por semana como complemento alimentario.

De acuerdo a los convenios realizados con la Universidad Nacional de Tucumán, el desarrollo tecnológico y su aplicación en las áreas mencionadas, permiten la continuidad de las investigaciones para alcanzar sus objetivos institucionales.

Por último, para la legislación Argentina de acuerdo al Código Alimentario Argentino será considerado probiótico aquel alimento en el que se cumplan los requisitos mencionados en el presente trabajo, por lo que los procesos de comercialización y distribución son rigurosamente controlados por la ANMAT para su utilización por parte de los consumidores.

## **9. Conclusión**

Los probióticos constituyen microorganismos vivos administrados como parte de un alimento, que benefician al consumidor. Éstos deben cumplir ciertas condiciones que determinan no sólo su seguridad, su origen, su resistencia tecnológica y a las barreras biológicas, sino también su valor en la salud de los seres humanos. A pesar de que a estos alimentos con probióticos se les adjudica numerosas ventajas en la disminución de sintomatologías vinculadas a enfermedades intestinales, entre otras, aún no se cuenta con evidencia científica concluyente que pueda asegurar esta remisión y su uso en la clínica.

Sin embargo, como hemos analizado en este trabajo, existe un creciente mercado para este tipo de productos y, al mismo tiempo, un interés en los consumidores preocupados por su salud. El relevamiento bibliográfico puso en evidencia tanto el progresivo interés en la utilización de probióticos en los tratamientos de EII como los niveles de efectividad y seguridad en su aplicación. La complejidad de estas aplicaciones clínicas está vinculada a los múltiples mecanismos de acción de los probióticos en relación a la cepa y sus variaciones en cuanto al grupo etéreo en el que se utilizan. El consenso más generalizado indica que no es conveniente extrapolar resultados a distintas cepas, enfermedades o, incluso, a diferentes situaciones clínicas, debido a que las cepas pueden tener acciones, propiedades, características y efectos terapéuticos significativamente diferentes.

La normativa nacional e internacional regula todos los aspectos vinculados a la producción, uso y comercialización de probióticos, sin embargo, el uso en pacientes se restringe a cepas con eficacia aprobada para patologías específicas.

¿Cuál es el futuro de los alimentos probióticos?

Luego de una caracterización de nuevas cepas probióticas, el objetivo es determinar el uso de probióticos para patologías específicas:

- grupos etéreos con requerimientos metabólicos específicos: recién nacidos, adolescentes;
- personas con enfermedades específicas: colon irritable, cáncer intestinal;

- pacientes con microflora intestinal comprometida: pacientes irradiados, cirugías intestinales.

Para todo ello se requiere un mayor conocimiento de las cepas, nuevos procesos tecnológicos para nuevos alimentos y bebidas, métodos avanzados para el tratamiento del probiótico durante la manufactura, liberación de probióticos en zonas intestinales específicas y creación de simbióticos.

## **10. Bibliografía:**

- 1- Trabajo de tesis doctoral "Análisis y aplicación de estrategias para modular la respuesta inflamatoria en patologías intestinales" Universidad Nacional de la Plata. Consultado en Octubre 2017, disponible en: [http://sedici.unlp.edu.ar/bitstream/handle/10915/51117/Documento\\_completo.pdf?sequence=1](http://sedici.unlp.edu.ar/bitstream/handle/10915/51117/Documento_completo.pdf?sequence=1)
- 2- Composición y Funciones de la flora bacteriana intestinal. Mario Duque MDFCCM Fanny Acero MD. Consultado febrero 2018; disponible en: <https://s3.amazonaws.com/academia.edu.documents/38073739/06-composicion-y-funciones-de-la-flora-bacteriana-intestinal.pdf?AWSAccessKeyId=AKIAIWOWYYGZ2Y53UL3A&Expires=1518721522&Signature=KSJoEm%2FpIbLgC28cR2VfF5xZaoQ%3D&response-content->
- 3- Funciones metabólicas nutritivas de la microbiota intestinal y su modulación a través de la dieta: probióticos y prebióticos. Y Sanz, MC Collado, M. Haros, J. Dalmau; Consultado febrero 2018; disponible en: <http://studylib.es/doc/4889028/funciones-metabolico--nutritivas-de-la-microbiota-intesti...>
- 4- Importancia de la microbiota gastrointestinal en pediatría, Scielo. Consultado en mayo 2018, disponible en: [http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0186-23912017000100049](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0186-23912017000100049)
- 5- Enfermedad Inflamatoria Intestinal. Tercera edición Miguel ángel Gasull- Fernando Gomollón- Joaquín Hinojosa- Antoni Obrador. Ediciones Arán. Consultado en Octubre 2017, disponible en: <http://gedii.dogmasis.pt/op/document/?co=182&h=6ee12>
- 6- MAROTO, N. y HINOJOSA, J. Colitis ulcerosa. Rev. esp. enferm. dig. [online]. 2005, vol.97, n.8, Consultado enero 2018, disponible en: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1130-01082005000800009](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1130-01082005000800009)
- 7- Enfermedad de Crohn Fernando Galindo Universidad Católica. Consultado Abril 2017, disponible en: <http://www.sacd.org.ar/dcuarentaynueve.pdf>
- 8- Ministério da Saúde. Secretaria de Assistência a Saúde. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas - Doença de Crohn. Brasília: Ministério da saúde, 2014. Portaria n.966, de 02 de Novembro de 2004. DOU Brasília, DF, n.214, seção I, p. 77-85, 5 de Nov. 2014.



