

Probioticoterapia en Gastroenterología

Probioticoterapia en Gastroenterología

Patrocina
Zambon

Avalado por:



Probioticoterapia en Gastroenterología

EDITA:
Pharma&Health
Consulting

Reservados todos los derechos.
No está permitida la reproducción total
ni parcial de este libro, ni su tratamiento
informático, ni la transmisión de ninguna
forma o por cualquier medio, ya sea
electrónico, mecánico, por fotocopia, por
registro u otros métodos, sin el permiso
previo de los titulares del Copyright.

© Copyright 2013. Pharma and Health Consulting, S. L.
© Copyright 2013. Dr. Guillermo Álvarez Calatayud

EDITA:



c/ Ronda la Sacedilla, 15, 2º B
28220 Majadahonda (Madrid)

Depósito legal
ISBN 978-84-695-1885-4

**el aval de la SEPD no implica vinculación alguna con los aspectos organizativos y financieros de dicho manual"
"Las opiniones expresadas por los autores no reflejan necesariamente la postura de la SEPD".

Coordinadores

Álvarez Calatayud, Guillermo

Sección de Gastroenterología y Nutrición Infantil
Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

Martínez Gómez, Mª José

Servicio de Gastroenterología
Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Madrid

Albertos Rubio, Sonia

Servicio de Aparato Digestivo
Fundación Jiménez Díaz. Madrid

Galicia de Pedro, Ignacio

Farmacólogo Clínico
Coordinador Ensayos Clínicos UCICEC La Paz
Hospital Universitario La Paz. Madrid

Autores

Alonso Larruscain, Inge Silveira

Servicio de Pediatría
Hospital Infanta Cristina, Parla (Madrid)

Álvarez García-Rovés, Reyes

Sección de Gastroenterología y Nutrición Infantil
Servicio de Pediatría. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

Arribas Sánchez, Cristina

Sección de Gastroenterología y Nutrición Infantil
Servicio de Pediatría. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

Asenjo Torner, Marta

Sección de Gastroenterología y Nutrición Infantil
Servicio de Pediatría. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

Bardón Cancho, Eduardo J

Sección de Gastroenterología y Nutrición Infantil
Servicio de Pediatría. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

Cayrol Cancela, Julie

Sección de Gastroenterología y Nutrición Infantil
Servicio de Pediatría. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

Fernández Lafever, Sarah Nicole

Sección de Gastroenterología y Nutrición Infantil
Servicio de Pediatría. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

García-Baró Huerta, María

Sección de Gastroenterología y Nutrición Infantil
Servicio de Pediatría. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

García Morín, Marina

Sección de Gastroenterología y Nutrición Infantil
Servicio de Pediatría. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

Guerra Míguez, Luis

Sección de Gastroenterología y Nutrición Infantil
Servicio de Pediatría. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

González Pacheco, Noelia

Sección de Gastroenterología y Nutrición Infantil
Servicio de Pediatría. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

González Ruiz de León, Esther

Sección de Gastroenterología y Nutrición Infantil
Servicio de Pediatría. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

Haro Díaz, Ana M^a

Sección de Gastroenterología y Nutrición Infantil
Servicio de Pediatría. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

Hernández Rupérez, Belén

Sección de Gastroenterología y Nutrición Infantil
Servicio de Pediatría. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

Herraiz Cristóbal, Raquel

Sección de Gastroenterología y Nutrición Infantil
Servicio de Pediatría. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

Janet Signoret, Sophie

Sección de Gastroenterología y Nutrición Infantil
Servicio de Pediatría. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

Jiménez de Domingo, Ana

Sección de Gastroenterología y Nutrición Infantil
Servicio de Pediatría. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

López Sangües, Carolina

Sección de Gastroenterología y Nutrición Infantil
Servicio de Pediatría. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

Luengo Herrero, Vanesa

Sección de Gastroenterología y Nutrición Infantil
Servicio de Pediatría. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

Martínez López, Ana Belén

Sección de Gastroenterología y Nutrición Infantil
Servicio de Pediatría. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

Martínez López, Carmen

Sección de Gastroenterología y Nutrición Infantil
Servicio de Pediatría. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

Muñoz Codoceo, Rosana A.

Servicio de Gastroenterología
Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Madrid

Muñoz Jiménez, Lucía

Sección de Gastroenterología y Nutrición Infantil
Servicio de Pediatría. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

Ortiz San Román, Lucía

Sección de Gastroenterología y Nutrición Infantil
Servicio de Pediatría. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

País Roldán, Paula

Sección de Gastroenterología y Nutrición Infantil
Servicio de Pediatría. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

Peinador García, M^a Magdalena

Servicio de Pediatría
Servicio de Pediatría. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

Pérez Moreno, Jimena

Sección de Gastroenterología y Nutrición Infantil
Servicio de Pediatría. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

Romero Arijón, Agustina

Departamento de Pediatría
Sanatorio Allende. Córdoba (Argentina)

Rubio Farcia, Elena

Sección de Gastroenterología y Nutrición Infantil
Servicio de Pediatría. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

Sánchez Sánchez, César

Sección de Gastroenterología y Nutrición Infantil
Servicio de Pediatría. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

Santos Sebastián, María del Mar

Sección de Infectología Pediátrica
Servicio de Pediatría. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

Sendarrubias Alonso, Marta

Sección de Gastroenterología y Nutrición Infantil
Servicio de Pediatría. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

Slocker Barrio, María

Sección de Gastroenterología y Nutrición Infantil
Servicio de Pediatría. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

Sobrino Baladrón, Adolfo

Sección de Gastroenterología y Nutrición Infantil
Servicio de Pediatría. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

Toledo del Castillo, Blanca

Sección de Gastroenterología y Nutrición Infantil
Servicio de Pediatría. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

Tolín Hernani, Mar

Sección de Gastroenterología y Nutrición Infantil
Servicio de Pediatría. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

Tomatis Souverbielle, Cristina

Sección de Gastroenterología y Nutrición Infantil
Servicio de Pediatría. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

Vierge Hernán, Eva

Sección de Gastroenterología y Nutrición Infantil
Servicio de Pediatría. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

Prólogo 11

1. Probióticos. Generalidades 13

1.1. Introducción. funciones de la microbiota	15
1.2. Bacterias probióticas	16
1.3. Mecanismo de acción	17
1.4. Principales efectos de los probióticos	17
1.5. Especificaciones sobre algunos probióticos	22
Bibliografía capítulo 1	25

2. Patología gastroenterológica en el niño 31

2.1. Probióticos y prebióticos en formulas infantiles	33
2.2. Diarrea aguda adquirida en la comunidad	34
2.3. Gastroenteritis por <i>rotavirus</i>	37
2.4. Diarrea asociada a antibióticos	38
2.5. Diarrea y colitis pseudomembranosa por <i>Clostridium difficile</i>	39
2.6. Intolerancia a la lactosa	41
2.7. Infección por <i>Helicobacter pylori</i>	42
2.8. Estreñimiento funcional	43
2.9. Enterocolitis necrotizante	45
2.10. Enfermedad inflamatoria intestinal	48
2.11. Cólico del lactante	52
2.12. Sobrecrecimiento bacteriano intestinal	53
2.13. Dolor abdominal funcional	54
2.14. Enfermedad celiaca	56
2.15. Obesidad	59
2.16. Malnutrición severa	61
2.17. Alergia alimentaria	62
2.18. Fibrosis quística	64
2.19. Síndrome del intestino corto	66
2.20. Caries dental	67
Bibliografía capítulo 2	69

3. Patología gastroenterológica en el adulto 79

3.1. Diarrea asociada a antibióticos	81
3.2. Gastroenteritis por <i>Clostridium difficile</i>	82
3.3. Diarrea del viajero	85
3.4. Diarrea nosocomial	87
3.5. Diarrea post-radioterapia	88
3.6. Diarrea asociada a nutrición enteral	90
3.7. Diarrea infecciosa. Diarrea enteroinvasiva	91
3.8. Enteropatía asociada a sida	92
3.9. Infección por <i>Helicobacter pylori</i>	93
3.10. <i>Giardiasis</i> y otras parasitosis intestinales	95
3.11. Enfermedad inflamatoria intestinal	99
3.12. Reservoritis / pouchitis	105
3.13. Síndrome de intestino irritable	106
3.14. Hinchazón y distensión abdominal funcional	109
3.15. Enfermedad hepática y otras infecciones extraintestinales	111
3.16. Prevención del cáncer colorrectal	112
Bibliografía capítulo 3	115

4. Patología de la mujer 125

4.1. Candidiasis vulvovaginal	127
4.2. Mastitis	129
Bibliografía capítulo 4	135

5. Vademecum 139

Hablar sobre probióticos siempre es un tema controvertido. Conocemos, desde hace muchos años, las propiedades beneficiosas que tienen sobre la salud y, quizás, porque la mayoría de los preparados son catalogados de suplementos alimenticios más que medicamentos, su empleo no ha llegado a asentarse entre los médicos en su práctica clínica habitual. Todo ello, a pesar de que existen numerosas evidencias científicas que avalan su importante papel en la patogenia de numerosas enfermedades, sobre todo a nivel digestivo. Por este motivo se han convertido en una de las líneas de investigación más desarrolladas en varias disciplinas científicas, como Inmunología, Nutrición, Microbiología, Veterinaria e, incluso, Medicina.

Como en otros temas relacionados con el mundo de la Salud, se han popularizado términos como flora intestinal, probiótico o alimento funcional, lo que ha provocado una utilización poco científica de estas “bacterias buenas”, más propias de charlatanes que de profesionales sanitarios. Este entusiasmo ha contagiado a promotores e investigadores que han realizado estudios con probióticos en numerosas patologías sin el rigor científico necesario, por lo que muchos de ellos carecen de suficiente evidencia científica.

Los probióticos se emplean, tanto en el niño como en el adulto, en un variado número de patologías, principalmente en problemas gastrointestinales con alteración en la microbiota intestinal como la diarrea infecciosa, el sobredesarrollo bacteriano y, más recientemente, en procesos inflamatorios crónicos como la enfermedad inflamatoria intestinal o en trastornos funcionales como el cólico del lactante o el estreñimiento. También se ha valorado su efecto beneficioso en alteraciones inmunológicas como la dermatitis atópica, en la prevención y tratamiento de la alergia alimentaria y, en los últimos años, en la prevención de patología del recién nacido pretérmino, la infección por *H. pylori* y la candidiasis vulvovaginal. Además existen numerosas líneas de investigación abiertas en la suplementación alimentaria con probióticos y prebióticos.

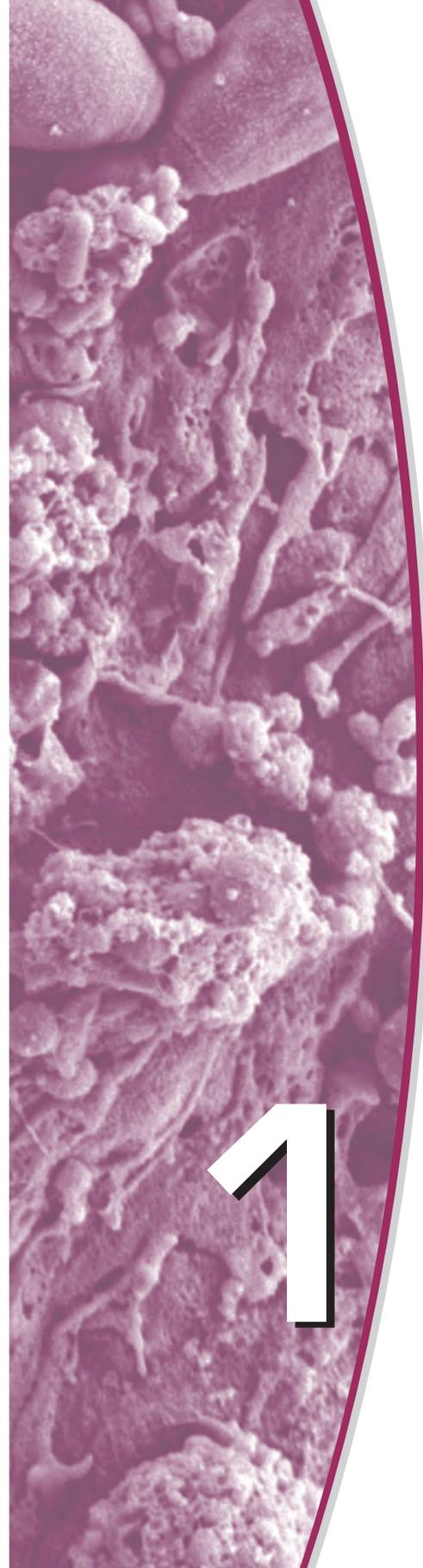
Sin embargo, su empleo no está del todo incorporado a la práctica clínica habitual debido a los escasos estudios aleatorizados y a los resultados poco concluyentes de muchos de ellos. La gran diversidad en el diseño de los estudios realizados justifica la gran variabilidad en los resultados de la eficacia mostrada. De hecho, muchos metaanálisis concluyen que hay insuficientes trabajos con cepas específicas en grupos definidos de pacientes para poder establecer guías definitivas de tratamiento. Todo esto parece que está cambiando en los últimos años en los que se ha multiplicado el número de ensayos clínicos sobre probióticos, publicados en PubMed, pasando de 20, en el año 2000, a un total de 118, en 2010, sólo en el campo de la Pediatría. De este modo en la actualidad ya existen algunas cepas probióticas que presentan un buen nivel de evidencia científica para su uso en la práctica clínica.

Hay que considerar que los diferentes probióticos emplean distintas estrategias de acción y que no todas las cepas presentan la misma resistencia ni capacidad de colonización y, por tanto, no tienen la misma eficacia clínica, no estando indicados para las mismas situaciones. El empleo de los probióticos debería centrarse en hacer corresponder cepas y dosis de producto utilizado a la situación para la que ha mostrado beneficio en los ensayos clínicos. Por todo ello, creemos que el manual PROBIOTICOTERAPIA EN GASTROENTEROLOGÍA llena un espacio importante para el conocimiento de los probióticos y de sus aplicaciones clínicas. Todas las enfermedades estudiadas han sido tratadas con rigor, basándose en metaanálisis y revisiones sistemáticas, que nos ayudan a poder formular niveles de evidencia científica que valoren la eficacia de una cepa determinada.

Por último, nos llena de satisfacción la concesión del aval científico de tres Sociedades de reconocido prestigio, como son la Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (SEGHNP), la Sociedad Española de Patología Digestiva (SEPD) y la Sociedad Española de Probióticos y Prebióticos (SEPyP). También queremos mostrar nuestro agradecimiento al Laboratorio Zambon, patrocinador de la obra, por todas las ayudas ofrecidas y el interés manifestado en la creación, y posterior distribución de la misma, y a Pharma and Health Consulting editora de la obra por la colaboración y facilidades dadas a los autores durante el proceso editorial.

Guillermo Álvarez Calatayud, M^a José Martínez Gómez, Sonia Albertos Rubio e Ignacio Galicia de Pedro.

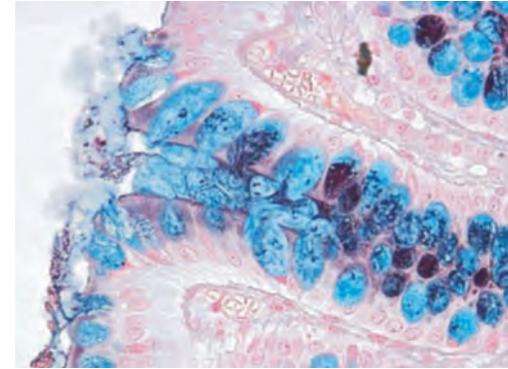
Madrid, Abril de 2013



1

Probióticos Generalidades

1.1 Introducción



La microbiota del tracto gastrointestinal del hombre desempeña un papel clave en la nutrición y en la salud: completa la digestión mediante un proceso fermentativo, protege frente a bacterias patógenas y estimula el desarrollo del sistema inmune. La guerra contra las bacterias patógenas ha tenido como principal arma el desarrollo de antibióticos y la administración de una alimentación cada vez más estéril bacteriológicamente, lo que ha conducido a la pérdida del equilibrio entre bacterias patógenas y beneficiosas.

El tipo de dieta, particularmente la alimentación con leche materna, influye en el tipo de flora que coloniza el intestino, sin embargo, una vez que la composición de la flora madura se ha establecido es marcadamente resistente a los cambios dietéticos.

En los niños alimentados con lactancia materna predominan las bifidobacterias y los lactobacilos, mientras que en los alimentados con fórmulas artificiales la microbiota es muy diversa. A partir del momento del destete la introducción de alimentación complementaria con todo tipo de alimentos condiciona la composición de la microbiota intestinal, que progresivamente va adquiriendo el perfil de la de los adultos.

Las bacterias que habitan el tracto gastrointestinal humano constituyen un verdadero ecosistema que va variando en cada tramo del intestino, tanto en el número como en la composición de las especies bacterianas. En la cavidad bucal existen gran cantidad de bacterias, estas pasan al esófago con la saliva y los alimentos, desde allí al estómago, donde la acidez gástrica constituye la primera barrera antibacteriana, destruyéndose la mayoría de ellas. La microbiota del estómago está formada fundamentalmente por microorganismos Gram positivos en escasa cantidad. En los tramos altos intestinales persiste un pH relativamente ácido por lo que la colonización es similar a la del estómago. Según se avanza en el intestino delgado disminuye la acidez, es-

tableciéndose un medio alcalino, debido a la dilución de los ácidos y sales biliares, lo que facilita la colonización bacteriana, que aumenta claramente en el colon una vez traspasada la válvula ileocecal, dando lugar a que más de la tercera parte del contenido de la materia seca de las heces sean bacterias. En el colon existe una microbiota dominante constituida por: bacterioides, eubacterias, bifidobacterias y peptoestreptococos, y una microbiota satélite formada por: enterobacterias, estreptococos y lactobacilos.

El desarrollo de una microbiota residual constituida por microorganismos oportunistas, que pueden causar enfermedad si disminuyen los mecanismos de defensa intestinal o por determinados microorganismos patógenos, da lugar a un desequilibrio en el ecosistema y a la aparición de enfermedades.

Aproximadamente, el 50% de las personas sanas tienen una población de lactobacilos estable que no suele alcanzar el 1%. Las bifidobacterias constituyen entre el 6-11% de la microbiota de un adulto. El desarrollo de una flora bacteriana normal influye en todos los mecanismos de defensa del organismo humano, tanto de tipo inmunológico como no inmunológico, y en particular en el desarrollo de la barrera intestinal.

Funciones de la microbiota

La primera función reconocida para la microbiota intestinal es la función de barrera o de protección del tracto gastrointestinal. El epitelio forma una barrera física al paso de los microorganismos mientras se mantenga la integridad de la mucosa.

