



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

**TRABAJO FIN DE GRADO
TRATAMIENTO CON PROBIÓTICOS Y
PREBIÓTICOS EN EL SÍNDROME DE
INTESTINO IRRITABLE**

Autor: Víctor Benito García

Fecha: Julio 2020

Tutor: Manuel María Caamaño Somoza

Índice

1	RESUMEN Y ABSTRACT.....	3
1.1	RESUMEN	3
1.2	ABSTRACT.....	3
2	INTRODUCCIÓN.....	4
2.1	CONCEPTO DE SÍNDROME DE INTESTINO IRRITABLE	4
2.2	FISIOPATOLOGÍA.....	4
2.3	DIAGNÓSTICO	5
2.4	TRATAMIENTO.....	6
3	OBJETIVOS	8
4	MATERIALES Y MÉTODOS	8
5	RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	8
5.1	MECANISMO DE ACCIÓN	9
5.2	TRATAMIENTO CON PROBIÓTICOS.....	11
5.2.1	<i>Lactobacillus</i>	11
5.2.2	<i>Bifidobacterium</i>	12
5.2.3	Asociación de géneros en probióticos	13
5.3	TRATAMIENTO CON PREBIÓTICOS	15
5.4	TRATAMIENTO CON SIMBIÓTICOS	15
6	CONCLUSIONES.....	16
7	BIBLIOGRAFÍA	16

1 RESUMEN Y ABSTRACT

1.1 RESUMEN

El síndrome de intestino irritable es uno de los trastornos digestivos más comunes. Sin embargo, no se conocen con exactitud los mecanismos implicados en su aparición. El tratamiento está basado en aliviar los síntomas asociados al síndrome de intestino irritable. Los probióticos han surgido como una alternativa o como coadyuvantes al tratamiento farmacológico tradicional. Los géneros de *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* son los probióticos más utilizados y han sido numerosas especies las que han demostrado tener efectos beneficiosos en el tratamiento del síndrome de intestino irritable.

1.2 ABSTRACT

The irritable bowel syndrome is one of the most common digestive disorders. However, the exact mechanisms involved in its appearance are currently unknown. Treatment is based on relieving the symptoms associated with irritable bowel syndrome. Probiotics have emerged as an alternative or as an adjunct of traditional pharmacological treatment. The *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* genera are the most widely used probiotics and numerous species have shown beneficial effects in the treatment of irritable bowel syndrome.

2 INTRODUCCIÓN

2.1 CONCEPTO DE SÍNDROME DE INTESTINO IRRITABLE

El síndrome de intestino irritable (SII), también conocido como colon irritable, es un trastorno funcional crónico caracterizado por la aparición de una serie de síntomas sin ninguna causa aparente de daño o enfermedad del tracto digestivo. Es el trastorno gastrointestinal más diagnosticado y la segunda causa de absentismo laboral después del resfriado (1). Los síntomas de este trastorno son cólicos abdominales, calambres, hinchazón y gases, cambios en los hábitos intestinales que pueden cursar como diarrea, estreñimiento o ambos al mismo tiempo, sensación de no poder acabar el acto de evacuación, incluso una vez se ha realizado y aparición de mucosidad en las heces. Estos síntomas suelen ser leves, sin embargo, en algunos casos pueden afectar a la vida cotidiana de los pacientes empeorando la calidad de vida. A pesar de ello, no reduce la esperanza de vida de los pacientes con SII y no es desencadenante de otras enfermedades intestinales más graves. Los síntomas suelen mejorar con el tratamiento (2).

Podemos distinguir tres tipos de SII en función de los patrones en la defecación. El primero es el SII con estreñimiento, que se caracteriza por deposiciones en las que más de una cuarta parte de las heces son duras o grumosas y menos de la cuarta parte son sueltas o líquidas. El segundo tipo es el SII con diarrea que, a diferencia del anterior, se caracteriza por deposiciones en las que más de una cuarta parte de las heces son sueltas o líquidas y menos de una cuarta parte son grumosas o duras. El tercer tipo es el SII mixto, caracterizado por deposiciones con más de una cuarta parte de las heces duras o grumosas y más de una cuarta parte sueltas o líquidas. Conocer el tipo de SII permite implantar un tratamiento adecuado para cada paciente. Los pacientes con SII pueden ir desarrollando lo distintos tipos de SII a lo largo del tiempo y pueden tener periodos de evacuaciones anormales junto con periodos de evacuaciones normales (2).

La prevalencia de este trastorno es del 8% en España, siendo la prevalencia en mujeres el doble de la prevalencia en hombres (1). Es un síndrome que suele diagnosticarse en personas menores de 50 años, aunque la mayor parte de los pacientes con SII tienen más de 50 años (2).

2.2 FISIOPATOLOGÍA

Actualmente no están establecidos con exactitud los mecanismos implicados en la aparición de la enfermedad, aunque la enorme variabilidad sintomatológica que existe entre los diferentes pacientes indica que el SII es un trastorno de etiología multifactorial. Los principales mecanismos implicados son alteraciones en la función motora-sensorial, factores psicosociales, herencia genética y alteraciones en la microbiota (3).

- Alteraciones en la función motora-sensorial. Aquellos pacientes que tienen SII con diarrea tienen la motilidad en el intestino delgado y en el colon aumentada mientras que, por el contrario, la motilidad está disminuida en pacientes con SII con estreñimiento. En algunos pacientes se ha observado la aparición de contracciones intestinales intensas y bastante duraderas ante la ingesta de

alimentos o en caso de estrés psicológico. Las personas con SII también tienen hipersensibilidad que se manifiesta como hiperalgesia visceral. No se conoce la causa exacta de esta hiperalgesia, pero puede ser debido a una sensibilización de las neuronas del asta posterior medular o a un procesamiento anómalo en el sistema nervioso central de la información transmitida por vías aferentes. La hipersensibilidad es elevada en el área donde se encuentra el sigma. Otros síntomas que sufren muchos pacientes son la distensión abdominal y gases, especialmente aquellos que tienen SII con estreñimiento, que pueden deberse a alteraciones en los movimientos del diafragma y de la pared intestinal. Las personas con SII también tienen una alteración en el eje cerebro-intestinal, siendo la respuesta cerebral diferente frente a los estímulos intestinales. También se ha observado una alteración de los niveles de neurotransmisores en el sistema nervioso entérico (3).