- 9- Federación Argentina de Gastroenterología, Consultado Junio 2018, disponible en: <http://www.fage.org.ar/>
- 10-World Gastroenterology Organization consultado Diciembre 2017, disponible en: <http://www.worldgastroenterology.org/guidelines/global-guidelines/inflammatory-bowel-disease-ibd/inflammatory-bowel-disease-ibd-spanish>
- 11-Manejo Nutricional de la Enfermedad inflamatoria intestinal. Consultado Abril 2017, disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1575092207714249>
- 12-PEREZ TARRAGO, C.; PUEBLA MAESTU, A. y MIJAN DE LA TORRE, A. Tratamiento nutricional en la enfermedad inflamatoria intestinal. Nutr. Hosp. Consultado en Diciembre 2017, disponible en: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0212-16112008000700003](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-16112008000700003)
- 13-“Probióticos en los Alimentos, Propiedades saludables y nutricionales y directrices para la evaluación” Estudio FAO. Consultado Septiembre 2017, disponible en: <http://www.fao.org/3/a-a0512s.pdf>
- 14-Documento sobre el consenso de la ISAPP sobre el concepto de probióticos. Revista El Probiótico. Consultado Noviembre 2017, disponible en: <https://www.elprobiotico.com/consenso-isapp-probiotico/>
- 15-CABRERA CAO, Yanet y FADRAGAS FERNANDEZ, Alejandro. Probióticos y salud: una reflexión necesaria. Rev Cubana Med Gen Integr [online]. 2005, vol.21, n.3-4. Consultado Septiembre 2017, disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-21252005000300028](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21252005000300028)
- 16-Rodríguez, M. L. (2013). Guía metodológica de Tesis de Grado. Acerca de la investigación bibliográfica y documental. Consultado Junio 2018, disponible en: <https://guiadetesis.wordpress.com>.
- 17- “Probióticos: del laboratorio al consumidor “Aula Médica. Consultado septiembre 2017, disponible en: <http://www.aulamedica.es/nh/pdf/8705.pdf>
- 18- Impacto de la nutrición en la evolución de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal. Consultado junio 2018 , disponible en: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0212-16112010000200001](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-16112010000200001)
- 19- ANMAT consultado en septiembre 2017, disponible en:



<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8862696>

- 29- American Society for Microbiology: *Lactobacillus casei* DN -114 001 Inhibits the ability of adherent invasive *Escherichia coli* isolated from Crohn's disease Patients to adhere to and to invade intestinal epithelial cells. Consultado enero 2018. Disponible en : <http://aem.asm.org/content/71/6/2880.short>
- 30- Alimentación Funcional: "Uso de probióticos en la prevención y tratamiento de enfermedades digestivas" Instituto Danone ESPAÑA., consultado mayo 2018, disponible en : [www.institutodanone.es](http://www.institutodanone.es)
- 31- Evidencia científica del uso de "Symprove" consultado abril 2018 disponible en : [www.symprove.com](http://www.symprove.com)
- 32- Sociedad española de probioticos y prebióticos. Consultado mayo 2018, disponible en: <http://www.sepyp.es/es/home>.
- 33- Gobierno de la Ciudad de Buenos Aires, Estadística para la Salud. Consultado junio 2018, disponible en: <http://www.buenosaires.gob.ar/salud/estadisticas-para-la-salud>.
- 34- Sociedad Argentina de Coloproctología. Consultado en junio 2018, disponible en: <http://sacp.org.ar/revista/23-ultima-edicion/volumen-28-numero-1/161-capitulo-1-colitis-ulcerosa-y-enfermedad-de-crohn>.