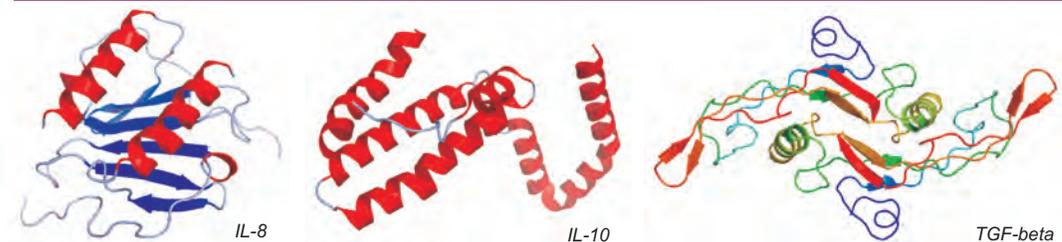


La presencia de bacterias en el tramo gastrointestinal induce la activación, proliferación y el desarrollo completo del sistema inmunológico, que se caracteriza por la presencia de inmunoglobulina IgA en la lámina propia, producida por las células B y secretada en la superficie de la mucosa por las células del epitelio, lo que da lugar a una barrera protectora frente a antígenos extraños. En su forma polimérica, la IgA aglutina antígenos extraños en la luz intestinal, impide la adhesión de las bacterias y la posibilidad de colonización.

La segunda función de la microbiota intestinal es la metabólica o nutricional. La enorme población de microorganismos que coloniza la luz intestinal fermenta los residuos no digeribles y el moco, permitiendo con esta acción la recuperación de energía, proporcionando substratos que pueden ser absorbidos a través del tracto intestinal.

Por último, el epitelio intestinal participa activamente en la inmunorespuesta de la mucosa a través de la interacción entre los microvilli y las bacterias y antígenos extraños, dando lugar a la producción de citoquinas como IL-8, IL-10 o TGF-beta que, entre otras funciones, estimulan la migración de polimorfonucleares neutrófilos a la mucosa intestinal.

Mientras, las bacterias Gram negativas, potencialmente patógenas, estimulan las respuestas proinflamatorias de tipo Th1, algunas bifidobacterias y lactobacilos regulan la maduración y fenotipo de las células dendríticas a través de su interacción con los TLR, favoreciendo la síntesis de la citoquina anti-inflamatoria IL-10 y la generación de células T reguladoras.



1.2 Las bacterias probióticas

Recuerdo histórico

Desde siempre el hombre consume "productos fermentados" para transformar materias primas perecederas en alimentos con un gusto óptimo, estables desde el punto de vista microbiológico, y con un elevado valor nutricional (vino, cerveza, quesos). Los alimentos fermentados, además, son muy digestibles, porque los alimentos difíciles de digerir son transformados en sustancias rápidamente asimilables. Por "productos fermentados" entendemos el resultado final de una serie de transformaciones que requieren la intervención de levaduras, mohos y bacterias lácticas. Éstas son bacterias Gram positivas que fermentan el azúcar produciendo, sobre todo, ácido láctico.

Sin embargo, hay que recordar que las modernas tecnologías de producción han eliminado en gran parte el contenido microbiano beneficioso de los alimentos, reduciendo por lo tanto las defensas naturales que contenían los alimentos producidos de manera tradicional.

En 1877 Pasteur y Joubert observaron la interacción antagonista entre algunas cepas bacterianas, lo que llevó a sugerir años después a Jack la bacterioterapia como método para prevenir las infecciones y tratar algunas enfermedades. En 1989 Fuller define el término probiótico por primera vez, como "un complemento alimenticio a base de microorganismos vivos y vitales que produce efectos beneficiosos sobre el organismo animal, mejorando el equilibrio microbiano intestinal". En reali-

dad, algunos investigadores hablan de probióticos ya en la década de los sesenta, contraponiendo el término probiótico al concepto de antibiótico. Prácticamente, si el antibiótico cura una infección matando las bacterias responsables, el probiótico previene el problema, enriqueciendo la microbiota intestinal con bacterias positivas, o sea a favor de la vida.

Apesar de que se trata de una palabra reciente, los estudios realizados sobre la influencia positiva de determinados microorganismos sobre la digestión humana y animal se remontan a principios del siglo. Metchnikoff, con sus investigaciones epidemiológicas sobre la población búlgara, sugería el consumo de leche ácida para contrarrestar los efectos negativos de una microbiota "putrefactiva" en el intestino. Paralelamente, había observado que los campesinos búlgaros, grandes consumidores de leche fermentada, eran muy sanos y longevos. Este investigador fue el primero que propuso, en 1903, el consumo de bacterias lácticas para reducir los problemas intestinales y para mejorar la higiene digestiva, con la finalidad de aumentar la esperanza de vida.



1.3. Mecanismo de acción

Características y mecanismos de acción de los probióticos

Hay una serie de características comunes a todos los probióticos

- Seguridad biológica: no deben causar infecciones de órganos o de sistemas
- Capacidad de ser tolerados por el sistema inmunitario del organismo huésped y, por lo tanto, deben ser preferiblemente de procedencia intestinal
- Capacidad de resistir la acción de los ácidos gástricos y de las sales biliares para llegar vivas en grandes cantidades al intestino
- Capacidad de adherirse a la superficie de la mucosa intestinal y de colonizar el segmento gastrointestinal
- Sinergia con la microbiota endógena normal
- Efecto barrera: capacidad de producir sustancias que tengan una acción trófica sobre el epitelio de la mucosa intestinal
- Capacidad de potenciar las defensas inmunitarias del huésped

Los mecanismos por los cuales los probióticos pueden actuar son varios

1. Acidificación del lumen intestinal mediante la producción de ácidos grasos de cadena corta que da lugar a inhibición del crecimiento de bacterias coliformes y otras similares. Los ácidos grasos mantienen el trofismo de la mucosa intestinal particularmente en el colon
2. Producción in vitro de sustancias antibacterianas: bacteriocinas
3. Acción competitiva con determinados nutrientes intraluminales

La mayor parte de los mecanismos propuestos en el cuadro superior podría explicar el mecanismo antibacteriano, pero no el efecto antiviral que poseen la mayoría de los microorganismos probióticos. En la actualidad se tratan de identificar mecanismos inmunológicos responsables de estos efectos clínicos entre ellos la acción inmunoestimulante, a través de mecanismos ines-

pecíficos como la activación del sistema fagocítico y específicos al mejorar la respuesta de IgA local y humoral. Por otra parte, un número creciente de estudios está demostrando otros efectos inmunitarios inducidos por probióticos, particularmente en lo que se refiere a la regulación de citoquinas en el intestino.

1.4. Principales efectos de los probióticos

Efectos nutricionales

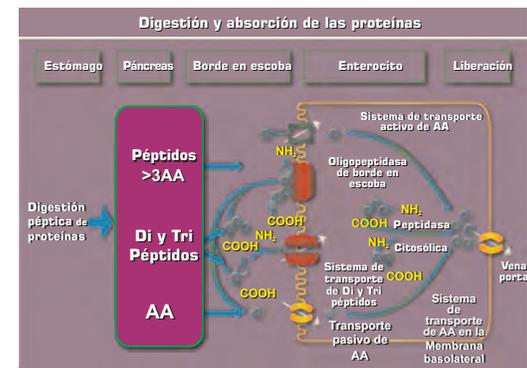
Digestión de las proteínas: proteólisis

Gracias al aporte enzimático, las cepas específicas de probióticos contribuyen a mejorar la digestión de los alimentos. Favorece sobre todo la digestión de las proteínas. Se sabe que las moléculas de las proteínas son difíciles de digerir, con el aporte de las bacterias probióticas, las proteínas ingeridas se transforman, gracias a los enzimas proteolíticos de los probióticos, en moléculas más pequeñas (polipéptidos y luego aminoácidos) y, por eso, más digestibles. Esta propiedad puede ser apreciada especialmente en pediatría en todos los casos en que haya mala absorción.

Digestión de las grasas: lipólisis

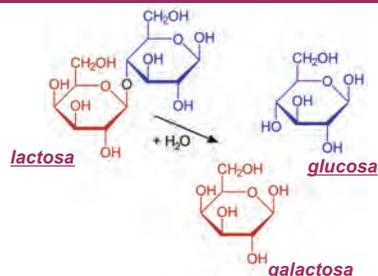
También las grasas sufren una transformación por obra de las cepas específicas de probióticos: la enzima lipasa de los probióticos las transforman en ácidos grasos y glicerol. Además de tener una función particularmente útil en las preparaciones dietéticas para lactantes, está

indicada especialmente en el tratamiento de las enfermedades del metabolismo: desconjugación de las sales biliares y transformación del colesterol en los lípidos séricos de las hipercolesterolemias e hiperlipemias en general. La administración de bacterias lácticas a rato-



nes y conejos tiene el efecto de disminuir los valores de colesterol plasmático, evidenciando la influencia sobre la absorción intestinal del colesterol endógeno o que deriva de la dieta.

Digestión de la lactosa y asimilación de los aminoácidos



La mayoría de las bacterias que constituyen la microbiota subdominante (población inferior a 10⁷ por gramo), especialmente los lactobacilos, produce una relevante cantidad de beta-galactosidasas. El hecho resulta significativo en los sujetos que presentan intolerancia a la lactosa, porque la beta-galactosidasa producida por las bacterias lácticas parece estimular la producción de la lactasa residual a nivel del enterocito; en consecuencia, se obtiene una mayor tolerancia a la lactosa ya que el enzima determina la hidrólisis de glucosa y de galactosa, de fácil absorción por parte de la mucosa intestinal. Se activan, además, otras reacciones enzimáticas capaces de intervenir sobre los residuos inutilizados por el contenido intestinal: alfa-D-glucosidasas, alfa-D-maltosidasas y alfa-D-xilosidasas.

La digestibilidad de los alimentos se podría aumentar también gracias a la predigestión de factores no nutricionales, como el ácido fólico y los glucosinolatos, en substratos asimilables por parte del huésped. Los probióticos permitirían mejorar, además, la asimilación de los aminoácidos esenciales para el huésped, sintetizándolos o inhibiendo la acción de las desaminasas y de las descarboxilasas bacterianas producidas por la microbiota del tracto digestivo.

Síntesis de las vitaminas del grupo B

Algunos cultivos de bacterias probióticas requieren, para su actividad metabólica, justamente de las vitaminas del grupo B (por eso se justifica la asociación de vitaminas del grupo B en formulaciones asociadas), mientras que otras logran sintetizar directamente vitaminas (vit. K, B₁₂, B₉, H, B₂, B₅) cuya actividad es particularmente útil justamente para la función fisiológica del aparato gastrointestinal.

Efectos sobre la anatomía y la fisiología del aparato digestivo

El ecosistema microbiano del aparato digestivo actúa sobre numerosas propiedades fisiológicas, sobre todo

en lo que se refiere al proceso de absorción a nivel intestinal.

La microbiota interviene aumentando:

- Volumen de los compartimientos digestivos
- Superficie intestinal de absorción
- Dimensiones de las microvellosidades
- Renovación celular de las microvellosidades
- Tránsito digestivo
- Motilidad intestinal

Efectos saludables de las cepas probióticas: efectos terapéuticos

1. Acción antagonista hacia microorganismos patógenos

La acción más importante de la microflora digestiva es sin duda proteger frente a las infecciones y la colonización, por parte de microorganismos patógenos, del tubo digestivo. Los distintos mecanismos que forman la primera línea de defensa del huésped de las infecciones intestinales, se llaman resistencia a la colonización, exclusión competitiva o efecto barrera.

La represión de los microorganismos patógenos se puede dar de distintos modos:

- La producción de ácidos orgánicos, como el ácido láctico o acético, a partir de los glúcidos provenientes de los alimentos actúa disminuyendo el pH y limitando el desarrollo de *Escherichia coli* y de "especies del género *Salmonellas*". Además, la acidificación del tubo digestivo parece favorecer los movimientos peristálticos del intestino.
- Parece que los probióticos pueden reprimir el crecimiento de las bacterias patógenas; esto sucedería gracias a la producción de sustancias antimicrobianas del tipo de la bacteriocina, que inhibe los patógenos que a menudo causan las infecciones.
- Algunas bacterias utilizadas tienen capacidad de desconjugar las sales biliares: las formas desconjugadas poseen una capacidad de inhibición mayor sobre el desarrollo de las bacterias que las formas conjugadas. Las cepas probióticas podrían actuar también inhibiendo el arraigo de los microorganismos patógenos gracias a la competición para la colonización. La adherencia de los probióticos a las células intestinales permitiría una colonización rápida y focalizada del tubo digestivo. El establecimiento de microorganismos indeseables se podría evitar también gracias a una inhibición competitiva de los probióticos por el consumo de los nutrientes en lugar de las bacterias patógenas.

2. Estimulación de la inmunidad

Las cepas probióticas tienen una acción estimulante sobre el sistema inmunitario del huésped, ya que actúan tanto sobre las células implicadas en la inmunidad natural como en las relacionadas con la inmunidad específica y estimulan la actividad de los macrófagos. Todavía no conocemos los mecanismos. Sin embargo, sabemos que sólo los microorganismos capaces de sobrevivir en el segmento gastrointestinal pueden actuar sobre la activación de los macrófagos.

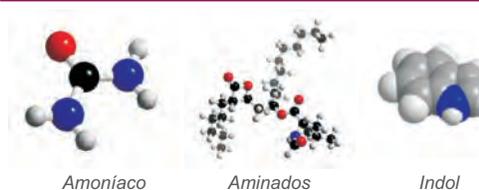
Además, parece que la presencia de los microorganismos probióticos favorece la producción de anticuerpos, especialmente las IgA secretoras en el lumen intestinal. Las IgA pueden inhibir la adherencia de las bacterias patógenas a la superficie de las mucosas:

- Causando la aglutinación de las bacterias
- Fijándose en las adhesinas, o sea sobre los factores de adherencia presentes en la superficie de las bacterias
- Interfiriendo con las interacciones adhesinas/receptores celulares

Gracias a su acción sobre el sistema inmunitario, las bacterias lácticas se podrían utilizar con fines de prevención contra las infecciones intestinales, como protección contra daños relacionados con el sistema inmunitario, o como inmunomoduladores.

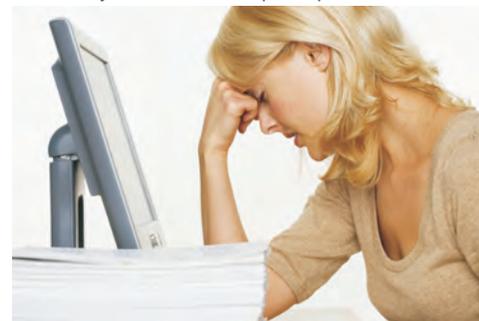
3. Neutralización de los productos tóxicos

La inactivación de los compuestos tóxicos representa otro aspecto muy importante de la acción probiótica. Parece que los probióticos atenúan el catabolismo intradigestivo, orientando la función hepática. Se pueden acumular en la microbiota intestinal para reducir la absorción de sustancias tóxicas como el amoníaco, los aminados y el indol; parece también que disminuyen la biotransformación de las sales biliares y de los ácidos grasos en productos tóxicos.



4. Lucha contra el estrés

El estrés es uno de los factores que influyen en la variación de la microflora digestiva. El estrés produce una alteración de la fisiología general y, por lo tanto, también de la del aparato digestivo. Cualquier situación de estrés, independientemente de su naturaleza (emociones, frío, cansancio psicofísico...), produce un aumento de los movimientos peristálticos y de las secreciones de HCl y de mucus a nivel del tracto digestivo. Como consecuencia, se modifican la microbiota y las actividades que dependen de ella.



5. Protección contra las infecciones intestinales

Muchas investigaciones han demostrado que algunos microorganismos pueden ejercer una actividad antimicrobiana sobre algunos componentes patógenos de la microbiota intestinal. Esta actividad antimicrobiana se debe a la acumulación de bacteriocinas, antibióticos, agua oxigenada, ácido láctico y ácido benzoico. Estos microorganismos constituyen un verdadero antídoto eficaz contra las infecciones entéricas, cuya frecuencia actualmente está aumentando en los turistas y en las personas que viajan.

6. Protección del aparato urogenital

El aparato urogenital de la mujer sana es un ecosistema caracterizado por una microbiota microbiana compleja, cuyo equilibrio sufre numerosas fluctuaciones. Desde los primeros estudios (Doderlein, 1892), se reconocieron los lactobacilos como la especie dominante en la microbiota vaginal normal en la adolescencia. El predominio de los lactobacilos en el aparato urogenital de los sujetos sanos (más del 90% de los sujetos tratados) se ha relacionado al efecto de protección que éstos ejercen contra la invasión de las cavidades del cuerpo por parte de microorganismos patógenos, tanto endógenos como exógenos. El estudio comparado de la microbiota urogenital de las mujeres en buenas condiciones de salud y de las mujeres con infecciones urinarias o vaginales ha demostrado claramente que los episodios infecciosos se asocian a una disminución importante, o hasta una desaparición, de los lactobacilos endógenos (Redondo-López et al., 1990, Reid et al., 1989, Reid et al., 1991).

Estas observaciones confirman la idea de que los lactobacilos endógenos representan, en la prevención de las infecciones urogenitales, un papel similar al que tienen en el intestino. Con los conocimientos adquiridos hasta hoy, parece que se podría tomar en consideración el uso de lactobacilos, cuidadosamente seleccionados, para utilizarlos con fines profilácticos, y no terapéuticos, para el tratamiento de las infecciones vaginales o urinarias recurrentes. La administración de lactobacilos representa una integración importante, si no una alternativa interesante, a las largas terapias antibióticas actualmente prescritas en presencia de episodios infecciosos repetidos.

7. Sobrecrecimiento bacteriano, trastornos de motilidad intestinal y microbiota intestinal



Se puede definir el síndrome de sobrecrecimiento bacteriano como una proliferación bacteriana anómala, que se produce en el intestino delgado, generalmente en relación con la existencia previa de alte-

raciones anatómicas o de la motilidad intestinal. En la mayoría de los casos solamente da lugar a síntomas inespecíficos leves como diarrea prolongada, flatulencia y dolor abdominal, sin embargo las bacterias pueden dañar la mucosa intestinal, lo que da lugar a un síndrome de malabsorción que conlleva una malnutrición secundaria por pérdida de nutrientes. El sobrecrecimiento bacteriano en la luz intestinal por bacteriodes y bacterias Gram negativas que desplazan a la microbiota normal del intestino delgado da lugar a una serie de efectos que son los responsables del cuadro de malabsorción:

- Deconjugación de ácidos y sales biliares que se reabsorben en yeyuno
- Fermentación de carbohidratos en tramos altos intestinales
- Deaminación de las proteínas
- Competencia con el huésped por la absorción de determinados nutrientes, como hierro y vitamina B₁₂.

Todo lo anterior da lugar a la existencia de diarrea con esteatorrea, creatorrea, heces ácidas en ocasiones explosivas por la eliminación de azúcares, distensión abdominal, dolor abdominal y, secundariamente, pérdida de peso y malnutrición. El tratamiento ha consistido básicamente en la antibioterapia oral con antibióticos eficaces frente a bacterias anaerobias, administrados de forma cíclica hasta conseguir la resolución del cuadro clínico, acompañado de un adecuado soporte nutricional. Desde otro punto de vista existen múltiples estudios que relacionan en adultos la presencia de sobrecrecimiento bacteriano con la existencia de Síndrome de intestino irritable (SII). En este caso el sobrecrecimiento bacteriano no sería la consecuencia sino la causa del trastorno de motilidad intestinal. Por otra parte, desde el punto de vista clínico, en niños mayores y adultos la sintomatología de ambos síndromes se solapa: diarrea, flatulencia, dolor abdominal..., por lo que está claro que existe una relación etiopatogénica. El SII utilizando los criterios ROMA II, puede constituir hasta un 25% de las consultas de gastroenterología pediátrica de pacientes de entre 4 y 18 años.