- Factores psico-sociales. Los pacientes con SII tienen enfermedades como la ansiedad, el insomnio o la depresión con mayor frecuencia. El estudio Canavan JB, et al. comprobó que estos pacientes tomaban medicamentos ansiolíticos, hipnóticos, antidepresivos o antipsicóticos dos veces más que personas sin el síndrome. Estas enfermedades aparecen previamente o coinciden con la aparición de los síntomas del SII, y por ello no son una consecuencia del mismo. Eventos graves en la vida del paciente como maltratos o abusos físicos y sexuales pueden conducir a la aparición o al empeoramiento de los síntomas del SII (3,4).
- Genética. Se han estudiado aproximadamente 60 genes por su probable implicación en la regulación de la función motora y sensorial en el intestino o en la regulación de la respuesta inmunológica en el intestino frente a una infección. Saito YA, et al. estableció que personas con antecedentes familiares de SII tenían de dos a tres veces más probabilidad de desarrollar este trastorno respecto a los que no lo tenían. Además, estos pacientes tenían más antecedentes de infección gastrointestinal, historia de abusos y ansiedad o depresión respecto a los que no lo tenían, lo que aumenta las evidencias de que la aparición del SII tiene un componente tanto genético como ambiental (3,5).
- Los pacientes con SII sufren alteraciones en la microbiota. En análisis de las heces de estos pacientes la concentración de bacterias como *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* es menor respecto a la de pacientes sanos. También son más propensos a desarrollar sobrecrecimiento bacteriano intestinal, probablemente causado por el enlentecimiento del tránsito que disminuye el aclaramiento bacteriano. Por otro lado, algunas personas desarrollan SII después de haber sufrido una gastroenteritis infecciosa bacteriana o una giardiasis, siendo más frecuente en casos más graves y de mayor duración. Además, en estos pacientes se observa un aumento de la población de linfocitos intraepiteliales y de citoquinas proinflamatorias (3).

2.3 DIAGNÓSTICO

El diagnóstico del SII se realiza fundamentalmente mediante una revisión de los síntomas del paciente. También se tiene en cuenta la historia clínica, los antecedentes familiares y en ocasiones se realizan pruebas de diagnóstico para

descartar otras enfermedades que comparten algunos síntomas con el SII, como la enfermedad celíaca, la intolerancia a la lactosa, la enfermedad inflamatoria intestinal (enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa) o el cáncer de colon (6).

El SII se puede diagnosticar mediante los criterios de Roma, que clasifican los trastornos gastrointestinales funcionales de acuerdo a los síntomas que padece la persona. Estos criterios fueron elaborados por médicos especializados en estos trastornos para conseguir un diagnóstico adecuado (7). Actualmente se utilizan los criterios de Roma IV, que determinan que una persona tiene SII en el caso de que tenga molestias o dolor abdominal al menos un día a la semana durante los últimos tres meses, y que se acompaña de al menos de dos de las siguientes situaciones:

- Sensación de evacuación incompleta tras la defecación.
- Cambio en la frecuencia de evacuación.
- Cambio en la consistencia de las heces.

Los síntomas deben de haber comenzado seis meses antes del diagnóstico. Sin embargo, si el paciente refiere síntomas como anemia, sangrados del recto, pérdida de peso o heces con sangre o alquitranosas, este paciente tiene otras enfermedades digestivas más graves que el SII (6,8).

También se puede utilizar la historia clínica para diagnosticar el SII. Puede ser indicativo que el paciente tiene SII si ha tenido una infección recientemente o sufre trastornos psicológicos como estrés, ansiedad o depresión que comenzaron simultáneamente con los síntomas característicos del SII. También se tienen en cuenta los antecedentes familiares. Si la persona tiene antecedentes de otras enfermedades digestivas como enfermedad celíaca, enfermedad inflamatoria intestinal o cáncer de colon se pueden realizar pruebas adicionales para descartar que el paciente sufra estas enfermedades. Las pruebas diagnósticas que se pueden realizar son las siguientes (6):

- Análisis de sangre para detectar algunas enfermedades como anemia, infecciones, intolerancia a la lactosa o celiaquía.
- Prueba de hidrógeno en el aliento para la intolerancia de la lactosa o para detectar una proliferación bacteriana en el intestino delgado.
- Análisis de heces para descartar la presencia de sangre oculta o de alguna infección.
- La colonoscopia y la sigmoidoscopia se pueden utilizar en personas que tienen síntomas más graves como pérdida de peso o sangre en las heces. Se utilizan para descartar enfermedad inflamatoria intestinal o cáncer de colon.
- Endoscopia esofagogastroduodenal en la que se toma una muestra de tejido para detectar celiaquía o una proliferación bacteriana.

2.4 TRATAMIENTO

Actualmente no se dispone de ningún remedio que cure la enfermedad. El tratamiento se enfoca en aliviar los síntomas que padecen los pacientes para que puedan realizar su vida cotidiana lo más normal posible. Sin embargo, el tratamiento es específico de cada paciente en función de la sintomatología que presenta. El tratamiento está basado en medidas higiénico-sanitarias y en tratamiento farmacológico (1).

Las medidas higiénico-sanitarias van dirigidas a producir cambios en los hábitos de vida que mejoren la sintomatología. La principal medida es realizar una dieta adecuada. En términos generales no existen alimentos específicos que deban eliminarse de la dieta y es el propio paciente quien debe detectar cuales son los alimentos que empeoran la sintomatología y eliminarlos de su dieta. Sin embargo, es recomendable evitar el consumo de alimentos picantes, con grasas y alimentos muy condimentados. También están incluidos en este grupo los alimentos que producen gases como bebidas alcohólicas, bebidas carbonatadas, cafeína, frutas crudas y algunas verduras como el brócoli, la coliflor y el repollo. En algunos pacientes, la eliminación de alimentos que contienen gluten ayuda a mejorar los síntomas, a pesar de que no tienen enfermedad celiaca. Una dieta pobre en oligosacáridos fermentables, disacáridos, monosacáridos y polioles (FODMAP) tiene efectos beneficiosos sobre los síntomas en pacientes con SII. Esta dieta limita los alimentos que contienen fructosa, lactosa, fructanos, galactanos, nutrientes que se encuentran fundamentalmente en algunas verduras, frutas y productos lácteos; y polioles como sorbitol, xilitol, malitol o manitol, que se utilizan como edulcorantes en productos alimenticios. Es recomendable beber suficiente agua y realizar una dieta rica en frutas y verduras. Se deben realizar cinco comidas al día, tomándose el tiempo suficiente para realizar cada una de ellas y siguiendo unos horarios habituales. Otra medida higiénico-sanitaria recomendable es hacer ejercicio físico regularmente, ya que tiene efectos beneficiosos sobre el estrés y a nivel intestinal estimula la motilidad normal del tubo digestivo. Además, los pacientes con SII tienen que acudir al baño en caso de necesidad de defecación, evitando reprimir el deseo y tomándose el tiempo necesario. Dormir las horas suficientes puede reducir la ansiedad y el estrés. En cuanto a las situaciones que producen estrés deben evitarse en la medida de lo posible (1,9).

El tratamiento farmacológico empleado para el SII es específico para cada síntoma. Los medicamentos empleados son los siguientes:

- La fibra soluble mejora la sintomatología del SII a excepción de la distensión y el dolor abdominal. Destaca para el tratamiento del estreñimiento *Plantago ovata*, que contiene mucílagos y debe tomarse con abundante agua (1).
- En caso de estreñimiento más grave, se pueden utilizar laxantes (1).
- La diarrea se puede tratar con loperamida o con resinas de intercambio aniónico como colestiramina o colestipol. Sin embargo, las resinas de intercambio aniónico pueden producir hinchazón (1).
- Los espasmolíticos se utilizan para el dolor abdominal, ya que su mecanismo de acción consiste en la relajación de la musculatura lisa lo que reduce la motilidad intestinal (1).
- Los agonistas de los receptores de 5-HT₄ se pueden utilizar en pacientes con SII con estreñimiento, ya que aumentan la motilidad intestinal y mejoran los síntomas de sensibilidad y distensión abdominal (1).
- En algunos pacientes que tienen trastornos psicológicos tales como la ansiedad o la depresión, se pueden utilizar antidepresivos tricíclicos o

antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS). Pueden mejorar la sensibilidad y el dolor abdominal (1).

- La linaclotida es un péptido que se utiliza en caso de estreñimiento moderado o grave. Aumenta la secreción de líquido en el intestino lo que mejora el tránsito intestinal. También reduce el dolor abdominal (1).
- Probióticos.

3 OBJETIVOS

Los objetivos de este trabajo son:

- La revisión de los probióticos y prebióticos que se utilizan en el síndrome de intestino irritable.
- La revisión de los ensayos clínicos con probióticos y prebióticos que han demostrado efectos terapéuticos en los síntomas del síndrome de intestino irritable.

4 MATERIALES Y MÉTODOS

Para la realización de este trabajo se ha llevado a cabo una exhaustiva revisión bibliográfica en bases de datos como PubMed, Google Académico y sCielo, seleccionando los artículos de revistas científicas y los ensayos clínicos más relevantes en castellano e inglés. En la búsqueda se han empleado los términos clave: “síndrome de intestino irritable”, “probióticos”, “prebióticos”, “simbióticos”, “*Lactobacillus*” y “*Bifidobacterium*”. Para las definiciones y conceptos básicos se ha buscado la información en las páginas webs de organizaciones nacionales como la Fundación Española del Aparato Digestivo (FEAD) e internacionales como la Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura (FAO) o en páginas de carácter divulgativo como MedlinePlus o Mayo Clinic.

De los artículos y ensayos clínicos inicialmente seleccionados se ha realizado un cribado, incluyendo únicamente aquellos que hayan demostrado un efecto terapéutico sobre la sintomatología del síndrome de intestino irritable.

5 RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Según la Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura (FAO) los probióticos son aquellos microorganismos vivos que cuando son administrados en las cantidades adecuadas producen un efecto beneficioso sobre la salud del huésped. Estos beneficios que producen son utilizados para la prevención y el tratamiento de numerosas enfermedades. Los probióticos se pueden utilizar en numerosas enfermedades digestivas como la prevención y el tratamiento de diarrea producida por rotavirus en niños, prevención de diarrea del viajero, diarrea producida por el tratamiento con antibióticos, enfermedad inflamatoria intestinal, síndrome de intestino irritable, enterocolitis necrotizante o intolerancia a la lactosa. También se pueden utilizar en otras enfermedades como vaginitis e infecciones urinarias (10,11).

Los probióticos más utilizados se muestran en la **Tabla 1**:

<p>Lactobacillus <i>L. rhamnosus</i> GG <i>L. acidophilus</i> <i>L. acidophilus</i> Lat 11/83 <i>L. bulgaricus</i> <i>L. casei</i> <i>L. casei</i> Shirota <i>L. salivarius</i> <i>L. johnsonii</i> La1 <i>L. reuteri</i> <i>L. plantarum</i> <i>L. lactis cremoris</i> <i>L. kefir</i> <i>L. brevis</i> <i>L. buchneri</i> <i>L. gasseri</i> <i>L. sakei</i> <i>L. fermentum</i> <i>L. crispatus</i> <i>L. cellobiosus</i> <i>L. curvatus</i></p>	<p>Bifidobacterium <i>B. infantis</i> <i>B. longum</i> <i>B. lactis</i> <i>B. breve</i> <i>B. bifidum</i> <i>B. adolescentis</i></p> <p>Enterococcus <i>E. faecium</i> <i>E. faecalis</i></p> <p>Streptococcus <i>S. thermophilus</i> <i>S. salivarius</i></p>	<p>Saccharomyces <i>S. boulardii</i> <i>S. cerevisiae</i></p> <p>Otros <i>Lactococcus lactis cremoris</i> <i>Lactococcus lactis diacetylactis</i> <i>Bacillus subtilis</i> <i>Bacillus coagulans</i> <i>Leuconostoc</i> spp. <i>Escherichia coli</i> (Nissle 1917) <i>Pediococcus acidilactici</i> <i>Propionibacterium freudenreichii</i></p>
---	---	--

Tabla 1: Principales especies utilizadas como probióticos (12).

Algunos probióticos se incluyen en el grupo de bacterias ácido lácticas (BAL), que son bacterias fermentadoras Gram positivas no patógenas ni toxigénicas que se caracterizan por producir ácido láctico a partir de carbohidratos. Este grupo está formado por las especies de *Lactobacillus*, *Lactococcus* y *Streptococcus thermophilus* (10).

Los prebióticos son ingredientes que son fermentados selectivamente y generan cambios en la composición o actividad de la microbiota gastrointestinal que confieren efectos beneficiosos sobre la salud del huésped. Los prebióticos son sustancias que no pueden ser digeridas por el huésped y aumentan la concentración de microorganismos beneficiosos para la salud humana de la microbiota intestinal. Los prebióticos más utilizados son la inulina, la lactulosa, el lactitol, la lactoferrina, los fructooligosacáridos (FOS) y los galactooligosacáridos (GOS). Algunos de estos compuestos se encuentran de forma natural en alimentos de la dieta como por ejemplo cereales, productos lácteos, algunas verduras y frutas y en la miel (10,13).

Cuando se utiliza un producto que contiene probióticos y prebióticos y confiere efectos beneficiosos sobre la salud del huésped se denomina simbiótico (10).

5.1 MECANISMO DE ACCIÓN

Los probióticos tienen múltiples efectos sobre el tracto gastrointestinal. Producen cambios en la consistencia y el volumen de las heces, aumentando la consistencia de las heces de los pacientes con SII con diarrea y, por el contrario, reduciendo la consistencia de las heces de los pacientes con SII con estreñimiento. Generalmente, las especies de *Lactobacillus* incrementan la consistencia de las heces y las especies de *Bifidobacterium* la disminuyen. También reducen la hipersensibilidad visceral y la hinchazón abdominal lo que mejora las molestias y el dolor abdominal.

Además, algunos probióticos pueden degradar la lactosa, lo que mejora la intolerancia de lactosa (10,14,15).