Los probióticos son útiles en el tratamiento de la inflamación crónica de bajo grado y del sobrecrecimiento bacteriano. Tienen un efecto beneficioso sobre la mucosa intestinal a través de varios mecanismos propuestos:

- Favorece la supresión del sobrecrecimiento y la consolidación de las bacterias.
- Mejora de la función de la barrera epitelial intestinal
- Mejora de la respuesta inflamatoria: mediante la producción de agentes bactericidas, modula las citoquinas y disminuye la apoptosis linfocitaria intraepitelial.

Por todo ello, la manipulación de la microbiota con administración de probióticos como parte del tratamiento constituye una atractiva perspectiva terapéutica, como por ejemplo con determinadas mezclas probióticas de lactobacilos.

8. Implicación y efectos de los probióticos en distintas enfermedades

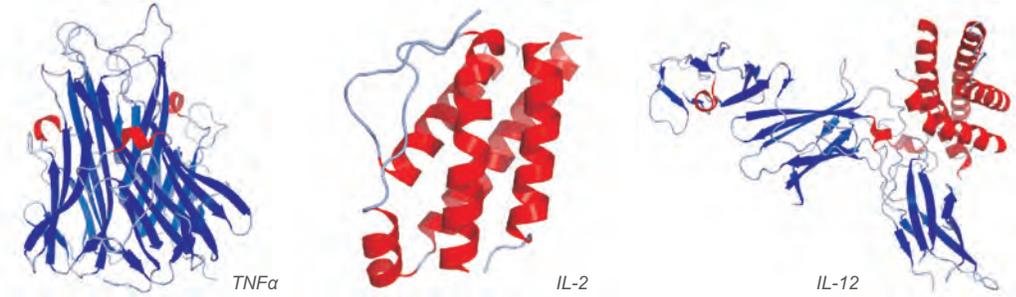
Cada vez son más los estudios que implican a la variabilidad de la microbiota intestinal en las distintas enfermedades inflamatorias del intestino. La modificación eficaz de la microbiota intestinal se considera por tanto como una posibilidad terapéutica que influya en la respuesta inmune. En el caso de la enfermedad celíaca esta modificación debería realizarse preventivamente para evitar la respuesta inmunológica alterada que se produce en estos pacientes y que da lugar a la enfermedad. Por otra parte, y dado que esta patología es multifactorial, constituye un innegable atractivo la posibilidad de manipular con determinados probióticos el principal factor desencadenante, que es el gluten y de esta forma evitar su efecto nocivo sobre la mucosa intestinal.

Los probióticos desempeñan un papel importante en la modulación del tejido linfoide intestinal y tienen un efecto inmunomodulador, por lo que pueden tener una aplicación terapéutica para determinadas enfermedades autoinmunes o para la profilaxis. Se ha investigado el efecto de *Lactobacillus spp* y *Bifidobacterium lactis* en ratones transgénicos que expresan el heterodímero DQ8 humano. Tras la administración de diferentes probióticos a los ratones DQ8 modificados se observó un aumento del TNF α sin aumento importante de la IL-2 ni la IL-12, por lo que parecen tener un efecto inductor de la inmunidad innata en ratones modificados DQ8.

El funcionamiento del sistema inmunológico, tanto a nivel sistémico como mucoso, puede modularse mediante la microflora intestinal.

En la **Enfermedad inflamatoria intestinal** EII existe una pérdida de tolerancia inmunológica a las bacterias comensales determinada genéticamente. En los últimos años esta interacción entre gérmenes, inmunidad y genética se ha demostrado en una serie de modelos animales para EII.

El conocimiento del papel que juega la microbiota en la patogenia de la EII, ha sugerido la posibilidad de su prevención y tratamiento a través de la modificación de la misma con bacterias probióticas.

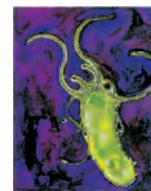


En personas con predisposición genética a desarrollar enfermedad inflamatoria intestinal, existe una respuesta anómala a determinadas bacterias que influye no solo en el inicio sino también en la perpetuación de la respuesta inflamatoria. Múltiples estudios avalan la capacidad de los probióticos en modular algunas de las vías proinflamatorias.

Los ensayos clínicos controlados, aleatorizados y bien diseñados han demostrado claramente el papel terapéutico de los probióticos en el caso de la reserovitis y abren una puerta al tratamiento en determinadas situaciones, de la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn.

La aplicación práctica de los prometedores resultados de estos estudios se ve dificultada por la diferente metodología empleada en los trabajos publicados.

La **fibrosis quística** puede cursar con inflamación de la mucosa intestinal y síndrome de sobrecrecimiento bacteriano. Se ha argumentado que los probióticos actúan como inmunomoduladores, antiinflamatorios y reguladores de la microbiota (*Lactobacillus rhamnosus*) con buenos resultados en estos pacientes.



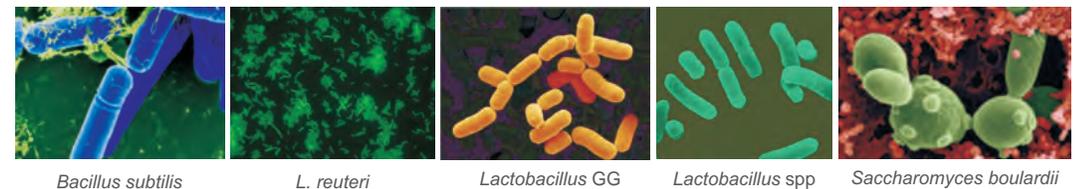
Otra aplicación importante de los probióticos la constituye la infección por *Helicobacter pylori*. La adhesión bacteriana a la superficie de la mucosa es un importante factor inicial para la colonización y la infección. Se acepta que *H. pylori* se adhiere a los receptores del epitelio gástrico mediante ad-

hesinas específicas entre ellas determinados sialilglicoconjugados, fosfatidiletanolamina y proteínas de matriz extracelular. Se ha demostrado que las uniones de *H. pylori* a glicolípidos incluyen ganglioceramida y sulfatidos y recientemente se ha comprobado que el sulfatido actúa como receptor y puede participar en la adhesión de *H. pylori* a la mucosa. Recientemente se ha comunicado que algunas cepas de *Lactobacillus* pueden inhibir la adhesión a las células gástricas epiteliales y el crecimiento de *H. pylori* in vitro y muestran actividad antagónica in vivo.

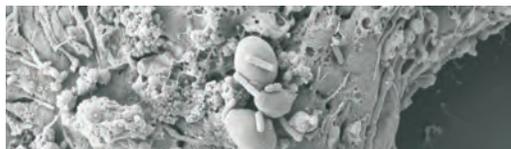
Determinadas bacterias como *Bacillus subtilis* poseen actividad antimicrobiana a través de la secreción de componentes antibióticos con propiedades antiinflamatorias: anticoumacina A.

L. reuteri posee una proteína en su superficie celular que inhibe la unión de *Helicobacter pylori* a los receptores de glicolípidos de membrana, lo que da lugar a una competencia por el receptor que impide la colonización por *Helicobacter pylori*.

Por otra parte, en estudios publicados recientemente se ha descrito que la adición de yogur conteniendo *Lactobacillus* y bifidobacterias a la triple terapia convencional mejora de forma muy significativa la tasa de erradicación (93% vs 78%). Además se ha demostrado que la utilización de probióticos como: *Lactobacillus GG*, *Lactobacillus spp* y *Saccharomyces boulardii* previenen de forma significativa la aparición de efectos colaterales durante el tratamiento e incrementa la tasa de erradicación.



1.5. Especificaciones sobre algunos probióticos



Algunas bacterias se eligen y seleccionan cuidadosamente para garantizar su vitalidad, su inocuidad, su gastroresistencia y su capacidad de adherirse a la mucosa intestinal. Además de estas características, se pueden apreciar las específicas de cada tipo de microorganismos. Entre los microorganismos utilizados como probióticos se encuentran lactobacilos y bifidobacterias.

• *Lactobacillus rhamnosus* GG

La más conocida de las bacterias acidolácticas. Se ha demostrado que su ingesta disminuye los niveles en heces de nitroreductasa, glucuronidasa e hidrolasa. Numerosos estudios sugieren efectos beneficiosos sobre determinadas patologías: diarrea por rotavirus, diarrea del viajero, diarrea del recién nacido y del prematuro.

• *Bifidobacterium bifidum*

Bacterias anaerobias pertenecientes al género *Bifidobacterium* constituyen la microbiota predominante de los niños alimentados con leche materna. Se piensa que las bifidobacterias ejercen algunos de los efectos preventivos contra la diarrea relacionada con la lactancia. Además, en animales de laboratorio las bifidobacterias reducen la difusión del virus y obstaculizan la infección por rotavirus.

• *Enterococcus faecium* Sf68

Diferentes estudios han demostrado acortamiento de la duración de la diarrea en adultos.

• *Bifidobacterium longum*

Puede prevenir la diarrea producida por toma de antibióticos.

• *Saccharomyces boulardii*

Hongo utilizado desde hace años en el tratamiento de la diarrea aguda, ha sido reivindicado tras la comprobación de su efecto beneficioso en la prevención de la diarrea asociada a antibióticos, en el tratamiento de la diarrea y, sobre todo, en el tratamiento de la colitis pseudomembranosa por *C. difficile*. Todas estas indicaciones han sido avaladas con resultados positivos en diversos metanálisis realizados con *S. boulardii* exclusivamente.

• *Lactobacillus reuteri*

Una especie del género *Lactobacillus* común en el tracto gastrointestinal del hombre. Su efecto beneficioso parece producirse a través de la producción de reuterina y de otras sustancias antimicrobianas. Se ha estudiado sobre todo en diarrea por rotavirus en niños, donde se ha demostrado una reducción de la duración de la diarrea.

• *Propionibacterium schermani*

Bacterias propiónicas, se caracterizan por su capacidad de producir ácido propiónico, y por este motivo son muy utilizadas en el sector quesero. El *Propionibacterium schermani* puede producir vitamina B₁₂ y acumular prolina en el medio donde crece. Esta subespecie se caracteriza además por la capacidad de fermentar la lactosa. Por este motivo se recomienda su administración a los sujetos que presentan intolerancia hacia la lactosa.

• *Streptococcus thermophilus*

Está presente en el aparato gastrointestinal humano, produce ácido láctico y es el responsable de la actividad lactasa. Esta actividad enzimática facilita la digestión de la lactosa contenida en la leche y puede reducir los síntomas de mala absorción asociados a las diarreas agudas debidas a infección. Recientemente se ha propuesto reclasificar el *Streptococcus thermophilus* como *Streptococcus salivarius* subsp. *thermophilus* en base a su elevada homología de DNA y por la composición similar, en cuanto a ácidos grasos de larga cadena, con el *Streptococcus salivarius*.

Los *Streptococcus salivarius* han demostrado una capacidad contra la colonización del estómago por parte del *Helicobacter pylori*. Se podría aconsejar su utilización como microorganismo probiótico contra el *Helicobacter pylori*.

• *Lactobacillus bulgaricus* (*L. delbrueckii* subsp. *bulgaricus*)

Se usaba tradicionalmente para preparar el yogur. Produce ácido láctico en el intestino. Estimula el crecimiento de las bifidobacterias y aumenta las defensas inmunitarias. El *L. bulgaricus*, como el *L. acidophilus* y el *B. bifidum*, producen un efecto barrera sobre la translocación de *E. coli*. Muchas cepas de esta bacteria han demostrado capacidad de producir antibióticos. El principio activo aislado y purificado se ha llamado bulgaricana. Posee una actividad a pH ácido pero no tiene a pH neutro o alcalino. Mantiene su actividad a temperatura ambiente, incluso después de nue-



Enterococcus faecium Sf68

Bifidobacterium longum

Lactobacillus reuteri

Propionibacterium schermani

Streptococcus thermophilus

ve días y es activa contra Gram positivos y contra Gram negativos (*Bacillus*, *Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Sarcina*, *Pseudomonas*, *Escherichia* y *Serratia*).

• *Lactobacillus plantarum*

Produce distintos tipos de proteínas con actividad bactericida, llamadas bacteriocinas. Son generalmente activas hacia las bacterias Gram positivas. Su función es la de equilibrar la microflora intestinal.

• *Lactobacillus acidophilus*

Lactobacillus acidophilus ejerce una acción antagonista sobre el crecimiento de distintos tipos de bacterias, entre las cuales: *Staphylococcus aureus*, *Salmonella typhimurium*, *Escherichia coli* enteropatógenas y *Clostridium perfringens*. El responsable de esta interacción antagonista parece ser el peróxido de hidrógeno, producido por los lactobacilos. Se han encontrado los siguientes efectos positivos: en el tratamiento del estreñimiento, para aliviar la diarrea provocada por la radioterapia y en los casos de deficiencia de enzimas fecales. Además, produce un fortalecimiento del sistema inmunitario y un equilibrio de la microbiota intestinal. El *Lactobacillus acidophilus* produce dos bacteriocinas: la lactacina B y la lactacina F. Las dos bacteriocinas poseen una actividad similar. Tienen actividad bactericida, pero no proteolítica, hacia distintas bacterias. Algunos investigadores han aislado otra sustancia proteica producida por *L. acidophilus*, activa contra Gram positivos y Gram negativos, algunos de los cuales se han mostrado resistentes hacia muchos de los antibióticos más comunes. Las sustancias aisladas en cultivos de *L. acidophilus* con actividad antibiótica de interés terapéutico son la acidofilina, la acidolina y la

lactocidina. La primera posee una actividad contra bacterias patógenas (*Salmonella*, *Shigella*, *Klebsiella*, *Pseudomonas* y *Staphylococcus*), la lactocidina ejerce una acción antagonista preferentemente hacia los Gram negativos.

• *Lactococcus lactis*

Produce un grupo de antibióticos polipeptídicos llamados nisinas, que constituyen un factor de primaria importancia en lo que concierne a la adaptación de *L. Lactis* en un ecosistema muy competitivo. Las nisinas y los productores de nisinas se utilizan actualmente en Europa en la industria alimentaria para controlar los procesos de fermentación.

• *Lactobacillus sporogens*

Microorganismo que tiene una elevada resistencia al calor y a los jugos gástricos, por lo tanto puede superar la barrera gástrica y alcanzar el intestino sin sufrir alteraciones. El ambiente ácido del estómago activa las esporas producidas por *L. sporogens*; cuando éstas llegan al intestino germinan y proliferan produciendo ácido láctico en forma L (+); este ácido ha demostrado capacidad de inhibir el crecimiento de microorganismos patógenos.

• *Lactobacillus helveticus*

Pertenece al grupo de los lactobacilos homofermentadores propiamente dichos. Está especialmente concentrado en la leche ácida, en el queso emmental y en otros quesos de pasta cocida. Es fuertemente ácido-tolerante; en efecto, resiste a altas concentraciones de ácidos (hasta 5% con pH 3,5 y hasta 11% con pH 5,0). Algunas cepas de este microorganismo (p.e.: *L. helveticus* LP27) producen una bacteriocina.

Conclusiones

El uso de probióticos supone un novedoso avance en el campo de la gastroenterología puesto que pueden ser útiles en la prevención y tratamiento de múltiples patologías gastrointestinales, constituyendo un elemento más en nuestro arsenal terapéutico.

Determinadas cuestiones como su origen, supervivencia y adherencia a la mucosa del intestino deben ser estudiadas cuidadosamente para aconsejar su empleo en determinadas patologías. Cada probiótico debe ser estudiado individualmente y extensamente para determinar su eficacia y seguridad en todas aquellas situaciones en que su empleo puede ser aconsejable.



Lactobacillus bulgaricus

Lactobacillus acidophilus

Lactococcus lactis

Lactobacillus sporogens

Lactobacillus helveticus

Bibliografía

capítulo 1

- Angulo S, Sans M. Microbiota intestinal y enfermedad inflamatoria intestinal. *Enf Inf Intestinal al día*. 2008; 7(1):5-9.
- Bengmark S. Ecological control of the gastrointestinal tract. The role of probiotic flora. *Gut* 1988; 42:2-7.
- Bibiloni R, Fedorak RN, Tannock GW, et al. VSL-3 probiotic mixture induces remission in patients with active ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2005; 100(7):1539-1546
- Bruzzese E, Raia V, Spagnuolo MI, Volpicelli M, De Marco G, Maiuri L, et al. Effect of Lactobacillus GG supplementation on pulmonary exacerbations in patients with cystic fibrosis: A pilot study. *Clin Nutr*. 2007; 26:322-8.
- Burrue N Probióticos en la enfermedad inflamatoria intestinal. *Enf Inf Intestinal al día*. 2008; 7(1):23-30.
- Campieri M, Rizzello F, Venturi A et al. Combination of antibiotic and probiotic treatment is efficacious in prophylaxis of postoperative recurrence of Crohn's disease: a randomized controlled study vs. mesalamine. *Gastroenterology* 2000; 118:A781.
- Canducci F, Cremonini F, Armuzzi A, Di Caro S, Gabrielli M, Santarelli L, Nista E, Lapascu A, De Martini D, Gasbarrini A. Probiotics and Helicobacter pylori eradication. *Dig Liver Dis* 2002; 34(2):S81-3.
- Collado MC, Donat E, Ribes-Koninckx C, Calabuig M, Sanz Y. Specific duodenal and faecal bacterial groups associated with paediatric coeliac disease. *J Clin Pathol*. 2009 Mar; 62(3):264-9.
- Cremonini F, Canducci F, Di Caro S., Santarelli L, Armuzzi A L, Gasbarrini G, Gasbarrini A. Helicobacter pylori treatment: a role for probiotics. *Dig Liver Dis* 2001; 19(2):144-147.
- Crimsoning F, Di Caro S, Covina M, Abruzzi A, Gabriella M, Saltarello L, Nita EC, Camaros G, Gabardine G, Gabardine A. Effect of different probiotic preparations on anti-Helicobacter pylori therapy-related side effects: a parallel group, triple blind, placebo-controlled study. *Am J Gastroenterol* 2002;97(11):2744-1749.
- D'Arienzo R, Maurano F, Lavermicocca P, Ricca E, Rossi M. Modulation of the immune response by probiotic strains in a mouse model of gluten sensitivity. *Cytokine*. 2009 Dec; 48(3):254-9).
- De Angelis M, Rizzello CG, Scala E, De Simone C, Farris G, Turin F, Gobbetti M. Probiotic preparation has de capacity to hydrolyze proteins responsible for wheat allergy. *Journal Food Protection* 2007;70(1):135-144.
- Dixon B. Harmonious coexistence. *Lancet Inf Dis* 2003; 3(3):178.
- Elmer GW, McFarland LV. Biotherapeutic agents in the treatment of infectious diarrhea. *Gastroenterology Clinics* 2001; 30(3):837-854
- Ewaschuk JB, Backer JL, Churchill TA, Obermeier F, Krause DO, Madsen KL. Surface expression of Toll-like receptor 9 is upregulated on intestinal epithelial cells in response to pathogenic bacterial DNA. *Infect Immun*. 2007 May;75(5):2572-9.
- Fedorak RN, Gionchetti P, Campieri M. et al. VSL-3 probiotic mixture induces remission in patients with active ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2003; 124:A377.
- Fedorak RN, Madsen KL. Probiotics and the management of Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis* 2004; 10(3):286-299.
- George Aragon, MD, Deborah B. Graham, MD, Marie Borum, MD, EdD, MPH, David B. Doman, MD, FACP, FAGG. Probiotic Therapy for Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology & Hepatology* 2010; 6:39-44.
- Gionchetti P, Rizzello F, Helwig U et al. Prophylaxis of pouchitis onset with probiotic therapy: a double blind placebo controlled trial. *Gastroenterology* 2003; 124:1202-1209.
- Gionchetti P, Rizzello F, Venturi A et al. Oral bacteriotherapy as maintenance treatment in patients with chronic pouchitis: a double blind placebo controlled trial. *Gastroenterology* 2000; 119:305-309.
- Grand R. War and peace at the intestinal epithelial surface: an integrated view of bacterial commensalism versus bacterial pathogenicity. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2008; 46 Suppl 1:E6-E7.
- Gupta P, Andrew H, Kirschner BS. Et al. Is Lactobacillus GG helpful in children with Crohn Disease? Results of a preliminary open-label study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 31:453-457.
- Guslandi M, Giollo P, Testoni PA et al. A pilot trial of Saccharomyces boulardii in ulcerative colitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003; 15:697-698.
- Guslandi M, Mezzi G, Sorghi M et al. Saccharomyces boulardii in maintenance treatment of Crohn disease. *Dig Dis Sci* 2000; 45:1462-1464.
- Hoarau C, Martin L, Faugaret D, Baron C, Dauba A, Aubert-Jacquin C, Velge-Roussel F, Lebranchu Y. Supernatant from bifidobacterium differentially modulates transduction signaling pathways for biological functions of human dendritic cells. *PLoS ONE*. 2008 Jul 23; 3(7): e2753.
- Infante Pina, D; Redecillas Ferreiro, S; Torrent Vernetta, A; Segarra Cantón, O; Maldonado Smith, M; Gartner Tizziano, L; Hidalgo Albert, E. Optimización de la función intestinal en pacientes con fibrosis quística mediante la administración de probióticos. *An Pediatr (Barc)*. 2008; vol.69 núm 06.

Kabir AMA, Aiba Y, Takagi A, Kamiya S, Miwa T, Koga Y. Prevention of *Helicobacter pylori* infection by lactobacilli in a gnotobiotic murine model. *Gut* 1997; 41:49-55.

Kajander K, Hatakka K, Poussa T, et al. A probiotic mixture alleviates symptoms in irritable bowel syndrome patients: a controlled 6-month intervention. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;22:387-94.

Kim HJ, Camilleri M, McKenzie S, et al. A randomized controlled trial of a probiotic, VSL#3 on gut transit and symptoms in diarrhoea-predominant IBS. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 895-904.

Kim HJ, Vazquez Roque MI, Camilleri M, et al. A randomised controlled trial of probiotic combination VSL#3 and placebo in IBS with bloating. *Neurogastroenterol Motil* 2005; 7:687-96.

Kruis W, Fris P, Stolte M, et al. Maintenance of remission in ulcerative colitis equally effective with *Escherichia coli* Nissle 1917 and with standard mesalazine. *Gastroenterology* 2001; 120:A127.

Malaty HM, El-Kasabany A, Graham DY, Miller CC, Reddy SG, Srinivasan SR, Yamaoka Y, Berenson GB. Age at acquisition of *Helicobacter pylori* infection: a follow-up study from infancy to adulthood. *Lancet* 2002; 16; 359(9310):931-935.

McFarland LV. Systematic review and meta-analysis of *Saccharomyces boulardii* in adult patients. *World J Gastroenterol*, 2010; 16 (18): 2202-2222.

Markowitz JE, Bengmark S. Probiotics in health and disease in the pediatric patient. *Pediatric Clin of North America* 2002; 49(1):127-141.

Medina M, Izquierdo E, Ennahar S, Sanz Y. Differential immunomodulatory properties of *Bifidobacterium* logum strains: relevance to probiotic selection and clinical applications. *Clin Exp Immunol*. 2007 Dec; 150(3):531-8

Meresse B, Ripoche J, Heyman M, Cerf-Bensussan N. Celiac disease: from oral tolerance to intestinal inflammation, autoimmunity and lymphomagenesis. *Mucosal Immunol*. 2009 Jan; 2(1):8-23.

Mimura T, Rizzello F, Helwig U et al. Once daily high dose probiotic therapy (VSL-3) for maintaining remission in recurrent or refractory pouchitis. *Gut* 2004; 53:108-114.

Moayyedi P, Ford AC, Talley NJ, Cremonini F, Foxx-Orenstein AE, Brandt LJ, Quigley EM. The efficacy of probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome: a systematic review. *Gut*. 2010 Mar; 59(3):325-32.

Mukai T, Asasaka T, Sato E, Mori K, Matsumoto M, Ohori H. Inhibition of binding of *Helicobacter pylori* to the glycolipid receptors by probiotic *Lactobacillus reuteri*. *FEMS* 2002; 32:105-110.

Nadal I, Donat E, Ribes-Koninckx C, Calabuig M, Sanz Y. Imbalance in the composition of the duodenal microbiota of children with coeliac disease. *J Med Microbiol*. 2007 Dec; 56(Pt 2):1669-74.

O'Mahony L, McCarthy J, Kelly P, et al. A randomized, placebo-controlled, double-blind comparison of the probiotic bacteria *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* in irritable bowel syndrome (IBS): symptom responses and relationship to cytokine profiles. *Gastroenterology* 2005; 128:541-51.

Pinchuk IV, Bressollier P, Verneuil B, Fenet B, Sorokulova IB, Megraud F, Urdaci MC. In vitro anti-*Helicobacter pylori* activity of the probiotic strain *Bacillus subtilis* 3 is due to secretion of antibiotics. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45(11):3156-3161.

Quasim A, O' Morain CA. Treatment of *Helicobacter pylori* infection and factors influencing eradication. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16 (suppl 1):24-30.

Rasquin A, Di Lorenzo C, Forbes D, et al. Childhood functional gastrointestinal disorders: child/adolescent. *Gastroenterology* 2006; 130:1527-37.

Rembacken BJ, Snelling AM, Hawkey PM et al. Non-pathogenic *Escherichia coli* versus mesalazine for the treatment of ulcerative colitis. A randomized trial. *Lancet* 1999; 354:635-639.

Saavedra JA. Agentes probióticos y sus aplicaciones clínicas en R. Tojo Ed. Tratado de nutrición pediátrica. Barcelona. Ed Doyma.; 2001:285-298.

Saavedra JM. Probiotics plus antibiotics. Regulating our bacterial environment. *J Pediatr* 1999; 135(5):535-537.

Sakamoto I, Igarashi m, Kimura K, Takagi A, Miwa T, Koga Y. Suppressive effect of *Lactobacillus gasseri* OLL 2716 (LG21) on *Helicobacter pylori* infection in humans. *J Antimicrobiol Chemother*; 2001; 47(5):709-710.

Sánchez E, Nadal I, Donat E, Ribes-Koninckx C, Calabuig M, Sanz Y. Reduced diversity and increased virulence-gene carriage in intestinal enterobacteria of coeliac children. *BMC Gastroenterol*. 2008 Nov 4; 8:50.

Scarpellini E, Giorgio V, Gabrielli, M, Lauritano, EC, Pantanella, A, Fundaro C Gasbarrini, A. Prevalence of small intestinal bacterial overgrowth in children with irritable bowel syndrome: a case-control study. - *J Pediatr* 2009; 155(3):416-20.

She BS, Wu JJ, Lo CY, Chen JH, Lin YS, Lin MD. Impact of supplement with *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* containing yogurt on triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Aliment Pharmacol Ther*. 2002; 16(9):1669-1675.

Smits HH, Engering A, van der Kleij D, de Jong EC, Schipper K, van Capel TM, Zaat BA, Yazdanbakhsh M, Wierenga EA, van Kooyk Y, Kapsenberg ML. Selective probiotic bacteria induce IL-10-producing regulatory T cells in vitro by modulating dendritic cell function through dendritic cell-specific intercellular adhesion molecule 3-grabbing nonintegrin. *J Allergy Clin Immunol*. 2005; 115(6):1260-7.

Szajewska H, Setty M, Mukrowicz J, Guandalini S. Probiotics in gastrointestinal diseases in children. Hard and not-so hard evidence of efficacy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006; 42:454-475.

Tormo R, Infante D, Rosselló E, Bartolomé R. Efecto de la ingesta de leche fermentada con *Lactobacillus casei* DN-114 001 sobre la flora intestinal. *An Pediatr*. 2006; 65:448-53.

Tursi A. Balsalazide plus high-potency probiotic preparation (VSL-3) in the treatment of acute mild to moderate Ulcerative Colitis and uncomplicated diverticulitis of the colon. *J Clin Gastroenterol* 2008; 42:S119-S122.

Vanderhoof J, Young R. Use of probiotics in Childhood Gastrointestinal disorders. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1998; 27(3):323-332.

Walter A. Development of the intestinal mucosal barrier. *J Ped Gastroenterol Nutr* 2002; 34:533-539.

Wendakoon CN, Thomson AB, Ozimek L. Lack of therapeutic effect of a specially designed yogurt for the eradication of *Helicobacter pylori* infection. *Digestion* 2002; 65(1): 6-20.



2

Patología gastro-
enterológica
en el **niño**

2.1. Probióticos y prebióticos en fórmulas infantiles

Paula País Roldán, César Sánchez Sánchez

En los últimos años y dada la trascendencia de la alimentación para el óptimo desarrollo tanto físico como intelectual en las primeras etapas de la vida, el conocimiento sobre los beneficios de la lactancia materna y la fisiopatología del intestino del lactante y las nuevas investigaciones acerca de los "ingredientes funcionales" han cambiado sustancialmente los criterios de evaluación de los sustitutos de la leche materna.

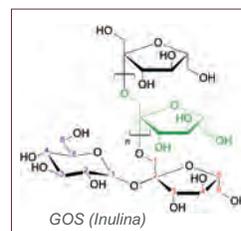
Con el fin de conseguir esta mayor similitud con la leche materna, y con el objetivo de mejorar la función gastrointestinal e inmunitaria y evitar complicaciones a largo plazo, se desarrollan las fórmulas infantiles con complementos probióticos y prebióticos.

La instauración de la microbiota intestinal en el lactante tras el nacimiento es un proceso complejo en el que intervienen factores internos y externos tales como factores ambientales, el tipo de parto, la microbiota intestinal materna o el tipo de alimentación del lactante. Esta microbiota intestinal del neonato es un ecosistema complejo compuesto por más de 400 especies distintas, que poseen diversas funciones de tipo nutritivo, metabólico, inmunológico y protector las cuales tienen una gran influencia no sólo sobre la salud del colon, sino también a nivel sistémico.

En general, los recién nacidos alimentados con leche materna presentan una microbiota con predominio de bifidobacterias, mientras que en los alimentados con fórmula las bifidobacterias coexisten en igual proporción con otras especies bacterianas. Con el objetivo de modular la microbiota intestinal del lactante, estimular el crecimiento de bifidobacterias e inhibir otras especies potencialmente patógenas se añaden especies de microorganismos seleccionadas o probióticos y oligosacáridos (prebióticos) siendo los más relevantes de estos últimos, los galacto-oligosacáridos (GOS) y fructo-oligosacáridos (FOS).

Los principales efectos probados de los probióticos son la prevención de diarrea infecciosa por rotavirus y tratamiento de diarrea por rotavirus, *Clostridium difficile* y diarreas asociadas a antibióticos. Tienen efecto beneficioso probable en el sobrecrecimiento bacteriano y la intolerancia a la lactosa. Por último, pueden ser eficaces en la prevención y tratamiento de la dermatitis atópica.

Las principales funciones de los prebióticos son de tipo inmunológico (estimulación del crecimiento y proliferación de bifidobacterias e inhibición de agentes patógenos), de tipo digestivo (regulan el tránsito intestinal gracias al aumento del



volumen de bolo digestivo) y de tipo nutritivo (mejoran la asimilación de minerales como el calcio y el magnesio).

La dosis de probióticos necesaria varía enormemente según la cepa y el producto. No es posible establecer una dosis general para los probióticos; la dosificación tiene que estar basada en estudios en humanos que muestren un beneficio para la salud. En cuanto a los prebióticos, los últimos estudios recomiendan dosis de prebióticos de 0,8 g/100 ml con una combinación de GOS (90%) y FOS (10%).

Normativa y control de la información y publicidad. Su empleo en fórmulas infantiles

De acuerdo con la nueva normativa, sólo se permitirá hacer alegaciones sobre las propiedades saludables demostradas científicamente. Éstas deben estar incluidas en la lista comunitaria de alegaciones generalmente admitidas en función de las evidencias científicas sobre dicha función biológica, o evaluarse y aprobarse por la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA) y el Comité Científico de Alimentación de la Comisión Europea.

El Comité de Nutrición de la ESPGHAN en su última referencia acerca de probióticos y prebióticos concluye que su administración en fórmulas infantiles puede estar asociada con beneficios clínicos, tales como una reducción en el riesgo de infecciones gastrointestinales inespecíficas, una disminución del riesgo secundario al empleo de antibióticos y una menor frecuencia de los cólicos y/o irritabilidad. Sin embargo, los estudios disponibles varían en la calidad metodológica, los probióticos específicos estudiados, la duración de las intervenciones y la dosis empleada, por lo que el Comité considera que todavía hay demasiada incertidumbre para extraer conclusiones fiables a partir de los datos disponibles.



Por todo ello, el Comité considera que la administración de suplementos de fórmula con probióticos y/o prebióticos es un importante campo de investigación y recomienda la realización de estudios para conocer las proporciones de los diferentes prebióticos más eficaces, así como las cepas utilizadas, dosis adecuadas, duración y edad de las ingestas, beneficios y seguridad a corto, medio y largo plazo de su empleo con especial atención en prematuros y/o niños con especiales circunstancias (ej.: inmunodeficiencias).

El Comité Científico de Alimentación de la Comisión Europea ha evaluado favorablemente la adición de probióticos en leches infantiles de continuación, siempre que su beneficio y seguridad hayan sido evaluados por estudios clínicos controlados.

Evidencias científicas

En los últimos años se han desarrollado varios estudios que han intentado demostrar la eficacia de las fórmulas suplementadas con probióticos y se han evaluado varias tipos distintos de microorganismos (*Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium longum*, *Lactobacillus casei* subsp. *rhamnosus* y *L. paracasei*). En la mayoría de los casos se han comparado con un grupo "placebo" al que se administraba un preparado lácteo no suplementado.

Varios estudios han demostrado un descenso en el número de episodios de gastroenteritis aguda y en su duración en niños alimentados con una fórmula suplementada con probióticos, comparados con niños alimentados con una fórmula no suplementada. También se ha descrito un descenso en la incidencia de las infecciones respiratorias. Hay pruebas que demuestran que la administración de fórmulas complementadas con algunos prebióticos se asocia con aumento de la frecuencia de las deposiciones y heces más blandas. No obstante, la relevancia clínica de los mismos sigue siendo cuestionable.



Conclusiones

El perfil microbiano de los recién nacidos a término, por parto vaginal y alimentados exclusivamente con leche materna constituye el estándar de microbiota beneficiosa y sirve de referencia para el desarrollo de las fórmulas infantiles.

Las fórmulas suplementadas con probióticos son bien toleradas y pueden ser eficaces para la prevención de los episodios de gastroenteritis aguda e infecciones respiratorias, pero no existe evidencia suficiente para recomendar su uso sistemático. Se requieren más ensayos clínicos. En el momento actual en España está autorizada su administración en niños mayores de 6 meses.

2.2. Diarrea aguda adquirida en la comunidad

María del Mar Santos Sebastián

Definición

La diarrea aguda adquirida en la comunidad en una de las patologías más frecuentes en la edad pediátrica. Se debe a una inflamación de la mucosa intestinal, que desencadena un cuadro de inicio rápido de deposiciones de consistencia disminuida y frecuencia aumentada (3 en 24 horas). Puede asociarse con náuseas, vómitos, fiebre o dolor abdominal. Su causa más frecuente es infecciosa (virus, bacterias o parásitos) y se trata de un proceso autolimitado que dura menos de 7 días y no más de 14.

Epidemiología

Es la segunda causa de morbimortalidad a nivel mundial. Se estima que anualmente se producen 1,8 billones de episodios y 2,9 millones de fallecimientos por esta causa, especialmente en niños menores de 5 años y en países en vías de desarrollo.

En Europa se estima una incidencia anual de 0,5-1,9 episodios al año en niños menores de 3 años. Su incidencia es más frecuente entre octubre y mayo (siendo más frecuente entre enero-marzo). Su transmisión es

fecal-oral, procedente de otra persona o por agua o alimentos contaminados.

Etiología

La causa más frecuente son infecciones virales (80%), siendo el rotavirus el agente etiológico principal, aunque otros virus también pueden ser responsables: adenovirus, norovirus, Calicivirus, Astrovirus, Parvovirus.

Las bacterias causan entre el 10-20% de los episodios (*Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter jejuni*, *Yersinia enterocolitica*, *E. coli*).

Los parásitos tan solo están implicados en el 0-10% de los episodios (*Entamoeba histolytica*, *Giardia lamblia*, *Cryptosporidium*).



Clínica

Las manifestaciones clínicas más frecuentes son diarrea, vómitos, fiebre y dolor abdominal, de inicio agudo. Las características de las deposiciones pueden variar en función del agente etiológico: las virales suelen cursar con heces acuosas, frente a las enteroinvasivas que pueden presentar sangre, moco y leucocitos.

Uno de los aspectos clínicos más importantes a la hora de evaluar a un niño con gastroenteritis aguda es el grado de deshidratación que presenta, clasificándose, según la pérdida de peso en leve (<3%), moderada (3-9%) y grave (>9%).

Diagnóstico

El diagnóstico fundamentalmente es clínico, basado en la anamnesis y la exploración clínica. No está indicado realizar pruebas complementarias de modo sistemático. Las principales indicaciones serían:

- **Análítica sanguínea:** se realizará en deshidratación grave, niños con deshidratación moderada cuya historia o exploración no coincidan con una gastroenteritis aguda y en pacientes que requieran rehidratación intravenosa. Determinaciones: Estado ácido base EAB (bicarbonato), sodio, potasio, creatinina y urea.
- **Coprocultivo:** se deberá realizar en pacientes con inmunodeficiencias, diarrea con sangre o moco, diarrea prolongada-persistente, sospecha de toxoinfección alimentaria, diarrea del viajero, cuando se deba excluir una infección intestinal para estudiar otra etiología (por ej.: enfermedad inflamatoria intestinal), o en caso de epidemia. No se deberá realizar en pacientes con cuadros, leves y autolimitados.

Tratamiento general

En el momento actual los pilares básicos del tratamien-

to de este proceso son la rehidratación oral y la reintroducción precoz de la alimentación. Sin embargo ninguna de estas medidas influye en la duración del mismo, ni en el número o volumen de las deposiciones.

1. Rehidratación oral

Método de elección para la rehidratación. Se deben emplear soluciones que sigan las recomendaciones de ESPGHAN, la OMS o de la AAP. Se debe administrar el déficit calculado en unas 3-4 horas. Cuando no se pueda realizar rehidratación oral está indicada la administración de rehidratación enteral mediante sonda nasogástrica.