Los probióticos también tienen efectos beneficiosos contra agentes patógenos ya que compiten con estos microorganismos perjudiciales por los nutrientes y la adhesión al epitelio intestinal. Asimismo, incrementan la expresión de mucinas intestinales como MUC-2 y MUC-3, moléculas que crean una barrera protectora en la pared intestinal contra microorganismos perjudiciales como *Listeria monocytogenes*, *Salmonella*, *Clostridium*, *Yersinia enterocolitica*, *Bacillus cereus*, *Escherichia coli* o *Campylobacter*. También disminuyen el pH local por la producción de moléculas ácidas como ácido acético, ácido propiónico o ácido butírico lo que favorece el crecimiento de microorganismos beneficiosos, mientras resulta perjudicial para los microorganismos patógenos. Igualmente, esta acidificación mejora el tránsito en el colon. Algunos probióticos producen sustancias con capacidad antimicrobiana como peróxido de hidrógeno y bacteriocinas que inhiben el crecimiento de microorganismos patógenos. Además, pueden producir antibióticos naturales como lactocinas, helveticinas, curvacinas, nicinas o bifidocinas. Por otro lado, modifican las toxinas de microorganismos patógenos (10,11,14,15).

Tienen la capacidad de modular la respuesta del sistema inmune. Aumentan la secreción de interferón gamma (IFN- γ) que induce la activación de los macrófagos y la fagocitosis lo que incrementa la presentación de antígenos a los linfocitos B (LB), estimulando la producción de inmunoglobulina A (IgA). También modifican el perfil de citoquinas, ya que reducen la concentración de factor de necrosis tumoral (TNF- α) y a su vez aumentan la concentración de citoquinas antiinflamatorias, lo que reduce la inflamación de la mucosa del intestino, que causa una disminución del dolor abdominal (10,11,14,15).

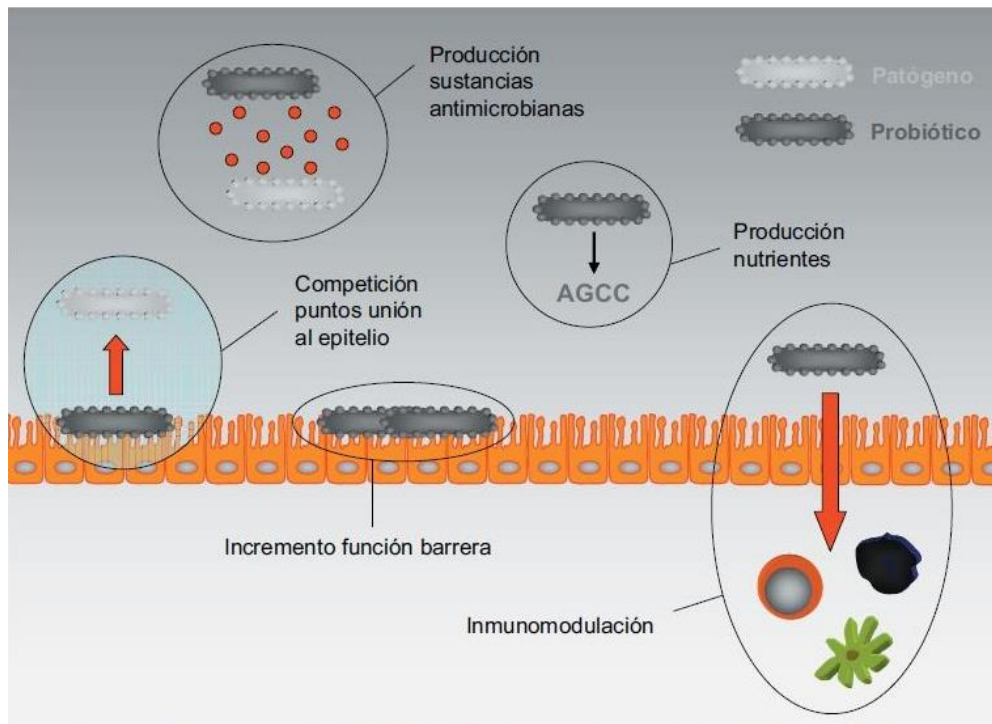


Figura 1: Mecanismo de acción de probióticos en el intestino (16).

5.2 TRATAMIENTO CON PROBIÓTICOS

5.2.1 Lactobacillus

Son numerosos los ensayos clínicos que se han realizado con especies y cepas de *Lactobacillus*. Los probióticos que han demostrado un efecto beneficioso sobre los síntomas del SII en ensayos clínicos son los siguientes:

- Un probiótico que contenía una dosis de 10^{10} UFC/día de *Lactobacillus plantarum* 99v (DSM 9843) demostró en un ensayo clínico aleatorizado y doble ciego realizado en India por Ducrotté P, et al. en 214 pacientes con SII, seleccionados con los criterios de Roma III, una mejora significativa en la frecuencia y la gravedad de los síntomas de hinchazón abdominal, sensación de evacuación incompleta y molestia o dolor abdominal respecto al placebo ($p < 0,05$). La frecuencia de heces por día también experimentó una disminución significativa en los pacientes tratados con el probiótico frente al placebo ($p < 0,05$). Además, el estudio incluyó una valoración de los pacientes sobre la eficacia del tratamiento, considerando un 78,1% de los pacientes que tomaron el probiótico una eficacia buena o excelente frente al 8,1% de los pacientes en el grupo placebo (17).
- Un ensayo clínico triple ciego, aleatorizado realizado en Finlandia por Lyra A, et al. en 391 voluntarios diagnosticados de SII con criterios de Roma III, valoró los efectos de *Lactobacillus acidophilus* NCFM a dosis baja (10^9 UFC/cápsula) y a dosis elevada (10^{10} UFC/cápsula) frente a placebo. También se valoraron los efectos del probiótico en un subgrupo formado por los pacientes que tenían en una escala visual análoga (EVA) un resultado mayor de 35 en la gravedad de los síntomas de SII. El probiótico no mejoró ningún síntoma respecto al placebo en ninguna de las dos dosis. Sin embargo, el probiótico mejoró significativamente en relación al placebo el síntoma de dolor abdominal moderado o grave en el subgrupo con una gravedad superior a 35 en la EVA ($p < 0,05$), aunque no se encontraron diferencias significativas entre las dos dosis del probiótico (18).
- Un probiótico que contenía la cepa *Lactobacillus acidophilus* NCFM ($2,5 \times 10^9$ UFC/cápsula) y la cepa *Lactobacillus acidophilus* subsp *helveticus* LAFTI L10 ($2,5 \times 10^9$ UFC/cápsula) demostró una mejoría estadísticamente significativa del síntoma de flato en comparación al grupo ($p < 0,05$) en un ensayo clínico aleatorizado y doble ciego realizado en Francia por Sadrin S, et al. con 80 pacientes, diagnosticados de SII mediante los criterios de Roma III. También se observó que los síntomas globales del SII mejoraron significativamente en el grupo tratado con el probiótico frente al grupo placebo ($p < 0,05$) (19).
- En un ensayo clínico doble ciego, aleatorizado y simple realizado en Perú por Díaz Ferrer J, et al. se evaluaron los efectos sobre los síntomas en 51 pacientes con SII, seleccionados por los criterios de Roma III, en tratamiento con bromuro de pinaverio y un probiótico con *Lactobacillus acidophilus* y *Lactobacillus bulgaricus* (10^7 UFC/cápsula) frente a tratamiento con bromuro de pinaverio y placebo. Los resultados demostraron que el probiótico tenía una reducción significativa en el número de días con dolor abdominal frente a

placebo ($p < 0,05$) y un efecto beneficioso significativo sobre la gravedad del dolor abdominal ($p < 0,05$). El probiótico también mejoró significativamente los síntomas globales del SII en comparación al grupo placebo ($p < 0,05$) (20).