2. Rehidratación intravenosa

Está indicada cuando no se puede administrar rehidratación oral o enteral.

3. Alimentación

Se debe reintroducir de modo precoz, no está indicada la modificación de la dieta habitual del niño, tan solo se deben restringir alimentos con alto contenido en azúcares. En caso de estar recibiendo lactancia materna esta se debe mantener.

4. Tratamiento farmacológico

Los antieméticos están contraindicados en la infancia, aunque existe controversia sobre el empleo de modificadores de la secreción intestinal (racecadotril). Los fármacos antieméticos (ondansetrón) se emplean en los niños con vómitos intensos.

No está indicada de modo sistemático la administración de antibioterapia. Se debe administrar en caso de infección por *Salmonella* en niños menores de 3 meses, inmunodeprimidos o con bacteriemia; y en determinadas circunstancias en caso de infección por *Campylobacter* y *Yersinia*. Se deberá administrar de modo sistemático cuando sus agentes etiológicos sean: *Shigella*, *Giardia lamblia*, *Vibrio cholerae*, *E. coli* enteroinvasiva y enterotoxigénica, *Cryptosporidium parvum*, *Cyclospora cayentensis*, *Entamoeba histolytica*, *Isospora belli*, *Strongyloides stercoralis*.



Papel de los probióticos

La utilización de probióticos en la diarrea aguda, actualmente, es controvertida. Los probióticos pueden ser efectivos tanto en prevención, como en el tratamiento de varios tipos de gastroenteritis aguda. Reducen la gravedad y la duración (entre 16-29 horas). Sus efectos dependen de la cepa, la dosificación utilizada, la etiología del proceso y la precocidad de administración.

No se sabe, con certeza, cuales son los mecanismos por los que los probióticos pueden ser efectivos en la prevención y tratamiento de la gastroenteritis aguda, pero se han postulado varias hipótesis:

1. Competición con los patógenos por los lugares de adhesión
2. Aumento del efecto de barrera de los enterocitos
3. Estimulo de la respuesta inmune
4. Aumento de la producción de ácidos orgánicos
5. Modulación de la síntesis de óxido nítrico
6. Ejercer un efecto trófico en la mucosa intestinal, estimulando la absorción de glucosa, la actividad enzimática e inhibiendo la apoptosis de los enterocitos
7. Inhibición intracelular de la replicación viral

Su actividad depende de su interacción con la microflora del huésped y las células inmunes de la mucosa intestinal y es variable según la cepa empleada y número de unidades formadoras de colonias administradas.

Los probióticos más eficaces parecen ser *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG) y *Saccharomyces boulardii*, con un nivel de evidencia y grado de recomendación la por la WGO (Asociación Mundial de Gastroenterología). Aunque con un menor nivel de evidencia en la recomendación de la WGO, también pueden ser útiles, *L. casei*, *L. acidophilus*, *L. reuteri*, *Bifidobacterium* ssp y la combinación de *B. lactis* y *S. thermophilus*.

Las dosis son muy variables dependiendo del producto, aunque en la mayoría de los preparados pediátricos oscilan entre 5-10 billones de unidades formadoras de colonias por día.

Evidencia científica

En los últimos años se han desarrollado más de 50 ensayos clínicos en población pediátrica, con el fin de demostrar la utilidad de los probióticos en el tratamiento de la gastroenteritis aguda. Es difícil extraer conclusiones definitivas, ya que la metodología empleada por los distintos autores ha sido muy heterogénea, empleando distintas especies de microorganismos y en dosis muy variables.

- **Allen SJ et al. (2010):** analizaron 63 estudios aleatorizados o casi aleatorizados, con 8.014 pacientes, de ellos 56 incluían población pediátrica. Describen un descenso de la duración de la diarrea (con una mediana de 24,76 horas, rango 15,9-33,9) en los procesos de más de 4 días de duración y en la frecuencia de las deposiciones al segundo día del inicio del tratamiento. Los autores concluyen que el uso de probióticos con solución de rehidratación, es seguro y tiene claro bene-

ficio al acortar la duración de la diarrea y reducir el número de deposiciones, si bien se necesitan más estudios para establecer el tratamiento.

- **Szajewka et al. (2007):** meta-análisis de la utilidad del *S. boulardii* en el tratamiento de la gastroenteritis aguda en el niño. Incluye cinco estudios aleatorizados controlados con placebo o no intervención en 619 niños. Observan una reducción en la duración de la diarrea en 1,1 días (IC al 95% del -1,3 al 0,83) y un descenso en el número de deposiciones y en la duración de la hospitalización (1 día IC al 95% de -1,4 a -0,62).

- **Szajewka et al. (2007):** meta-análisis, evalúa la eficacia de *Lactobacillus* GG. Incluyeron 8 ensayos aleatorizados controlados con placebo o no tratamiento (988 niños). Observaron una disminución en la duración de la diarrea. (-1,1 días IC 95% -1,9 a -0,6), en el riesgo de diarrea prolongada (RR 0,25 IC 95% 0,09-0,75) y en la duración de la hospitalización (-0,58 IC 95% -0,8 a -0,4). Sin embargo, no se observó modificación en el número ni el volumen de las deposiciones.

- **Van Niel (2002):** incluye 9 estudios. El objetivo es evaluar si el tratamiento con cepas del género *Lactobacillus* (LGG, *L. reuteri*, *L. casei* GG, *L. reuteri*, *L. acidophilus* y *L. delbrueckii* subsp. *bulgaricus*) mejora la clínica en niños con diarrea. Los autores observan una reducción en la duración de la diarrea de 0,7 días, y en 1,6 deposiciones en el segundo día de tratamiento. Concluyen que el tratamiento probiótico es efectivo en el tratamiento de la diarrea aguda en los niños, pero el estudio no especifica las cepas de *Lactobacillus* más eficaces, por lo que sus conclusiones sólo son aplicables a las cepas evaluadas.

- **Huang (2002):** meta-análisis que incluye 18 estudios. Los autores observan que la administración de probióticos (LGG, *L. acidophilus*, *L. bulgaricus*, *S. thermophilus*, *L. rhamnosus*, *Yalacta* (*L. rhamnosus*, *L. delbrueckii*, *L. bulgaricus*), *L. reuteri*, *Enterococcus* SF68, *S. boulardii*, *Bacillus subtilis*, *B. bifidum* y *B. Infantis*) con las soluciones de rehidratación reduce la duración de la diarrea en 0,8 días (rango 0,6-1,1). A pesar de la heterogeneidad entre estudios, concluyen que los probióticos acortan la duración de la diarrea en aproximadamente un día.

Conclusiones

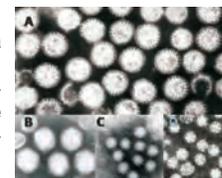
Algunas cepas de probióticos son útiles en la prevención y en el tratamiento de la diarrea aguda adquirida en la comunidad aunque no hay evidencia para su administración de modo rutinario. No todas las cepas son igual de eficaces siendo *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG) y *S. boulardii* las que presentan mejor grado de evidencia científica. La mayoría de las guías de recomendaciones para el tratamiento de la diarrea aguda en la infancia avala su empleo.

2.3. Gastroenteritis por rotavirus

Marina García Morín, Mar Tolín Hernani

Definición

La gastroenteritis aguda (GEA) es una infección del tracto gastrointestinal, habitualmente autolimitada, que se traduce en un proceso diarreico de rápida instauración, con o sin síntomas acompañantes como fiebre, náuseas, vómitos o dolor abdominal. Los rotavirus, son virus RNA, pertenecientes a la familia de los Reovirus. El grupo A ha sido claramente relacionado con la producción de diarrea grave en la infancia.



Epidemiología

En Europa la incidencia de gastroenteritis por rotavirus varía entre 0.5 y 1.9 episodios por niño/año en los menores de 3 años. El rotavirus es el principal productor de diarrea infantil grave a escala mundial, siendo responsable de 600.000 muertes al año. En países industrializados produce gran morbilidad, con alto coste sanitario y social. El rotavirus es el principal productor de diarrea nosocomial en las unidades de ingresos infantiles. La transmisión es fecal-oral y la edad de máxima afectación es en menores de 2 años. En climas templados el pico epidémico se produce en los meses fríos.

Clínica

Después de un periodo de incubación de uno a tres días, el cuadro comienza de forma repentina con vómitos, heces diarreicas y acuosas sin productos patológicos, dolor abdominal y fiebre de hasta 39 °C. La duración media del cuadro clínico es de una semana.

Diagnóstico

Se basa en una anamnesis detallada (alimentos ingeridos, viajes reciente, brotes en guarderías o colegios, descartar causas no infecciosas como leche hiperconcentrada, IPLV o diarrea secundaria a uso de antibióticos o tóxicos), la exploración física y la detección de antígenos virales de rotavirus (ELISA) en heces.

Tratamiento

En cuanto al tratamiento destacaremos tres vertientes:

1. Prevención

Se dispone en este momento de dos vacunas de administración oral comercializadas que han demostrado ser seguras y eficaces frente a rotavirus: Rotarix® (monovalente humana con serotipo G1P) en dos dosis y Rotateq® (pentavalente bovina humana que contiene los tipos G1, G2, G3, G4 y P) en tres dosis. La OMS se ha pronunciado favorablemente a la universalización de esta vacuna, pudiéndose administrar en el calendario vacunal junto al resto.



2. Tratamiento de soporte

Restauración y mantenimiento del equilibrio hidroelectrolítico, así como del estado nutricional. El suero de rehidratación oral durante 4-6 horas es la primera opción en los niños con deshidratación leve-moderada. La rehidratación intravenosa es de elección en caso de fracaso de la rehidratación oral, de un aumento significativo de la diarrea o de deshidratación grave con compromiso hemodinámico.

Se recomienda actualmente la introducción temprana de la alimentación sólida una vez haya finalizado la rehidratación. No está indicado el uso de fórmulas lácteas especiales ni de leche diluida. Si el niño está con lactancia materna, esta no debe interrumpirse en ningún momento.

3. Tratamiento farmacológico

Los inhibidores de la motilidad intestinal o sustancias adsorbentes están contraindicados en la población infantil. Existe controversia sobre el empleo de modificadores de la secreción intestinal (racecadotril). Los fármacos antieméticos (ondansetrón) de uso en las GEA con vómitos intensos, facilitan la rehidratación oral, reduciendo la necesidad de fluidoterapia iv y de ingreso hospitalario.

Papel de los probióticos

La razón de usar probióticos en el tratamiento y prevención de la enfermedad diarreica se basa en la hipótesis de que modifican la composición de la microflora colónica y actúan contra los patógenos entéricos, inhibiendo su adherencia al epitelio y favoreciendo la competencia por los nutrientes requeridos.

Los probióticos aumentan la respuesta de la IgA secretora mejorando la protección frente al daño del borde en cepillo de los enterocitos e incrementan la producción de citoquinas que reducen el riesgo de infección, especialmente por *Rotavirus*. Varios de estos mecanismos operan simultáneamente y pueden ser diferentes, dependiendo de las propiedades del patógeno entérico y de la cepa de probiótico.

Evidencia científica

- **Grandy et al. (2010):** ensayo clínico aleatorizado controlado doble ciego en 64 pacientes pediátricos hospitalizados por rotavirus en Colombia. La solución oral enriquecida con la mezcla de probióticos (*Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Bifidobacterium longum* y *Saccharomyces boulardii*) acortaron la duración de la diarrea por rotavirus. La administración aislada de *S. boulardii* mostró una reducción significativa de la sintomatología y la fiebre. Este estudio plantea la duda de hasta qué punto las combinaciones de cepas pueden llegar a ser inferiores a las cepas aisladas, bien sea por interacciones o por la dosis administrada.

- **Guandalini (2011):** revisión de ensayos clínicos doble ciego controlados con placebo sobre prevención y tra-

tamiento de diarrea en niños. Se observa beneficio de determinadas cepas de probióticos (*Lactobacillus GG* y *S. boulardii*, *L. reuteri*) para acortar la duración de la diarrea por rotavirus.

- **Szyman et al. (2005)**: ensayo clínico aleatorizado, doble ciego controlado con placebo realizado en 87 niños (de edades comprendidas entre 2 meses y 6 años) con diarrea infecciosa a los que se administró *L. rhamnosus* dos veces al día durante cinco días. En el grupo de intervención se acortó el tiempo de diarrea y

de rehidratación intravenosa en pacientes con gastroenteritis por rotavirus, sobre todo administrado precozmente (dentro de las primeras 72 horas).

- **Szajewska H et al. (2001)**: revisión sistemática de 13 ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo sobre el uso de probióticos en tratamiento y prevención de diarrea aguda en niños. Los autores concluyen que existe evidencia significativa del beneficio del tratamiento con probióticos en la diarrea aguda, particularmente frente a *rotavirus*.

Conclusiones

Los probióticos son útiles en la prevención y el tratamiento de la gastroenteritis aguda por *rotavirus*, disminuyendo su duración, el número de deposiciones, la gravedad y el tiempo de excreción de los virus. Son eficaces y existe suficiente evidencia científica para recomendar su uso el *LGG*, *S. boulardii*, *B. lactis* y *L. reuteri*.

2.4. Diarrea asociada a antibióticos

Adolfo Sobrino Baladrón, Mar Tolín Hernani

Definición

La Diarrea Asociada a Antibióticos (DAA) puede definirse como aquella que aparece desde el inicio del tratamiento antibiótico hasta 3-8 semanas después, siendo inexplicable por otra causa. Entendemos como diarrea cuando se dan más de dos deposiciones no formadas durante al menos dos días consecutivos.

Epidemiología

El consumo de antibióticos es muy frecuente en los países desarrollados: 10 - 32.2 dosis/día/1.000 habitantes. En la población infantil, el uso es tres veces mayor al de la población adulta, aunque el riesgo de que un tratamiento desencadene una diarrea es mayor en adultos que en niños (25% frente al 11-40% en niños). La asociación de amoxicilina-clavulánico es la causa más frecuente de esta patología con una incidencia del 23% de cada tratamiento pautado.

No se han demostrado diferencias significativas en la incidencia de DAA en cuanto a la forma de administración, oral o parenteral, aunque los pacientes hospitalizados son más susceptibles a sufrir este problema.

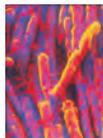
Clínica

La clínica, además de la diarrea, va a estar determinada por el desarrollo de complicaciones, fundamentalmente alteraciones hidroelectrolíticas o la evolución a colitis pseudomembranosa. La sintomatología habitual consistirá en heces acuosas, fiebre, dolor abdominal y alteración del estado general.

Diagnóstico

El diagnóstico se basa en una adecuada anamnesis y exploración. Descartar antecedentes epidemiológicos en contra de la DAA (viajes, ingesta de alimentos, tóxi-

cos, alergia o intolerancia a las proteínas de vaca, mecanismos obstructivos u otras enfermedades). En caso de mala evolución puede estar indicado el estudio de la toxina del *Clostridium difficile*.



Tratamiento general

Interrumpir el uso del antibiótico o cambiar el mismo y dar un adecuado soporte con fluidoterapia, eligiendo la vía oral y los sueros de rehidratación oral siempre que sean posibles. La mayoría de las DAA responderán adecuadamente a la suspensión de la antibioterapia. Se debe valorar otro tratamiento antibiótico alternativo si la infección lo requiere.

Papel de los probióticos

Existen varios posibles mecanismos de acción de los probióticos:

1. **Influencia en la microbiota bacteriana luminal**: se ha propuesto que estos microorganismos pueden secretar sustancias antibióticas
2. **Modulación de la función inmune**: influye en las interacciones con el sistema inmunitario, inhibiendo el desarrollo, el ataque o la invasión de agentes patógenos
3. **Mejora de la barrera intestinal**: se postula que pueden secretar sustancias inhibiendo la respuesta inflamatoria



Hasta ahora, una gran cantidad de trabajos recogen información sobre el uso de probióticos como

el *Saccharomyces boulardii* y el *Lactobacillus strain GG*. Se barajan RR de 0.44 de DAA con el uso de probióticos y que emplear estos mismos previene 1 de cada 7 casos de DAA. Futuros estudios han de valorar qué cadenas de probióticos y a qué dosis deben emplearse para obtener la mayor eficacia en la prevención de esta enfermedad. Hasta ahora algunos trabajos, fundamentalmente en adultos, han propuesto dosis entre 5 y 40 x 10⁹ de unidad formadora de colonia UFC/día.

Aunque muy infrecuentes, en estudios aleatorizados se han descrito algunos efectos adversos asociados al uso de probióticos como profilaxis antidiarreica, por ejemplo, fungemia asociada a *S. boulardii*, o bacteriemia con ciertas cadenas de probióticos, afectando fundamentalmente a pacientes de riesgo como uso de catéteres centrales, estado crítico, inmunosupresión severa o neonatos.

Evidencia científica

- **Novak J et al. (2006)**: evidencia razonable para el uso de *S. boulardii* y *L. rhamnosus GG* en la prevención de la DAA.

- **Revisión Cochrane (2008)**: revisión de 10 ensayos clínicos aleatorizados. El uso de *L. rhamnosus* o *Saccharomyces boulardii* -a una dosis entre 5 y 40 x 10⁹ UFC/día- parece ser una opción para la coadministración con antibióticos pero, en este momento, no existen pruebas suficientes para recomendar su uso. No se informaron eventos adversos graves en los estudios incluidos.

- **Szajewska et al. (2006)**: revisión sistemática de 6 ensayos clínicos aleatorizados controlados con placebo sobre la prevención de la DAA con probióticos en niños. Los probióticos reducen en riesgo de DAA en niños. Menos de uno de cada siete pacientes presentará diarrea si se asocia probióticos al tratamiento antibiótico.

Conclusiones

No hay, por el momento, estudios concluyentes para recomendar de manera rutinaria el empleo conjunto de probióticos y antibióticos, aunque algunas cepas (especialmente *Lactobacillus GG* y *Saccharomyces boulardii*) han demostrado su eficacia disminuyendo la incidencia de diarrea en pacientes que con antibioterapia. Su administración debe realizarse al principio del tratamiento y no cuando se ha desencadenado el cuadro donde ya no son útiles.

2.5. Diarrea y colitis pseudomembranosa por Clostridium difficile

Reyes Álvarez García-Rovés, Mar Tolín Hernani

Definición

Clostridium difficile es un bacilo Gram positivo anaerobio que forma parte de la flora transitoria del intestino grueso de una pequeña proporción de los individuos sanos adultos y de hasta un 50% de los niños. Se transmite vía fecal-oral y resiste en condiciones hostiles a través de la formación de esporas.

Epidemiología

La infección por *C. difficile* es la primera causa identificable de diarrea en pacientes hospitalizados. En los últimos años se ha observado un aumento de la incidencia y de la gravedad de esta entidad. Es más frecuente en adultos, siendo responsable de entre el 15-25% de todos los episodios de gastroenteritis asociada a tratamiento antibiótico. La mayoría de los pacientes respon-

den al tratamiento oral con metronidazol o vancomicina, pero entre el 10-40% presentan episodios recurrentes.

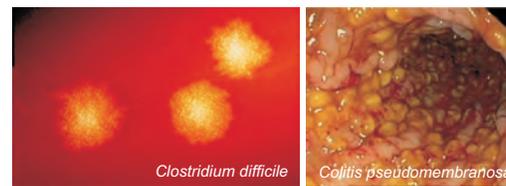
Clínica

C. difficile puede colonizar de forma asintomática el intestino de individuos sanos. En situaciones en las que se elimina la flora saprófita de estos individuos se produce el sobrecrecimiento de esta bacteria que, a través de la formación de toxinas, provoca la enfermedad.

La clínica causada por *C. difficile* abarca un amplio espectro de signos y síntomas, desde la diarrea leve y autolimitada hasta cuadros graves de colitis con diarrea abundante, fiebre alta, peritonismo y sepsis, pudiendo poner en peligro la vida del paciente.

Diagnóstico

El diagnóstico de certeza se base en el aislamiento de la bacteria en las heces del paciente o en la detección de sus toxinas. En los casos graves se pueden observar macroscópicamente en el colon lesiones pseudomembranosas consideradas patognomónicas de esta entidad.



Tratamiento general

Además de medidas preventivas como el uso de antibióticos de menor espectro o los tratamientos antibióticos discontinuos o alternantes, se han utilizado como primera elección el metronidazol y la vancomicina en la erradicación de *Clostridium difficile*. Sin embargo, en los últimos años han aparecido tasas crecientes de resistencias a estos antibióticos con un alto índice de recurrencia de la infección. Recientemente han surgido nuevas alternativas como la rifaximina, rafalizil, fidaxomicina, nitazoxanide, tigecycline y ramoplanin.

Papel de los probióticos

La microbiota intestinal normal inhibe el crecimiento del *Clostridium difficile* y la liberación de sus toxinas. Los probióticos podrían actuar tanto como medida profiláctica como terapéutica, sin embargo, los datos existentes son controvertidos. El gasto sanitario atribuible a la estancia hospitalaria y los reingresos, la morbilidad y la mortalidad causada por la diarrea debida a *C. difficile* podrían verse reducidos con el uso profiláctico de probióticos junto con los antibióticos.

Evidencia científica

Es difícil sacar conclusiones basadas en la evidencia, dada la heterogeneidad metodológica y la variabilidad de los resultados en los diferentes estudios publicados. Se ha evaluado la eficacia del *S. boulardii* y diversas cepas de lactobacilos, pero tan sólo el primero ha demostrado ser eficaz. Su administración ha sido especialmente eficaz para el tratamiento de las diarreas recurrentes por *C. difficile*. El *S. boulardii* produce un proteasa que inactiva el receptor de las toxinas.

En el año 2007 se realizó un revisión Cochrane sobre la utilidad de los probióticos en el tratamiento de la colitis relacionada con el *Clostridium difficile* en adultos.

Incluyeron cuatro estudios, todos ellos de pequeño tamaño y con problemas metodológicos, de tal forma que no se pudieron agrupar los pacientes para su análisis. Tan sólo un estudio presentó un beneficio, estadísticamente significativo en la utilización de probióticos combinados con el tratamiento antibiótico por lo que los autores concluyen que no hay suficientes pruebas para recomendar el tratamiento con probióticos.

- **McFarland (1994)**: estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo. Se realizó en 104 adultos con enfermedad por *Clostridium difficile*. A todos se les administró tratamiento antibiótico, y al grupo de tratamiento se añadía 3×10^{10} UFC de *S. boulardii*. Los pacientes que recibieron *S. boulardii* presentaron un menor riesgo de desarrollar recurrencias, comparados con el grupo placebo (RR 0,43, IC 95% 0,27-0,97).
- **Surawick et al (2000)**: dentro de un ensayo multicéntrico sobre el tratamiento de la diarrea recurrente por *Clostridium difficile* los autores encontraron que los pacientes tratados con altas dosis de vancomicina y *S. boulardii* tenían con menos frecuencia diarrea recurrente, comparados con los tratados exclusivamente con dosis altas de vancomicina (3/18 frente 7/14 p=0,05).
- **Wult et al. (2003)**: pequeño ensayo multicéntrico, aleatorizado y controlado con placebo. Se evaluaron 21 pacientes con historia de diarrea recurrente por *Clostridium difficile*, al grupo de tratamiento (n=11) se les administraba metronidazol y 5×10^{10} UFC de *L. plantarum* 299v. Los pacientes que recibieron *L. plantarum*, presentaron un menor número de recurrencias comparados con el grupo placebo (4/11 frente a 6/9 p= 0,37).

Conclusiones

Diferentes meta-análisis han demostrado que su uso es eficaz en la reducción de la aparición de diarrea asociada al uso de antibióticos. En concreto, *Saccharomyces boulardii* acapara la mayor evidencia en su eficacia frente a la diarrea asociada a *C. difficile* (evidencia científica B).

Además de sus acciones generales como probiótico, restituyendo la flora habitual y su normal metabolismo de carbohidratos, esta levadura tiene acción antibacteriana conocida: produce una serinproteasa que degrada directamente las toxinas producidas por *C. difficile*, destruye los receptores intestinales para la bacteria y estimula la respuesta inmune frente a sus toxinas, principalmente a través de la formación de IgA.

Basada en esta evidencia, la guía clínica de la Organización Mundial de Gastroenterología (2008) recoge la recomendación del uso de probióticos en la prevención de estas diarreas, tanto en adultos como en niños.

2.6. Intolerancia a la lactosa

Esther González Ruiz de León, César Sánchez Sánchez

Definición

La intolerancia a la lactosa constituye la sintomatología clínica que aparece como consecuencia de la malabsorción de lactosa, problema fisiológico debido a la disminución o ausencia de absorción de lactosa a nivel intestinal, siendo en muchas ocasiones asintomático.

Epidemiología

Aproximadamente el 70% de la población mundial presenta déficit de lactasa. El porcentaje varía en función de la etnia, la edad y la presencia de productos lácteos en la dieta. En los niños podemos hallarlo hasta en un 30%.

Clínica

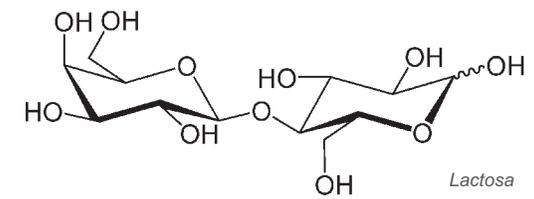
La intolerancia a la lactosa es un síndrome consistente en: dolor abdominal, diarrea acuosa ácida, náuseas, flatulencia y/o distensión abdominal tras la ingesta de lactosa o alimentos que la contienen. El apetito suele estar conservado. Puede aparecer también irritabilidad, alteración del estado nutricional y deshidratación tras la ingesta del azúcar.

Diagnóstico

Una buena historia clínica a menudo permite relacionar la ingestión de lactosa con los síntomas. Característicamente mejoran los síntomas tras la retirada de la lactosa de la dieta. El test de hidrógeno espirado es más objetivo que la historia clínica y es de sencilla realización. La cuantificación de cuerpos reductores en heces (Clinitest) tiene valor sobre todo en lactantes. La determinación del pH fecal menor de 5.5 puede ser un marcador de malabsorción de lactosa, aunque es muy inespecífico.

Tratamiento general

El tratamiento de la intolerancia a la lactosa consiste inicialmente en la retirada completa de ésta de la dieta. Tras 2-4 semanas se debe intentar reintroducir de manera gradual la ingesta de productos lácteos en cantidades tales que no lleguen a producir clínica gastroin-



testinal. Para conseguir esto hay que considerar estrategias como realizar cambios en los hábitos alimentarios (ingesta de leche junto con otros alimentos, consumo de derivados lácteos fermentados). Si estas estrategias no sirven para reducir la intolerancia a la lactosa una solución es el aporte de lactasa o á-galactosidasa exógena.

Papel de los probióticos

Los probióticos podrían mejorar la tolerancia a la lactosa, al modular la microbiota intestinal. El consumo de leches fermentadas mejora la tolerancia a la lactosa en individuos con intolerancia al degradarse por las enzimas bacterianas, mejorando su digestibilidad y disminuyendo el vaciamiento gástrico.

Algunas cepas como el *Lactobacillus acidophilus* y el *Lactobacillus delbrueckii* subsp. *bulgaricus* contienen beta-galactosidasa o lactasa, con lo que podrían aumentar la digestión de la lactosa. También se ha demostrado en ratas la estimulación que el *Saccharomyces boulardii* realiza sobre las enzimas del ribete en cepillo de los enterocitos, como la lactasa.

Evidencia científica

El panel de expertos de la EFSA ha encontrado evidencia en 15 de los 18 estudios científicos presentados, para afirmar que las bacterias del yogur vivas (*Lactobacillus bulgaricus* y *Streptococcus thermophilus*) mejoran la digestión de la lactosa en individuos con intolerancia (mala digestión de lactosa).

Conclusiones

Existe evidencia científica, como ha resuelto la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA), de que las bacterias del yogur mejoran los síntomas de intolerancia a lactosa.

2.7. Infección por *Helicobacter pylori*

Guillermo Álvarez Calatayud, Mar Tolín Hernani

Definición

Helicobacter pylori es un microorganismo espiral gram-negativo que se relaciona con múltiples trastornos, especialmente con patología digestiva, siendo el factor etiológico principal de enfermedad ulcerosa gastroduodenal, gastritis crónica tipo B y distintos tipos de cáncer digestivo (adenocarcinoma y linfoma tipo MALT).

Epidemiología

Puede afectar a cerca del 50% de la población en países desarrollados (prevalencia en niños escolares en España del 22%) y del 90% en países del tercer mundo. Varios factores que determinan la colonización por *H. pylori* como la virulencia del microorganismo, la susceptibilidad del huésped y las condiciones ambientales (estrato socioeconómico bajo, hacinamiento, condiciones higiénicas deficientes, zonas geográficas deprimidas, agregación intrafamiliar). La vía de transmisión puede ser persona-persona (madre/padre-hijo) o fecal-oral (países en vías de desarrollo).

Clínica

La infección asintomática es la presentación más frecuente. La manifestación clínica más habitual es el dolor abdominal epigástrico o periumbilical. En un tercio de los casos puede acompañarse de vómitos. Menos frecuente es la aparición de anorexia, pirosis, pérdida de peso y plenitud postprandial. Muchos estudios siguen investigando la asociación con algunas manifestaciones extraintestinales como anemia ferropénica, talla baja o púrpura trombocitopénica idiopática, estando estas dos últimas aún por demostrar.

Diagnóstico

Puede hacerse con métodos indirectos como test del aliento con urea marcada, métodos serológicos y detección de antígeno en heces. Sin embargo, la realización de endoscopia alta es necesaria para conocer las consecuencias de la infección por *H. pylori*.

Tratamiento general

El tratamiento erradicador en niños se recomienda cuando exista infección activa por *H. pylori* y síntomas gastrointestinales (úlceras duodenal o gástrica activa, linfoma MALT y gastritis atrófica con metaplasia). En la gastritis sin úlcera péptica, la terapia se valorará individualmente. El tratamiento no está indicado en el dolor abdominal recurrente, la dispepsia no ulcerosa y en pacientes asintomáticos. Las pautas de tratamiento recomendados se basan en una triple terapia con inhibidores de bomba de protones o citrato de bismuto más doble antibioterapia con amoxicilina y claritromicina/metronidazol durante 1 ó 2 semanas.

Papel de los probióticos

Uno de los principales inconvenientes de esta terapia es el incremento paulatino de la resistencia al tratamiento que hace que exista una tasa de erradicación del 65-90% según el espectro de resistencias de cada zona geográfica. Por otro lado, también existen efectos



Helicobacter pylori

secundarios frecuentes (5-30%) durante la administración de la triple terapia como diarrea, dolor abdominal, náuseas o vómitos, siendo por lo general leves. Estos efectos secundarios han sido relacionados con cambios en la microbiota intestinal ocasionados por la parte no absorbida de antibiótico que ocasiona disminución de la flora saprofita y sustitución de la misma por flora potencialmente patógena.

El hecho por el que se ha propuesto el uso de probióticos como coadyuvantes de la triple terapia es porque existen estudios que han demostrado la capacidad de estos agentes o de sus productos metabólicos de inhibir el crecimiento in vitro del *H. pylori*. También existen diversos estudios en los que se observa una mejora en los efectos secundarios producidos por el tratamiento erradicador.

Evidencia científica

Meta análisis:

- **Tong et al. (2007):** realizaron un meta análisis con 14 ensayos clínicos controlados y un total de: 1.671 pacientes. Había un 83,6% de erradicación con triple terapia más probióticos versus 74,8% triple terapia sin probióticos. Los efectos colaterales eran de 24,7% vs 38,5% sin adición de probióticos.

- **Szajewska H et al. (2010):** evaluaron los principales estudios realizados con *Saccharomyces boulardii* como complemento al tratamiento erradicador de *H. pylori*. El meta análisis incluye cinco ensayos clínicos aleatorizados y controlados que incluyen un total de 1.307 pacientes, entre los que se encuentran 90 niños. En dicho metanálisis se objetivaba que *S. boulardii*, si bien por sí solo no es eficaz en erradicación de *H. pylori*, sí aumenta significativamente la tasa de erradicación añadido al tratamiento antibiótico, disminuyendo significativamente los efectos colaterales del tratamiento, especialmente la diarrea (53%).

Estudios

Existen pocos estudios aleatorizados controlados con placebo publicados en pacientes pediátricos. Éstos comparan la triple terapia habitual añadiendo probióticos al tratamiento (*L. casei*, *L. GG*, *L. reuteri*, *S. boulardii*)

Autor	Núm. pacientes	Probiótico	Conclusiones
Gotteland (2005)	N=141	I: Lanzoprazol+Claritromicina +Amoxicilina II: <i>L. acidophilus</i> III: <i>S. boulardii</i>	Erradicación I: 66% II: 6% III: 12%
Sykora (2005)	N=86	Omeprazol/ Claritromicina/ Amoxicilina OCA + <i>L. casei</i>	Erradicación 57% vs 85%
Lionetti (2006)	N=40	<i>L. reuteri</i>	Menos efectos secundarios
Hurdac (2009)	N=90	<i>S. boulardii</i>	93% vs 80% Menos efectos secundarios

Tabla 2.7.1. Comparación de la triple terapia habitual con el uso de probióticos.

dii) comparándolo con placebo. Los resultados obtenidos resultan ser contradictorios ya que, si bien en algunos se objetiva mejoría tanto en la tasa de erradicación como en la disminución de los efectos adversos del tratamiento, en otros sólo se observa la mejora en los

efectos adversos. Como se puede observar no pueden extrapolarse los datos de pacientes adultos a la población pediátrica, no existiendo suficientes estudios en la misma.

Conclusiones

Aunque hay resultados prometedores sobre la posibilidad de que los probióticos puedan ser utilizados conjuntamente con terapias antibióticas, actualmente la evidencia de su administración en la erradicación de *H. pylori* es limitada, sobre todo en niños en los que existen todavía muy pocos estudios.

En adultos, en cambio, sí existe una evidencia más sólida de que los probióticos reducen la tasa de efectos adversos del tratamiento de *H. pylori*, aunque no está claro su rol en la mejora del porcentaje de erradicación. En la actualidad no existe una recomendación clara respecto a qué probiótico debe utilizarse, ni la dosis mínima ni máxima establecida ni la duración óptima del tratamiento.

2.8. Estreñimiento funcional

María García-Baró Huerta, César Sánchez Sánchez

Definición

Se entiende por estreñimiento la disminución en el número de deposiciones o la aparición de dolor y dificultad a la hora de defecar. Alrededor del 95% de los casos se deben al llamado estreñimiento funcional o idiopático, entendiéndose como aquel que no es debido a ninguna causa orgánica, anatómica ni farmacológica. Se produce por múltiples mecanismos: dieta baja en agua y fibra o abundante en alimentos astringentes, estrés emocional, falta de hábito, retirada del pañal, predisposición familiar, retención voluntaria de las heces, etc.

Epidemiología

El estreñimiento es la causa del 5% de las consultas al pediatra de atención primaria y casi del 25% de las con-

sultas al especialista en gastroenterología Infantil. La prevalencia global de estreñimiento oscila entre el 0,3% y el 28% de los niños, siendo en España, aproximadamente, del 18%. Este porcentaje aumenta en el caso de prematuridad, parálisis cerebral o trastornos del desarrollo, alcanzando una prevalencia de entre el 26 y el 74%. La edad de presentación más frecuente es entre los 2 y los 4 años, con una mayor prevalencia en varones que en mujeres (1,5-2:1).

Clínica

Disminución de la frecuencia de defecación, dolor abdominal, dolor al defecar, heces duras, irritación y fisuras anales, posturas retentivas, incontinencia fecal, prolapso rectal, hemorroides, irritabilidad, hiporexia, vómitos, etc.

Diagnóstico

Para diagnosticar el estreñimiento funcional el paciente debe cumplir de los criterios de Roma III. Es necesario realizar una anamnesis detallada (investigando la edad de comienzo, posibles desencadenantes, hábitos higiénico-dietéticos, síntomas, antecedentes personales y familiares...) y una exploración física completa (peso, talla, examen perianal, tacto rectal...) para poder descartar una causa orgánica de estreñimiento. En caso de duda o de mala respuesta al tratamiento está indicado hacer exploraciones complementarias (analítica sanguínea, manometría rectal, biopsia rectal...).

Tratamiento general

El objetivo del tratamiento es resolver la impactación fecal cuando se produce y mantener posteriormente un ritmo intestinal adecuado. Para ello disponemos de múltiples opciones terapéuticas: estimulación, enemas, laxantes, medidas higiénico-dietéticas, técnicas de biofeedback, tratamiento de las lesiones perianales.

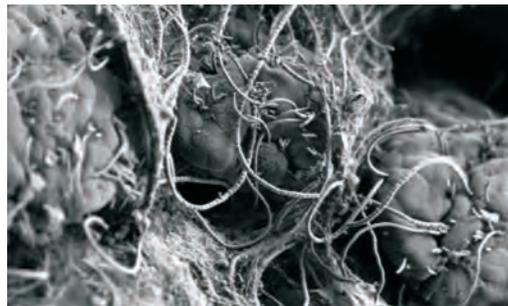
Papel de los probióticos

Los probióticos, a expensas de la microbiota colónica, pueden influir en el peristaltismo mediante la modificación de un pH ácido. En los adultos se han observado resultados positivos con aumento de la frecuencia defecatoria, en el síndrome del colon irritable, sobre todo en ancianos y mujeres. Sin embargo, no parece que disminuyan el uso de laxantes.

Los prebióticos (FOS, oligosacáridos no absorbibles) tienen un efecto positivo pero poco importante sobre el número y cantidad de las deposiciones si lo comparamos con la fibra. Su mecanismo de acción se basa en reducir el pH intraluminal estimulando la reabsorción de agua y sodio. Además producen la estimulación del crecimiento de los probióticos. Se ha observado que añadiendo FOS a los cereales se producía una mejoría en el número y en las características de las heces frente a los pacientes que tomaban placebo. La dosis recomendada es 0,75 g de FOS por ración de cereal, aunque se ha observado que, a veces, es difícil de ajustar. Como efectos secundarios destaca que puede producir flatulencia, por lo que puede ser mal tolerado.

Evidencia científica

- **Bekkali et al. (2007):** estudio piloto realizado en 20 niños con edades comprendidas entre 4 y 16 años que cumplían los criterios diagnósticos de estreñimiento.