- Un probiótico que contenía *Lactobacillus gasseri* BNR17 (10^{10} UFC/día) mejoró significativamente los síntomas de dolor abdominal ($p < 0,05$), hinchazón abdominal ($p < 0,05$) y sensación de evacuación incompleta ($p < 0,05$) frente al placebo en un ensayo clínico aleatorizado y doble ciego realizado por Shin SP, et al. en Corea del Sur en 60 personas con SII con diarrea, seleccionados mediante criterios de Roma III. El probiótico también mejoró significativamente varios parámetros del cuestionario de calidad de vida relacionada con la salud ($p < 0,05$) (21).
- Otro ensayo clínico aleatorizado y doble ciego realizado en Corea del Sur por Kim JY, et al. comparó los efectos que producía *Lactobacillus gasseri* BNR17 a diferentes dosis frente al placebo en 78 pacientes. Un grupo recibió el probiótico con baja dosis (2×10^8 UFC/día), otro grupo recibió el probiótico a dosis intermedia (2×10^9 UFC/día) y otro recibió el probiótico a alta dosis (10^{10} UFC/día). El síntoma de hinchazón abdominal mejoró significativamente ($p = 0,02$) frente al placebo en el grupo que recibió el probiótico a alta dosis (22).

5.2.2 *Bifidobacterium*

Al igual que el género *Lactobacillus*, se han realizado múltiples ensayos clínicos en especies de *Bifidobacterium*. Los probióticos con *Bifidobacterium* que han demostrado efectos beneficiosos sobre los síntomas del SII en ensayos clínicos son los siguientes:

- Un probiótico que contenía *Bifidobacterium bifidum* MIMBb75 (10^9 UFC/cápsula) mejoró significativamente la sintomatología global del SII ($p < 0,0001$) y los síntomas de molestia o dolor abdominal ($p < 0,0001$) y urgencia a acudir al baño ($p < 0,0001$) frente al placebo en un ensayo clínico aleatorizado y doble ciego llevado a cabo por Guglielmetti S, et al. en Alemania, en 122 pacientes, diagnosticados de SII mediante criterios de Roma III. Además, el síntoma de hinchazón y la satisfacción de los pacientes en relación a los movimientos intestinales ($p = 0,0002$) mejoraron significativamente en el grupo con probiótico respecto al placebo (23).
- Pinto-Sánchez MI, et al. realizaron un ensayo clínico doble ciego, aleatorizado en Canadá en 44 pacientes con SII con diarrea o SII mixto, elegidos mediante los criterios de Roma III, para observar los efectos que producía *Bifidobacterium longum* NCC3001 (10^{10} UFC/g) frente al efecto placebo. El probiótico mostró un efecto beneficioso en el síntoma de depresión asociado al SII frente al placebo ($p < 0,04$). También se observó que el probiótico mejoraba significativamente la calidad de vida física ($p = 0,03$), con una mejora de la salud física general ($p = 0,04$) y una mejora en los problemas relacionados con el trabajo y otras actividades ($p = 0,01$) en comparación con el grupo placebo. (24).

5.2.3 Asociación de géneros en probióticos

También se han realizado ensayos clínicos con una asociación entre diferentes géneros de microorganismos. Los probióticos con diferentes géneros que han demostrado un alivio de los síntomas del SII son los siguientes:

- Un probiótico que contenía *Lactobacillus rhamnosus* NCIMB 30174, *Lactobacillus plantarum* NCIMB 30173, *Lactobacillus acidophilus* NCIMB 30175 y *Enterococcus faecium* 30176 (10^9 UFC/50 mL) demostró que producía una mejoría significativa en la sintomatología general del SII respecto al placebo ($p < 0,05$) en un ensayo clínico en fase II, doble ciego y aleatorizado que se realizó en Reino Unido por Sisson G, et al. en 186 pacientes con SII, seleccionados por criterios de Roma III. También tenía un efecto beneficioso estadísticamente significativo sobre el dolor abdominal ($p < 0,05$) y mejoraba la satisfacción de los pacientes sobre los hábitos intestinales ($p < 0,05$) respecto al placebo (25).
- Jafari E, et al. realizaron un ensayo clínico doble ciego aleatorizado en Irán en 108 pacientes diagnosticados de SII con los criterios de Roma III durante cuatro semanas de tratamiento y un mes de lavado, en el que se analizaba la eficacia de un probiótico frente al placebo. El probiótico contenía *Lactobacillus animalis* subsp. *lactis* BB-12®, *Lactobacillus acidophilus* LA-5®, *Lactobacillus delbrueckii* subsp. *bulgaricus* LBY-27 y *Streptococcus thermophilus* STY-31 (4×10^9 UFC/cápsula). El estudio determinaba que se producía un alivio significativo en el grupo tratado con el probiótico respecto al placebo en los síntomas de dolor abdominal ($p = 0,02$), hinchazón abdominal ($p < 0,01$) y sensación de evacuación incompleta ($p < 0,01$) transcurridas las cuatro semanas de tratamiento. Además, las diferencias fueron significativas estadísticamente en los síntomas de dolor abdominal ($p < 0,01$) e hinchazón abdominal ($p = 0,03$) en el grupo tratado con el probiótico frente al grupo placebo al finalizar el mes de lavado (26).
- Un ensayo clínico doble ciego y aleatorizado realizado por Yehuda Ringel, et al. en Estados Unidos estudió los efectos que producía un probiótico con las cepas de *Lactobacillus acidophilus* NCFM (10^{11} UFC/día) y *Bifidobacterium lactis* Bi-07 (10^{11} UFC/día) en comparación al efecto placebo en 60 pacientes con trastornos funcionales del intestino y en un subgrupo de 33 pacientes con SII con diarrea, elegidos con los criterios de Roma III. La gravedad del síntoma de hinchazón abdominal mejoró significativamente en el subgrupo de pacientes con SII con diarrea que recibieron el probiótico frente al grupo placebo ($p = 0,03$) (27).
- Otro ensayo clínico aleatorizado y doble ciego realizado en Italia por Mezzasalma V, et al. estudió la eficacia de dos probióticos frente al efecto placebo en 157 pacientes diagnosticados de SII con estreñimiento con los criterios de Roma III. Un grupo recibió un probiótico que contenía las cepas de *Lactobacillus acidophilus* PBS066 (5×10^9 UFC/cápsula) y *Lactobacillus reuteri* PBS072 (5×10^9 UFC/cápsula), otro grupo recibió un probiótico que contenía *Lactobacillus plantarum* PBS067 (5×10^9 UFC/cápsula), *Lactobacillus rhamnosus* LRH020 (5×10^9 UFC/cápsula) y *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BL050 (5×10^9 UFC/cápsula) y un tercer grupo placebo. La cantidad de

respondedores al tratamiento, definidos por el estudio como los pacientes que mejoraron un 30% la gravedad de los síntomas en comparación al inicio del tratamiento al menos el 50% del tiempo que duró la intervención, fue significativamente mejor en los dos grupos que recibieron probióticos frente al grupo placebo ($p < 0,001$) en los síntomas de dolor abdominal, hinchazón abdominal, estreñimiento, flatulencia y calambres musculares. Igualmente, la calidad de vida relacionada con la salud mejoró significativamente en los grupos con probióticos en comparación al grupo placebo ($p < 0,01$) (28).