Se observó que la administración de una mezcla de probióticos (*Bifidobacterium bifidum*, *B. infantis*, *B. longum*, *Lactobacillus casei*, *L. plantarum* y *L. rhamnosus*) aumentaba el número de deposiciones semanales y disminuía la incontinencia fecal.

- **Tabbers et al. (2011):** estudio realizado en 20 niños de edades comprendidas entre 4 y 13 años. Los autores concluyeron que administrar entre 10^8 y 10^{10} UFC (unidades formadoras de colonia) de *B. breve* durante 4 semanas aumentaba la frecuencia de defecación semanal, disminuía la consistencia de las heces (aumento de la puntuación en la escala de Bristol), reducía los episodios de incontinencia y disminuía el dolor abdominal y defecatorio.
- **Tabbers et al. (2009):** estudio doble ciego realizado en 160 niños con estreñimiento funcional, en el que se comparó la eficacia de leche con *B. lactis* con placebo, observando que el probiótico producía un aumento significativo de la frecuencia de defecación después de 3 semanas de tratamiento.
- **Bu et al. (2007):** en este estudio *L. casei* subsp. *L. rhamnosus* Lcr35 mostró ser más efectivo que el placebo en 25 niños, y aunque la eficacia era similar a la del óxido de magnesio éste último causó con más frecuencia dolor abdominal como efecto adverso.
- **Moore et al. (2003):** en este estudio se demostró que el uso de prebióticos como la fibra soluble también parece efectivo: estudio controlado con placebo, doble ciego, realizado en lactantes sanos en los que se evaluó el empleo de fructosa. Los autores observaron un aumento significativo del número de deposiciones y una disminución significativa de la consistencia de las heces.

Conclusiones

El uso de los probióticos como terapia del estreñimiento se basa en el desequilibrio de la microflora intestinal o "disbiosis" que se ha observado en los niños que lo padecen, pero no está claramente establecida su eficacia en la edad pediátrica. Parecen tener efecto positivo aunque poco importante en el número de deposiciones semanales, pero la mayoría de los estudios se han realizado en adultos. Por tanto, y dado que los trabajos publicados son contradictorios, todavía no se dispone de evidencia científica para recomendar el uso de probióticos en el tratamiento del estreñimiento infantil.

2.9. Enterocolitis necrotizante

Cristina Tomatis Souverbielle, César Sánchez Sánchez

Definición

La enterocolitis necrotizante es un síndrome de etiología multifactorial caracterizado por sepsis de foco gastrointestinal con necrosis coagulativa de la mucosa superficial, de extensión variable, que progresa a necrosis transmural con perforación intestinal única o múltiple y peritonitis secundaria. Afecta principalmente al íleon y al colon pero puede extenderse al estómago y al recto.

Epidemiología

Es la principal emergencia quirúrgica del periodo neonatal. La incidencia varía entre el 1-5% de los recién nacidos hospitalizados en UCI neonatal y entre el 3-12% de los menores de 1.500 g. Su frecuencia está inversamente relacionada con la edad gestacional (90% de los casos son prematuros) y el peso del nacimiento, siendo variable la frecuencia entre distintos centros y no observándose diferencias por sexo y raza.

Puede ocurrir en recién nacido a término (usualmente secundaria: historia de asfisia perinatal, síndrome de Down, cardiopatía congénita, infección por *Rotavirus* y enfermedad de Hirschsprung). La mortalidad es mayor a menor peso, menor EG, sexo masculino, raza negra, mayor grado y mayor extensión del compromiso intestinal.

Clínica

Se presenta con mayor frecuencia entre el 4 y 10 día de vida (puede hacerlo desde el primer día hasta varias semanas, a menor peso de nacimiento tiende a manifestarse más tardíamente). Existe una triada característica: residuos gástricos biliosos o porráceos, distensión abdominal y deposiciones con sangre. Además se presenta termolabilidad, hipo o hiperglicemia, apneas, insuficiencia respiratoria, compromiso general y shock. La clínica puede ser de inicio insidioso o súbitamente catastrófico. Las heces hemorrágicas aparecen en el 25% de pacientes. El espectro de enfermedad es amplio, desde enfermedad leve, en la que se objetiva úni-



camente heces con sangre oculta positiva, a severa, con perforación, peritonitis, shock y muerte (se clasifica según Criterios de Bell).

Diagnóstico

La sospecha es clínica. Se comprueba con radiografía de abdomen simple AP y lateral con rayo horizontal que demuestra dilatación de asas y la típica imagen de aire intramural (neumatosis intestinal). Puede presentarse aire en el sistema portal y signos de perforación con aire libre en peritoneo. La ausencia de aire abdominal en el prematuro, en el contexto de un paciente séptico, debe hacer sospechar una perforación única intestinal.

La ecografía abdominal permite la detección precoz de aire portal, gas intramural o engrosamiento de la pared intestinal, aun cuando la radiografía no sea concluyente.

El hemograma presenta signos de infección con desviación izquierda y, habitualmente, trombocitopenia. La gasometría muestra acidosis metabólica y suele ser frecuente la presencia de hiponatremia, por tercer espacio intramural o peritoneal.

Tratamiento general

Se requiere instaurar el tratamiento rápidamente tanto para ECN sospechada o confirmada. No hay tratamiento definitivo, por lo que la terapia se dirige a los cuidados de soporte y prevenir la progresión del daño: interrupción de nutrición enteral, descompresión nasogástrica y administración de sueroterapia.

La instauración de la antibioterapia debe ser lo más precoz posible. Se debe consultar con cirugía de forma precoz. Las indicaciones quirúrgicas son: evidencia de perforación intestinal, paracentesis positiva, fracaso de tratamiento médico, eritema de pared abdominal, asa fija en radiología y masa palpable.

Papel de los probióticos

Los pretérminos en las UCI neonatales desarrollan una flora bacteriana colónica muy diferente a la de los recién nacidos sanos, quizás debido al empleo de antibióticos de amplio espectro y a las medidas de esterilización que se utilizan en dichas unidades. El menor riesgo de desarrollar ECN (Enterocolitis Necrotizante) en los neonatos alimentados con leche materna está en relación con su contenido de factores inmunoprotectores, inmunomoduladores, antimicrobianos y antiinflamatorios. Por el contrario, en los alimentados con lactancia artificial predominan las bacterias *E. coli*, *Bacteroides* y otros anaerobios, observándose un menor número de bifidobacterias. Por ello, una alternativa para la prevención y el tratamiento de la ECN sería evitar el crecimiento de patógenos mediante la administración de probióticos para colonizar el intestino con flora no patógena.

Los mecanismos potenciales por los cuales los probióticos pueden proteger a neonatos de alto riesgo inclu-

yen: aumento de la barrera a la migración de bacterias y sus productos a través de la mucosa, exclusión competitiva de potenciales patógenos, modificación de la respuesta inmune a los productos microbianos, aumento

de la respuesta de IgA de la mucosa, enriquecimiento de la nutrición enteral que inhibe el crecimiento de patógenos y estimulación de las respuesta inmune.

Evidencia científica

Algunas de las cepas investigadas en diversos estudios quedan reflejadas en la tabla 2.9.1.

Estudio	Población	Intervención	ECN (II-III)	Mortalidad (general y por ECN)	Sepsis	Días NPT	Ganancia ponderal	Tiempo a NET	Muerte o ECN severa o sepsis	Días hospitalización
Kitajima et al. (1997)	< 1500 g	BB 0.5 x 10 ⁹ /d organismos desde primer alimentación por 28d	0.0							
Dani et al. (2002)	< 33 s o < 1.500 g	LB-GG 6 x10 ⁹ ufc/d desde primer alimentación hasta alta	0.49	0.20	3.07					
Costalos et al. (2003)	28-32 s	SB 10 ⁹ /kg bid desde primer alimentación hasta 30d	0.59	0.20	1.15	-1.9				
Bin Nun et al. (2005)	< 1.500 g	BI, ST, BBB 0.35 x10 ⁹ ufc/d desde primer alimentación hasta 36 s Egc	0.10		0.71		g/semana 7.2			
Lin et al. (2005)	< 1.500 g	LB-A 1004356 org y BI 1015697 org bid desde 7 ddv hasta el alta	0.21	0.38	1.31					
Manzoni et al. (2006)	<1.500 g	LB-C 6 x10 ⁹ ufc/d desde el 3ddv hasta 6 semanas o alta de UCIN	0.35	0.36	0.63	0.8			0.54	0.20
Mohan et al. (2006)	< 37 s	BB-L 1.6 x 10 ⁹ ufc/d, del día 1 al 3, y 4.8x10 ⁹ ufc/d del día 4 al 21	1.73	0.88	0.91					
Stratiki et al. (2007)	27-37 s	BB-L fórmula PT 1x107 ufc/g iniciado entre 48 h-30 d	0.12							
Lin et al. (2008)	< 34 s y < 1.500 g	BBB, LB-A 2x10 ⁹ ufc/d por 6 s	0.29	0.22	1.67					3.1

Estudio	Población	Intervención	ECN (II-III)	Mortalidad (general y por ECN)	Sepsis	Días NPT	Ganancia ponderal	Tiempo a NET	Muerte o ECN severa o sepsis	Días hospitalización
Samanta et al. (2009)	34 s y <1.500 g	BBB, BB-L, BI, LB-A 2.5x10 ⁹ ufc/d hasta el alta	0.35	0.30	0.48			-5.44		-6.9
Rougé et al. (2009)	< 32 s y < 1.500 g	BB-LG, LB GG 1x 10 ⁸ ufc/d hasta el alta	2.18	0.54	1.26					-4.9
Manzoni et al. (2009)	Muy bajo peso al nacer < 3 ddv	BLF 100mg/d o BLF+LGG 6x10 ⁹ ufc/d desde 3ddv hasta semana 4 ó 6 (<1000g), o hasta el alta si fue antes	0.05	0.56	0.27			-1.4		
Millar et al. (1993)	< 33 s	LB GG 10 ⁸ ufc bid por 14 d, desde primera alimentación			0		g/kg/d -0.5			
Reuman et al. (1986)	< 2.000 g > 24 h y < 72 h	Al menos 1mL de fórmula con LB 5x10 ¹⁰ org/mL diluido 100 veces en fórmula					g/día 1.0			20.7
Sari et al. (2010)	< 33s o < 1.500 g	<i>L. sporogenes</i> 350x10 ⁶ ufc/d desde primer alimentación hasta alta	0.67		1.13		g/kg/día 0.3	-1.0		
TOTAL (95% IC)			0.35 (0.24-0.52)	0.4 (0.27-0.6)	0.9 (0.76-1.07)					

*BB: *Bifidobacterium breve*; LB GG: *Lactobacillus GG*; SB: *Saccharomyces boulardii*; BI: *Bifidobacterium infantis*; ST: *Streptococcus thermophilus*; BBB: *Bifidobacterium bifidus*; LB-A: *Lactobacillus acidophilus*; LB-C: *Lactobacillus casei*; BB-L: *Bifidobacterium lactis*; BB-LG: *Bifidobacterium longum*; ufc: unidades formadoras de colonias

Tabla 2.9.1: Estudios que han evaluado distintas cepas de probióticos en la prevención de enterocolitis necrotizante en neonatos pretérmino.

Otras cepas empleadas han sido *Lactobacillus casei* y *Bifidobacterium lactis*. Estos regímenes han sido evaluados en estudios con pacientes prematuros, la mayoría menores de 34 semanas de EG (edad gestacional), y/o de bajo peso < 1.500 g al nacer. El inicio de la suplementación variaba desde el primer día de vida, tercer día o antes de los 7 ddv (días de vida). Otra cepa empleada en un estudio reciente del 2010 fue *L. sporogenes*.

En un estudio el uso profiláctico de *S. boulardii* en prematuros redujo la media logarítmica de unidades for-

madoras de colonias/gramo de heces de *E. coli* y enterococos y aumentó el número de bifidobacterias beneficiosas y estafilococos en heces. Además, se ha demostrado su eficacia en reducción de los días con diarrea y mejoría de la tolerancia gastrointestinal en pacientes con nutrición enteral. Esto se ha evidenciado en adultos en unidades de cuidados intensivos, y pacientes quemados que requieren nutrición enteral. En los pacientes prematuros con o sin ECN (enterocolitis necrotizante), que reciben nutrición parenteral por diversos motivos, el uso de probióticos sería tanto profiláctico como terapéutico.

En la más reciente revisión de la Cochrane Collaboration (2011) se realizó un meta-análisis de 16 estudios, con N = 2842 pacientes. La suplementación con probióticos redujo significativamente la incidencia de ECN severa, grado 2 o más (RR 0.35); la de mortalidad (RR 0.4) en prematuros de < 1.500 g al nacer; y la de mortalidad por ECN (5 estudios reportaron esta variable, RR 0.31). No hubo evidencia significativa de reducción en la incidencia de sepsis nosocomial. La variable neonatos de extremo bajo peso al nacer no pudo ser extrapolada. Esta evidencia soporta un cambio en la práctica clínica pero se necesitan más estudios para determinar la eficacia en los neonatos de extremo bajo peso al nacer (< 1.000 g) y determinar la formulación y dosis más efectiva para utilizar. Deshpande et al. (2010) publicó anteriormente resultados similares en un meta-análisis de 11 de los estudios incluidos aquí.

Aún falta evidencia específica para los pretérminos extremos (< 28 semanas) y/o menores de 1.000 g de peso al nacer. Aunque existen algunos estudios que destacan la seguridad y la eficacia. Grupos de expertos como el Cochrane Neonatal Report Group (CNRG) han concluido que excepto para los que pesan menos de 1.000 g un cambio en la práctica clínica está avalado por la evidencia.

Conclusiones

El uso de suplementos enterales de probióticos puede reducir la incidencia de ECN, el riesgo de ECN severa (estadio 2 o más) y la mortalidad en prematuros. La seguridad y eficacia de estos suplementos necesita mayor evaluación para neonatos < 1.000 g de PRN. Dado el riesgo potencial de la administración de bacterias vivas en grandes dosis en neonatos inmunológicamente inmaduros, generalmente afectados de otras enfermedades, se hacen necesarios la realización de más estudios controlados y multicéntricos para evaluar su eficacia y seguridad, sobre todo, si se van a utilizar otras cepas de probióticos que han resultado beneficiosas en otras patologías gastrointestinales. Por ello, algunos autores advierten ser más cautelosos en la introducción de probióticos en prematuros de manera rutinaria hasta determinar mejor la seguridad, calidad, dosis y duración óptimas de tratamiento, comparación con leche materna exclusiva y evaluar los efectos a largo plazo.

Los hallazgos de estos meta-análisis confirman y mejoran la precisión de los estudios previos del beneficio del uso de probióticos. Esto indica que no dar tratamiento probiótico cuando está disponible en neonatos con alto riesgo sería casi anti-ético. Aunque se ha publicado la existencia de sepsis por organismos probióticos en neonatos y pacientes inmunocomprometidos, en ninguno de los ensayos analizados aquí se informó de efectos adversos significativos, ni sepsis por probióticos. De igual manera, es recomendable un seguimiento cuidadoso del tratamiento, no solo por la posible aparición de sepsis sino de resistencia antibiótica y alteración de la respuesta inmune a largo plazo.

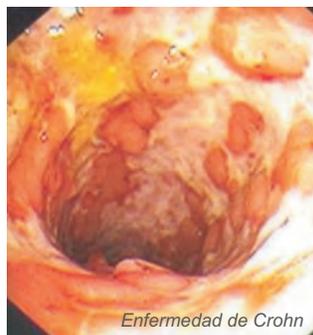
Algunos estudios reportaron las variables de días de nutrición parenteral total (2 estudios, no diferencia significativa), días de hospitalización (5 estudios, reducción significativa de -6.08d), ganancia ponderal (4 estudios, data no comparable por distintas escalas utilizadas), tiempo a nutrición enteral total (3 estudios, reducción significativa de -4.28), variable compuesta "muerte o ECN severa o sepsis" (sólo 1 estudio, reducción significativa) y resultados a largo plazo: retraso mental y parálisis cerebral a 6 años (1 estudio, no diferencia significativa).

2.10. Enfermedad inflamatoria intestinal

Sarah Nicole Fernández Lafever, César Sánchez Sánchez

Definición

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) engloba un grupo de patologías del tracto gastrointestinal cuya fisiopatología se caracteriza por inflamación crónica del mismo, causado por un trastorno en la inmunidad de la mucosa intestinal determinado genéticamente, so-



Enfermedad de Crohn

bre el que actúan diversos factores ambientales desencadenantes que determina una inmunorreactividad exagerada contra elementos habituales de la flora intestinal, produciendo lesiones intestinales de profundidad y extensión variable.

Epidemiología

El término enfermedad inflamatoria intestinal incluye las siguientes patologías: enfermedad de Crohn (EC), colitis ulcerosa (CU), reservoritis y colitis inclassificable. La incidencia de la EII varía en distintas áreas geográficas y distintos estratos sociales, siendo más frecuente en países desarrollados y en niveles socioeconómicos elevados. La incidencia en la población pediátrica es del 7-10% del total de casos de EII.

Clínica

La sintomatología está determinada por el grado de actividad inflamatoria de la mucosa intestinal. Tiene un curso crónico, con periodos de menor y mayor actividad sintomática (brotes). Puede producir manifestaciones:

- 1. Gastrointestinales:** dolor o distensión abdominal, cambios en el patrón defecatorio (diarrea), tenesmo o urgencia defecatoria, rectorragia, lesiones perianales.
- 2. Sistémicas:** fiebre, anorexia, pérdida de peso, retraso de crecimiento.
- 3. Extraintestinales:** aftas y ulceraciones bucales, lesiones dérmicas (eritema nodoso, pioderma gangrenoso), oculares (epiescleritis o iritis), articulares (artritis, sacroileítis, espondilitis anquilopoyética) y hepáticas (colangitis esclerosante primaria).

Diagnóstico

El diagnóstico es clínico, basado en la anamnesis y la exploración física (criterios diagnósticos de Leonard-Jones) y se confirma mediante pruebas complementarias:

- **Análítica sanguínea:** elevación de reactantes de fase aguda (PCR, VSG, orosomucoide, leucocitosis, anemia...).
- **Estudio heces:** coprocultivo, parásitos en heces, toxina *Clostridium*.
- **Visualización de la mucosa intestinal** para valorar el aspecto macroscópico y microscópico (mediante biopsia y anatomía patológica) mediante colonoscopia y endoscopia digestiva alta.
- **Pruebas de imagen** (especialmente para valorar complicaciones): tránsito intestinal baritado, enema opaco, ecografía, resonancia magnética, TAC, gammagrafía.

Tratamiento general

La estrategia terapéutica de la EII se basa en suprimir las respuestas inflamatorias anómalas mediante distintos tipos de inmunosupresores o inmunomoduladores (aminosalicilatos, corticoides, inmunomoduladores e inmunosupresores, y agentes biológicos). El tratamiento quirúrgico está indicado cuando el tratamiento médico fracasa o ante determinadas complicaciones.