- Guyonnet D, et al. realizaron un ensayo clínico aleatorizado y doble ciego en Francia en 274 pacientes con SII con estreñimiento, elegidos con los criterios de Roma II, en el que compararon los efectos de un probiótico que contenía *Bifidobacterium animalis* DN-173 010 ($1,25 \times 10^{10}$ UFC), *Lactobacillus bulgaricus* y *Streptococcus thermophilus* ($1,2 \times 10^9$ UFC) frente a un grupo control sin los microorganismos. Además, se observaron los efectos en un subgrupo de 19 pacientes con menos de 3 deposiciones a la semana. El probiótico alivió de manera significativa el síntoma de hinchazón abdominal ($p = 0,03$) respecto al control y la cantidad de respondedores, definidos por el estudio como los sujetos que tienen una mejora de al menos un 10% respecto a los valores al inicio del ensayo, aumentó significativamente en comparación al control ($p = 0,003$) en relación al apartado de incomodidad del cuestionario de calidad de vida relacionada con la salud. En el subgrupo, el probiótico mejoró significativamente los síntomas digestivos globales y los síntomas de dolor abdominal e hinchazón abdominal ($p < 0,05$) frente al grupo control. Igualmente, se observó un aumento significativo en la frecuencia de heces ($p = 0,03$) y en la cantidad de respondedores en el apartado de incomodidad del cuestionario de calidad de vida relacionada con la salud ($p < 0,05$) comparado al grupo control (29).
- O'Mahoney L, et al. realizaron un ensayo clínico en Irlanda en 77 pacientes diagnosticados de SII mediante los criterios de Roma II. Los pacientes fueron aleatorizados en tres grupos, un primer grupo recibió un probiótico con *Lactobacillus salivarius* UCC 4331 (10^{10} UFC), un segundo grupo recibió un probiótico con *Bifidobacterium infantis* 35624 (10^{10} UFC) y un tercer grupo placebo. Únicamente el grupo que recibió *B. infantis* 35624 experimentó una mejoría significativa en los síntomas digestivos globales en comparación al placebo ($p < 0,05$) (30).
- Un probiótico que contenía la cepa de *Bifidobacterium lactis* DN-173 010 ($1,25 \times 10^{10}$ UFC) junto con *Lactobacillus bulgaricus* ($1,2 \times 10^9$ UFC) y *Streptococcus thermophilus* ($1,2 \times 10^9$ UFC) demostró una mejoría significativa en la gravedad de la sintomatología global ($p = 0,032$) y en el síntoma de molestia o dolor abdominal ($p = 0,044$) respecto al grupo control en un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, elaborado por Agrawal A, et al. en Reino Unido en 38 pacientes mujeres diagnosticadas de SII con estreñimiento según los criterios de Roma III. Igualmente disminuyó significativamente la distensión máxima en comparación al grupo control ($p = 0,02$) (31).

5.3 TRATAMIENTO CON PREBIÓTICOS

Se han realizado pocos estudios evaluando la eficacia de los prebióticos en el SII. Aunque varios de ellos obtuvieron resultados beneficiosos sobre los síntomas característicos del SII, no pudieron establecer una diferencia significativa respecto al placebo (32).

5.4 TRATAMIENTO CON SIMBIÓTICOS

En el caso de los simbióticos existen pocos estudios que hayan demostrado una mejoría significativa en los síntomas del SII en comparación al efecto placebo. Los simbióticos que han mejorado los síntomas del SII se exponen a continuación:

- Un simbiótico que contenía las especies de *Lactobacillus plantarum* (5×10^9 UFC/cápsula), *Lactobacillus casei* subsp *rhamnosus* (2×10^9 UFC/cápsula), *Lactobacillus gasseri* (2×10^9 UFC/cápsula), *Bifidobacterium infantis* (10^9 UFC/cápsula), *Bifidobacterium longum* (10^9 UFC/cápsula), *Lactobacillus acidophilus* (10^9 UFC/cápsula), *Lactobacillus salivarius* (10^9 UFC/cápsula), *Lactobacillus sporogenes* (10^9 UFC/cápsula), *Streptococcus thermophilus* (5×10^9 UFC/cápsula) y 2,2 g de inulina como prebiótico mejoró significativamente la flatulencia frente al efecto placebo ($p < 0,05$) en un ensayo clínico realizado en Italia por Capello C, et al. doble ciego, aleatorizado y controlado en 64 voluntarios con SII, seleccionados con los criterios de Roma III (33).
- Un simbiótico compuesto por *Bacillus coagulans* (15×10^7 esporas) y fructooligosacáridos (100 mg) mejoró significativamente los síntomas de molestia y dolor abdominal en comparación al efecto placebo ($p < 0,05$) en un ensayo clínico aleatorizado y doble ciego realizado en Irán por Rohga M, et al. sobre 85 pacientes, seleccionados con los criterios de Roma III. Igualmente, el simbiótico tuvo un efecto terapéutico positivo significativo en la frecuencia de evacuación en pacientes con SII con diarrea en comparación al grupo placebo ($p < 0,05$) (34).
- En Corea del Sur se realizó un ensayo clínico doble y aleatorizado en 130 pacientes, incluidos por los criterios de Roma III, en el que se evaluaron los efectos entre un grupo al que se le administró un simbiótico que contenía *Lactobacillus acidophilus* (10^9 UFC) y *Streptococcus thermophilus* (3×10^9 UFC) enriquecido con *Bifidobacterium animalis* subsp *lactis* Bb-12 (10^{11} UFC) y con fibra de acacia, y un grupo control con el mismo producto, pero con una dosis menor de *B. animalis* subsp *lactis* Bb-12 (10^{10} UFC), sin fibra de acacia y las mismas concentraciones de *L. acidophilus* y *S. thermophilus*. Min YW, et al. demostraron que el simbiótico producía una mejora significativa en la sintomatología global del SII y en la satisfacción de los hábitos intestinales, ambos evaluados con una escala visual análoga (EVA) en comparación al grupo control ($p < 0,05$). El simbiótico también mejoró significativamente la sintomatología global del SII en los pacientes con SII con estreñimiento en comparación al grupo placebo ($p < 0,05$), y tuvo un efecto terapéutico positivo significativo en el síntoma de molestia o dolor abdominal ($p = 0,05$) y en la satisfacción de los hábitos intestinales respecto al grupo control ($p < 0,05$) en pacientes con SII con diarrea (35).

- Bivino I, et al. realizaron un ensayo clínico doble ciego y aleatorizado en Italia en 35 voluntarios con SII, elegidos con criterios de Roma III, en el que se valoraron los efectos de un simbiótico compuesto por *Bifidobacterium longum* BB-536 (3×10^9 UFC/cápsula) y 50 mg de lactoferrina durante dos semanas de intervención. El simbiótico mejoró significativamente los síntomas de dolor abdominal ($p < 0,007$) e hinchazón abdominal ($p < 0,03$) en comparación al placebo (36).

6 CONCLUSIONES

El SII es trastorno digestivo que disminuye la calidad de vida de los pacientes que lo padecen y tiene un impacto económico alto por el elevado absentismo laboral que ocasiona. A pesar de ello, no se conocen completamente los factores que contribuyen a su aparición, por lo es necesario continuar estudiando sobre el SII para conocer cuáles son las causas que desencadenan la aparición de este trastorno.

Los probióticos han demostrado en numerosos ensayos clínicos que alivian los síntomas globales de los pacientes con SII, especialmente los síntomas de molestia o dolor abdominal y distensión o hinchazón abdominal. Sin embargo, otros muchos estudios no han conseguido establecer un efecto beneficioso de los probióticos en los síntomas del SII. Al igual que los probióticos, los simbióticos también han demostrado que mejoran los síntomas del SII, aunque los estudios realizados son pocos en comparación a los desarrollados con probióticos. Por el contrario, los prebióticos no han conseguido mejorar los síntomas producidos por este trastorno en los escasos estudios realizados con los mismos.

7 BIBLIOGRAFÍA

1. FEAD: Fundación Española del Aparato Digestivo. Síndrome del Intestino Irritable. [Internet]. FEAD; [citado 27 marzo 2020]. Disponible en: <https://www.saludigestivo.es/mes-saludigestivo/sindrome-del-intestino-irritable/>
2. NIDDK: National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. Definición e información para el síndrome del intestino irritable [Internet]. NIDDK; [citado 23 marzo 2020]. Disponible en: <https://www.niddk.nih.gov/health-information/informacion-de-la-salud/enfermedades-digestivas/sindrome-intestino-irritable/definicion-hechos>
3. Mearin F, Montoro MA. Síndrome de intestino irritable. En: Montoro MA, García Pagán J, editores. Problemas comunes en la práctica clínica-Gastroenterología y Hepatología. 2a ed. España: Jarpyo; 2012. p. 523–68.
4. Canavan JB, Bennett K, Feely J, O'Moráin CA, O'Connor HJ. Significant psychological morbidity occurs in irritable bowel syndrome: A case-control study using a pharmacy reimbursement database. *Aliment Pharmacol Ther* [Internet]. 2009 [citado 9 abril 2020];29(4):440–9. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1365-2036.2008.03893.x>
5. Saito YA, Petersen GM, Larson JJ, Atkinson EJ, Fridley BL, De Andrade M, et

- al. Familial aggregation of irritable bowel syndrome: A family case-control study. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2010 [citado 10 abril 2020];105(4):833–41. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2875200/>
6. NIDDK: National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. Diagnóstico del síndrome de intestino irritable [Internet]. NIDDK; [citado 29 marzo 2020]. Disponible en: <https://www.niddk.nih.gov/health-information/informacion-de-la-salud/enfermedades-digestivas/sindrome-intestino-irritable/diagnostico>
 7. Riechmann ER. Trastornos funcionales gastrointestinales. *Rev Esp Pediatr* [Internet]. 2016 [citado 30 junio 2020];72(3):113–7. Disponible en: http://www.ampap.es/wp-content/uploads/2017/04/2017_GastroSur_TFGI.pdf
 8. Mearin F, et al. Guía de práctica clínica: síndrome del intestino irritable con estreñimiento y estreñimiento funcional en adultos: concepto, diagnóstico y continuidad asistencial. (Parte 1 de 2) [Internet]. 2017 [citado 15 abril 2020];49(1):42–55. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-medicina-familia-semergen-40-articulo-guia-practica-clinica-sindrome-del-S1138359316301071>
 9. Gibson PR, Shepherd SJ. Evidence-based dietary management of functional gastrointestinal symptoms: The FODMAP approach. *J Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2010 [citado 2 abril 2020];25(2):252–8. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1440-1746.2009.06149.x>
 10. Guarner F, Sanders ME, Eliakim R, Fedorak R, Gangl A, Garisch J, et al. Guías Mundiales de la Organización Mundial de Gastroenterología: Probióticos y prebióticos. *World Gastroenterol Organ* [Internet]. 2017 [citado 29 abril 2020];35. Disponible en: <http://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/probiotics-and-prebiotics-spanish-2017.pdf>
 11. Castro LÁ, de Rovetto C. Probiotics: Clinical perspectives. *Colomb Med* [Internet]. 2006 [citado 29 abril 2020];37(4):308–14. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/cm/v37n4/v37n4a08.pdf>
 12. Peña Quintana L. Probióticos: situación actual y líneas de investigación. [citado 13 junio 2020] *An Pediatr Monog*. 2006; 4: 42-53.
 13. Calderón EG, Teves PM, Salgado EM. Artículo de revisión Probióticos, prebióticos y simbióticos en el síndrome de intestino irritable. *Acta Med Per* [Internet]. 2012 [citado 30 abril 2020];29(2):92–8. Disponible en: <http://www.scielo.org.pe/pdf/amp/v29n2/a09v29n2.pdf>
 14. Tormo Carnicé R. Probióticos. Concepto y mecanismos de acción. *An Pediatr Monogr* [Internet]. 2006 [citado 2 mayo 2020];4(1):30–41. Disponible en: <https://www.analesdepediatria.org/es-pdf-13092364>
 15. Bixquert Jiménez M. Treatment of irritable bowel syndrome with probiotics. An etiopathogenic approach at last? *Rev Esp Enfermedades Dig* [Internet]. 2009

- [citado 4 mayo 2020];101(8):553–64. Disponible en: <http://www.grupoaran.com/mrmUpdate/lecturaPDFfromXML.asp?IdArt=461659&TO=RVN&Eng=1>
16. Mecanismos de acción de los probióticos – Alimentos Probióticos [Internet]. [citado 13 junio 2020]. Disponible en: <https://alimentosprobioticos.wordpress.com/mecanismos-de-accion-de-los-probioticos/>
 17. Ducrotté P, Sawant P, Jayanthi V. Clinical trial: Lactobacillus plantarum 299v (DSM 9843) improves symptoms of irritable bowel syndrome. World J Gastroenterol [Internet]. 2012 [citado 14 mayo 2020];18(30):4012–8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3419998/pdf/WJG-18-4012.pdf>
 18. Lyra A, Hillilä M, Huttunen T, Männikkö S, Taalikka M, Tennilä J, et al. Irritable bowel syndrome symptom severity improves equally with probiotic and placebo. World J Gastroenterol [Internet]. 2016 [citado 18 mayo 2020];22(48):10631–42. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5192275/pdf/WJG-22-10631.pdf>
 19. Sadrin S, Sennoune S, Gout B, Marque S, Moreau J, Zinoune K, et al. A 2-strain mixture of Lactobacillus acidophilus in the treatment of irritable bowel syndrome: A placebo-controlled randomized clinical trial. Dig Liver Dis [Internet]. 2020 [citado 29 mayo 2020];52(5):534–40. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1590865819309594>
 20. Díaz Ferrer J, Parra V, Bendaño T, Montes P, Solorzano P. Utilidad del suplemento de probióticos (Lactobacillus acidophilus y bulgaricus) en el tratamiento del síndrome de intestino irritable. Rev Gastroenterol Peru [Internet]. 2012 [citado 17 mayo 2020];32(4):387–93. Disponible en: <http://www.scielo.org.pe/pdf/rgp/v32n4/a08v32n4.pdf>
 21. Niegawa T, Kimitaka Takitani RT, Manabu Ishiro, Yuichi Kuroyanagi, Keisuke Okasora YM, Matsuda T, Tamai and H, Department. Evaluation of uric acid levels, thyroid function, the Society for Free Radical Research Japan 1880 50860912-0009 10.3164/j5cb .17-55 JJCBN Kyj bn17-5 Original Article c oto, Japan ournal of Clinical Biochemistry and Nutrition and anthropometric parameters. J Clin Biochem Nutr [Internet]. 2018 [citado 21 mayo 2020];62(2):179–86. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5874236/pdf/jcbtn17-73.pdf>
 22. Kim JY, Park YJ, Lee HJ, Park MY, Kwon O. Effect of Lactobacillus gasseri BNR17 on irritable bowel syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-finding trial. Food Sci Biotechnol [Internet]. 2018 [citado 23 mayo 2020];27(3):853–7. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6049675/pdf/10068_2017_Article_296.pdf
 23. Guglielmetti S, Mora D, Gschwender M, Popp K. Randomised clinical trial: Bifidobacterium bifidum MIMBb75 significantly alleviates irritable bowel

- syndrome and improves quality of life - A double-blind, placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* [Internet]. 2011 [citado 16 mayo 2020];33(10):1123–32. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/j.1365-2036.2011.04633.x>
24. Pinto-Sanchez MI, Hall GB, Ghajar K, Nardelli A, Bolino C, Lau JT, et al. Probiotic *Bifidobacterium longum* NCC3001 Reduces Depression Scores and Alters Brain Activity: A Pilot Study in Patients With Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology* [Internet]. 2017 [citado 1 junio 2020];153(2):448-459.e8. Disponible en: <http://eprints.whiterose.ac.uk/116182/1/1-s2.0-S0016508517355579-main.pdf>
 25. Sisson G, Ayis S, Sherwood RA, Bjarnason I. Randomised clinical trial: A liquid multi-strain probiotic vs. Placebo in the irritable bowel syndrome - A 12 week double-blind study. *Aliment Pharmacol Ther* [Internet]. 2014 [citado 27 mayo 2020];40(1):51–62. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/apt.12787>
 26. Jafari E, Vahedi H, Merat S, Momtahn S, Riahi A. Therapeutic effects, tolerability and safety of a multi-strain probiotic in Iranian adults with irritable bowel syndrome and bloating. *Arch Iran Med* [Internet]. 2014 [citado 3 junio 2020];17(7):466–70. Disponible en: <http://www.ams.ac.ir/AIM/NEWPUB/14/17/7/003.pdf>
 27. Galanko J a, Leyer G, Palsson OS. Disorders - a Double-Blind Study. *J Clinical Gastroenterol* [Internet]. 2015 [citado 3 junio 2020];45(6):518–25. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4372813/pdf/nihms-267063.pdf>
 28. Mezzasalma V, Manfrini E, Ferri E, Sandionigi A, La Ferla B, Schiano I, et al. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial: The Efficacy of Multispecies Probiotic Supplementation in Alleviating Symptoms of Irritable Bowel Syndrome Associated with Constipation. *Biomed Res Int* [Internet]. 2016 [citado 5 junio 2020];2016. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4993960/pdf/BMRI2016-4740907.pdf>
 29. Guyonnet D, Chassany O, Ducrotte P, Picard C, Mouret M, Mercier CH, et al. Effect of a fermented milk containing *Bifidobacterium animalis* DN-173 010 on the health-related quality of life and symptoms in irritable bowel syndrome in adults in primary care: A multicentre, randomized, double-blind, controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther* [Internet]. 2007 [citado 8 junio 2020];26(3):475–86. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/j.1365-2036.2007.03362.x>
 30. O'Mahony L, Mccarthy J, Kelly P, Hurley G, Luo F, Chen K, et al. *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* in irritable bowel syndrome: Symptom responses and relationship to cytokine profiles. *Gastroenterology* [Internet]. 2005 [citado 13 junio 2020];128(3):541–51. Disponible en: <https://www.gastrojournal.org/action/showPdf?pii=S0016-5085%2804%2902155-9>

31. Agrawal A, Houghton LA, Morris J, Reilly B, Guyonnet D, Goupil Feuillerat N, et al. Clinical trial: The effects of a fermented milk product containing *Bifidobacterium lactis* DN-173 010 on abdominal distension and gastrointestinal transit in irritable bowel syndrome with constipation. *Aliment Pharmacol Ther* [Internet]. 2009 [citado 11 junio 2020];29(1):104–14. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/j.1365-2036.2008.03853.x>
32. Ford AC, Harris LA, Lacy BE, Quigley EMM, Moayyedi P. Systematic review with meta-analysis: the efficacy of prebiotics, probiotics, synbiotics and antibiotics in irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* [Internet]. 2018 [citado 10 junio 2020];48(10):1044–60. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/apt.15001>
33. Cappello C, Tremolaterra F, Pascariello A, Ciacci C, Iovino P. A randomised clinical trial (RCT) of a symbiotic mixture in patients with irritable bowel syndrome (IBS): Effects on symptoms, colonic transit and quality of life. *Int J Colorectal Dis* [Internet]. 2013 [citado 3 junio 2020];28(3):349–58. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3587687/pdf/384_2012_Article_1552.pdf
34. 29. Rogha M, Esfahani MZ, Zargarzadeh AH. The efficacy of a synbiotic containing *Bacillus Coagulans* in treatment of irritable bowel syndrome: A randomized placebo-controlled trial. *Gastroenterol Hepatol from Bed to Bench* [Internet]. 2014 [citado 4 junio 2020];7(3):156–63. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4129566/pdf/GHFBB-007-156.pdf>
35. Min YW, Park SU, Jang YS, Kim YH, Rhee PL, Ko SH, et al. Effect of composite yogurt enriched with acacia fiber and *Bifidobacterium lactis*. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2012 [citado 9 junio 2020];18(33):4563–9. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3435782/pdf/WJG-18-4563.pdf>
36. Badiali D, et al. Effect of *Bifidobacterium Longum* Bb536 Plus Lactoferrin in the Treatment of Irritable Bowel Syndrome. A Double Blind Clinical Trial. *Adv Res Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2017 [citado 10 junio 2020];6(4):64–7. Disponible en: <https://juniperpublishers.com/argh/pdf/ARGH.MS.ID.555691.pdf>