Papel de los probióticos

El uso de probióticos permite la intervención terapéutica a nivel microbiológico modificando la microbiota in-

testinal que es en última instancia la responsable de activar la respuesta inmunitaria. Los estudios realizados sobre la relevancia del papel de los probióticos en EII en niños ofrecen datos esperanzadores, debido a que se trata de la entidad nosológica en la que existen más evidencias en la importancia de la participación de la flora intestinal en la etiopatogenia de la enfermedad. Sin embargo, son pocos los estudios aleatorizados controlados con un número suficiente de pacientes como para poder establecer su eficacia clínica real.

Evidencia científica

- **Jonkers et al. (2003):** se analizaron 13 estudios realizados en adultos hasta su publicación. Los resultados obtenidos en los estudios realizados en animales de experimentación son prometedores, pero hay pocos estudios que sean controlados comparados con placebo.
- **Isaacs et al. (2008):** se analizaron 27 estudios realizados sobre la eficacia de probióticos en la inducción y mantenimiento a la remisión médica y quirúrgica en EC, en CU y en la reservoritis, así como en la prevención de reservoritis (Tablas 1-5). Carecemos de evidencia científica sólida en cuanto al papel de los probióticos en la EII. Los estudios realizados sugieren que el uso de probióticos puede ser beneficioso en determinados pacientes. La reservoritis es la única entidad en la que el uso secuencial de antibióticos y probióticos ha demostrado eficacia en el mantenimiento de la remisión.
- **Verna et al. (2010):** se analizaron los 19 estudios más relevantes, con mayor número de pacientes, realizados sobre la eficacia de probióticos en la inducción y mantenimiento a la remisión en EC, en CU y en la reservoritis, así como prevención de reservoritis. Todos estos estudios apoyan la idea de que los probióticos pueden ser tan efectivos como la mesalazina en el mantenimiento de la remisión a corto plazo.
- **Zigra et al. (2007):** revisión sistemática en la que se observa que existe una eficacia similar entre probióticos y agentes antiinflamatorios.
- **Mallon et al. (2007):** revisión sistemática, los autores concluyen que hay una imposibilidad de realizar meta-análisis debido a las diferencias en el tipo de probióticos, resultados y metodología empleada, concluyendo que los probióticos asociados a otros tratamientos no mejoraban las tasas de remisión.

Conclusiones

El empleo de probióticos en la EII es, desde el punto de vista fisiopatológico, una buena alternativa terapéutica. Sin embargo, aunque los datos de los estudios realizados sugieren que tendrían un impacto favorable, sería deseable poder realizar más ensayos controlados y con mayor número de pacientes para poder aplicar en la práctica los efectos beneficiosos que tienen sobre la flora intestinal y que repercutirían positivamente en la enfermedad. Algunos preparados de probióticos se han mostrado eficaces en la colitis ulcerosa y en la reservoritis (sobre todo la mezcla VSL3).

Autor	Probiótico	N	Diseño estudio	Comparador	Duración estudio	Resultado medido	Resultado
Malchow 1997	<i>E. coli</i> Nissle 1917 (5x10 ¹⁰ /d)	28	Aleatorizado controlado con placebo	Placebo	12 meses	CDAI*	Tendencia a mejor resultado en grupo probiótico, no significativo.
Fujimori 2007	Mezcla Sinbióticos*	10	Abierto (Open label)	-----	13 meses de media	CDAI, IOIBD score	Mejoría significativa
Guslandi 2000	<i>Saccharomyces boulardii</i> 1 g/d	32	Aleatorizado	Mesalazina 3g/d	6 meses	CDAI	Probiótico superior a mesalazina (p<0.04)
Schultz 2004	<i>Lactobacillus</i> GG 2x10 ⁹ UFC/d	11	Aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo	Placebo	6 meses	CDAI, recaída y tiempo de recaída	No diferencias significativas, n pequeña
Bousvaros 2005	<i>Lactobacillus</i> GG 2x10 ¹⁰ UCF/d	75	Aleatorizado, dobleciego controlado con placebo, multicéntrico	Placebo	24 meses	PCDAI, recaída y tiempo hasta recaída	No diferencia significativa

Tabla 2.10.1: Ensayos clínicos publicados sobre los efectos de probióticos en la inducción y mantenimiento de la remisión en enfermedad de Crohn

Autor	Probiótico	N	Diseño estudio	Comparador	Duración estudio	Resultado medido	Resultado
Rembacken 1999 Inducción	<i>E. coli</i> Nissle 1917 10 ¹¹ /d + prednisona + gentamicina	120	Aleatorizado, doble ciego	Mesalazina 2.4g/d + prednisona + gentamicina	3 meses	Índice clínico redefinido, índice de Baron a endoscópico	No diferencia
Rembacken 1999 Remisión	<i>E. coli</i> Nissle 1917 (5x10 ⁹ /d)	120	Aleatorizado, doble ciego	Mesalazina 1.2g/d	12 meses	Índice clínico redefinido, índice de Baron endoscópico	No diferencia
Guslandi 2003	<i>S. boulardii</i> 750 mg/d	25	Abierto	---	1 mes	Índice actividad de Rachmilewitz	Remisión 68%
Furrie 2005	<i>Bifidobacterium longum</i> + FOS	18	Aleatorizado doble ciego controlado con placebo	Placebo	1 mes	CAI, Índice Baron	Mejoría con terapia de Simbióticos
Tursi 2004	VSL3 9x10 ⁹ /d + balsalazina 2.25 g/d	90	Aleatorizado, multicéntrico	Basalazina 4.5 g o mesalazina 2.4 g/d	8 semanas	CAI, histología	Grupo con Probiótico superior en inducción a remisión.
Kato 2004	Yakult100 ml/d (<i>Bifidobacterium breve</i> , <i>bifidum</i> y <i>L. acidophilus</i>)	20	Aleatorizado controlado con placebo	Placebo	3 meses	CAI, endoscopia	Probiótico significativamente superior
Bibiloni 2005	VSL 3 3.6x10 ¹² /d	34	Abierto, multicéntrico	----	6 semanas	UCDAI	Remisión / respuesta 77%
Suzuki 2006	Bifidogenic growth stimulator 4.5g/d	12	Abierto	----	1 mes	CAI e índice endoscópico	Disminución significativa en CAI e IE
Kruis 1997	<i>E. coli</i> Nissle 1917 (5x10 ¹⁰ /d)	120	Aleatorizado, doble ciego, doble dummy, multicéntrico	Mesalazina 1.5g/d	3 meses	CAI	No diferencias

Autor	Probiótico	N	Diseño estudio	Comparador	Duración estudio	Resultado medido	Resultado
Ishikawa 2003	<i>L. casei</i> Shirota 100 ml/d	21	Aleatorizado open label	Terapia estándar CU	12 meses	Índice clínico predefinido	Signficativamente mejor en el grupo Yakult
Kruis 2004	<i>E. coli</i> Nissle 1917	327	Aleatorizado, doble ciego, doble dummy, multicéntrico	Mesalazina 1.5g/d	12 meses	Índice actividad de Rachmilewitz	No diferencias, estadísticamente equivalente a mesalazina 1.5 g
Zocco 2006	<i>Lactobacillus</i> GG 18x10 ⁹	187	Abierto, aleatorizado	Mesalazina 2.4g/d	12 meses	CAI	No diferencias

Tabla 2.10.2: Ensayos clínicos publicados sobre los efectos de probióticos en la inducción y mantenimiento de la remisión en colitis ulcerosa.

Autor	Probiótico	N	Diseño estudio	Comparador	Duración estudio	Resultado medido	Resultado
Gionchetti 2003	VSL3 9x10 ¹¹ /d	40	Aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo.	Placebo	12 meses	PDAI	VSL3 significativamente superior en la prevención de reservoritis
Gosselink 2004	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG 4x10 ¹⁰ /d	42	Open label	Control histórico	12 meses	Juicio clínico, endoscópico e histológico	Menos episodios de reservoritis en grupo probióticos

Tabla 2.10.3: Ensayos clínicos publicados sobre los efectos de probióticos en la prevención de reservoritis.

Autor	Probiótico	N	Diseño estudio	Comparador	Duración estudio	Resultado medido	Resultado
Kuisma 2003	<i>Lactobacillus</i> GG 4x10 ¹⁰ /d	20	Aleatorizado doble ciego, controlado con placebo	Placebo	3 meses	PDAI e histología	No efectos significativos
Gionchetti 2000	VSL3 1.8x10 ¹² /d	40	Aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo.	Placebo	9 meses	PDAI	VSL3 significativamente superior en el mantenimiento la remisión de reservoritis
Mimura 2004	VSL3 1.8x10 ¹² /d	36	Aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, 2 centros	Placebo	12 meses	PDAI	VSL3 significativamente superior en el mantenimiento la remisión de reservoritis
Laake 2005	Cultura 500 ml/d (<i>Lactobacilli</i> + <i>bifidobacteria</i>)	61	Abierto	-----	1mes	PDAI	Descenso de PDAI durante el estudio
Shen 2005	VSL 3 1.8x10 ¹² /d	31	Abierto	-----	14+-7 meses	PDAI	VSL3 efectivo en el 19% de los pacientes con reservoritis estudiados

Tabla 2.10.4: Ensayos clínicos publicados sobre los efectos de probióticos en la inducción y mantenimiento de la remisión en reservoritis.

CDAI: Crohn's disease Activity Index; PDAI: Pouchitis Disease Activity Index; IOBD: Index Of Bowel Disease score; *Mezcla: *Bifidobacterium breve*, *Lactobacillus casei*, *Bifidobacterium longum*, *psyllium*.

2.11. Cólico del lactante

María Slocker Barrio, Guillermo Álvarez Calatayud

Definición

De forma clásica, se define el cólico del lactante según los criterios propuestos por Wessel en 1954, conocidos como la "regla del tres": episodios de irritabilidad con llanto inconsolable durante más de 3 horas al día, presentes 3 o más días de una semana, durante 3 o más semanas en un lactante aparentemente sano y con una alimentación adecuada.

Epidemiología

El cólico del lactante es un motivo de consulta frecuente en la práctica clínica pediátrica habitual. Los episodios comienzan típicamente a partir de las dos semanas de vida, tienen su pico de máxima intensidad alrededor de las 6 semanas y desaparecen progresivamente hacia los 3-4 meses de edad. Su incidencia se estima en torno a un 5-28%, dependiendo de las series. No parece existir diferencias en cuanto a sexo, raza, paridad ni tipo de lactancia. Se acepta que su origen es multifactorial, existiendo numerosos factores etiológicos: gastrointestinales, psicosociales y relacionados con el neurodesarrollo.

Diagnóstico

El cólico del lactante es un diagnóstico de exclusión, por lo que es fundamental descartar otras causas orgánicas o fisiológicas de llanto. Un buen diagnóstico se basa en una anamnesis y exploración física exhaustivas.

Disponemos de una serie de criterios diagnósticos, estableciéndose el diagnóstico con la presencia de tres síntomas principales y un síntoma secundario.

• Síntomas principales:

- Llanto paroxístico (más de 3 horas/día y más de 3 días/semana)
- Vespertino
- Inquieto, molesto, irritable y agitado
- Flexión de rodillas sobre el abdomen

• Síntomas secundarios:

- Parece hambriento, pero no se calma con la comida
- Estreñimiento habitual
- Meteorismo y timpanismo abdominal
- Rubefacción facial

Tratamiento general

Es importante explicar y asegurar a los padres que es un cuadro benigno, que suele resolverse hacia los 3-4 meses de vida y que no hay necesidad de realizar cambios en la dieta ni utilizar tratamientos farmacológicos. Para el tratamiento de esta entidad se han propuesto muchos tipos de intervenciones, aunque ninguna ha demostrado eficacia completa, funcionando de manera parcial en algunos lactantes pero no en otros.

Se ha propuesto la utilización de dietas hipoalergénicas maternas, fórmulas artificiales hidrolizadas, con eficacia parcial. Entre los fármacos se han utilizado destacan los anticolinérgicos como la dimeticona que, aun-



que disminuye la producción de gas intestinal, no disminuye el tiempo o la intensidad del llanto en los cólicos.

También se ha propuesto el mecer a los niños más frecuentemente o mantenerlos en lugares donde exista un ruido de fondo constante pero de baja intensidad, aunque su eficacia también es variable.

Papel de los probióticos

Su uso se basa en la existencia de una microflora colónica anormal en los lactantes con cólicos. Los ensayos se han centrado en el uso de la cepa *Lactobacillus reuteri*. Su mecanismo de acción es complejo, pero se puede observar en varios frentes. Esta cepa mejora la motilidad intestinal y ejerce efectos directos en la vía nerviosa del dolor visceral. Kunze et al. demostraron que *L. reuteri* actúa sobre la motilidad del colon mediante canales iónicos situados en los nervios sensitivos entéricos. De forma más reciente, Wang et al. sugirieron que la ingesta de la cepa *L. reuteri* aumentaba la inhibición tónica de la actividad contráctil del colon murino actuando sobre canales de potasio dependientes de calcio, en las neuronas del plexo mientérico. Por otro lado, se han documentado efectos de *L. reuteri* sobre el sistema inmune, mediante una supresión de las citoquinas proinflamatorias en monocitos, macrófagos y células dendríticas, y potenciando el efecto de las células T reguladoras mediante la producción de IL-10 y TGF- β . Por ello, el uso de probióticos como suplemento en los niños pretende proporcionar un estímulo seguro aunque suficiente al sistema inmune aún inmaduro, potenciando el tono antiinflamatorio de la flora intestinal normal.

Evidencia científica

• **Savino et al. (2007)**: estudio prospectivo aleatorizado que comparaba el uso de probióticos (*Lactobacillus reuteri*) frente a dimeticona en 83 pacientes con cólicos. Se consideraba una respuesta satisfactoria la re-

ducción del tiempo de llanto diario a menos de 3 horas. Las tasas de respuesta fueron 95% en el grupo de probióticos frente a 7% en el grupo de la dimeticona, a los 28 días de tratamiento. Se postulaba que se podrían observar ya estos efectos tras tratamiento durante solamente 7 días. El problema de este estudio es que no era un ensayo doble ciego y controlado con placebo (evidencia tipo B).

- **Savino et al. (2010)**: estudio realizado en 46 lactantes (25 con probiótico y 21 con placebo), en los que se midió la proporción de ellos que reducían el tiempo de llanto diario en un 50% o más en los días 7, 14 y 21 de tratamiento. La tasa de respuesta fue significativamente mayor en los lactantes tratados con *L. reuteri* que en aquellos tratados con placebo. Así mismo, se observó un incremento significativo de las colonias de *Lactobacillus* en las heces y un descenso de las especies de *E. coli* en el grupo de *L. reuteri*. No se observaron diferencias en cuanto a ganancia ponderal, frecuencia defecatoria ni en la incidencia de estreñimiento o regurgitaciones entre ambos grupos.



No se observaron efectos adversos del tratamiento con probióticos en ninguno de los dos estudios. Es interesante remarcar que ambos estudios se llevaron a cabo en lactantes alimentados con lactancia materna exclusiva y que en estas madres se llevó a cabo una dieta exenta de proteínas de leche de vaca para evitar que este hecho interfiriera con los resultados. La cepa de *Lactobacillus reuteri* utilizada en 2010 fue la cepa DSM 17938, administrada en forma liofilizada a una dosis de 100.000.000 UFC diarias en una suspensión de aceite de girasol y triglicéridos de cadena media una vez al día, 30 minutos antes de la primera toma del día.

Conclusiones

Destacamos el uso de probióticos en esta patología como una nueva y prometedora línea de tratamiento, en combinación con el resto de estrategias descritas anteriormente, con el objetivo de diseñar un plan de tratamiento individualizado para cada paciente y obtener con él los mejores resultados según su alimentación y antecedentes personales.

2.12. Sobrecrecimiento bacteriano intestinal

Carolina López Sangües, Guillermo Álvarez Calatayud

Definición

Las bacterias se encuentran normalmente en grandes cantidades en el colon y tienen una relación simbiótica con el huésped. El intestino delgado proximal es un compartimento estéril, donde solamente se aíslan bacterias como contaminantes provenientes de la boca y en recuentos bajos. El pH ácido gástrico, el peristaltismo intestinal, la secreción de inmunoglobulinas locales y la competencia de la válvula íleo-cecal son los factores que contribuyen a ello, y la alteración de alguno de estos factores puede favorecer el sobrecrecimiento de bacterias.

El mecanismo que más limita el crecimiento de dichas bacterias es el peristaltismo normal, por lo que cualquier alteración que produce un estasis del contenido intestinal da lugar a una proliferación bacteriana.

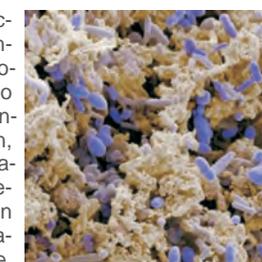
El síndrome de sobrecrecimiento bacteriano es una alteración de la ecología intestinal caracterizado por una proliferación bacteriana anómala en el intestino delgado, con la presencia en esta zona de una microbiota propia del colon, compuesta preferentemente por anaerobios estrictos y coniformes.

Epidemiología

En la actualidad este síndrome raramente es considerado en nuestro medio como posibilidad diagnóstica ante una diarrea crónica sin una enfermedad de predisponente de base. Se ha descrito como causa de síntomas digestivos crónicos como diarrea y/o dolor abdominal leve sobre todo en niños menores de dos años y como motivo de diarrea prolongada tras una gastroenteritis aguda. En adultos se asocia con el intestino irritable y en celíacos con síntomas digestivos tras la retirada de gluten.

Clínica

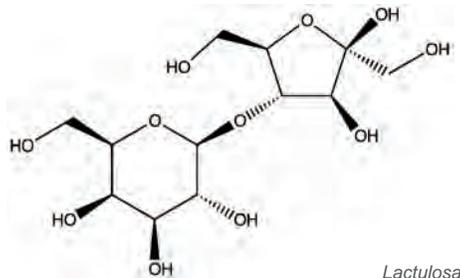
El sobrecrecimiento bacteriano abarca desde síntomas digestivos leves, como diarrea, flatulencia o dolor abdominal, hasta síntomas de malabsorción, como pérdida de peso, diarrea, esteatorrea y anemia. Raramente pueden observarse cuadros car- renciales más o menos de



sarrollados como la ceguera nocturna (déficit de vitamina A), la osteomalacia (déficit de vitamina D) o la facilidad al sangrado (déficit de vitamina K). La anemia es habitual, generalmente de tipo macrocítico, por déficit de vitamina B12, aunque en ocasiones puede existir componente ferropénico por sangrado digestivo secundario a lesiones en la mucosa.

Diagnóstico

La historia clínica y la exploración deben orientar a la sospecha del cuadro. El diagnóstico estándar se puede efectuar directamente cultivando el aspirado de intestino delgado que debe realizarse tanto en medio aerobio como anaerobio. El método indirecto más ampliamente utilizado y aceptado sería la prueba del hidrógeno espirado. La lactulosa es un disacárido sintético que no se digiere por las enzimas del borde de cepillo intestinal, pero sí puede ser fermentado por las bacterias. Un valor basal de hidrógeno alto y un aumento del mismo en el aire espirado apoyan este diagnóstico, hay que tener presente que son frecuentes los falsos positivos.



Conclusiones

El tratamiento con algunos probióticos podría disminuir las recaídas de este síndrome al restablecer la microbiota intestinal beneficiosa. En los últimos años se están publicando diversos estudios que recomiendan el empleo de probióticos, si bien, se necesitan más estudios controlados que ayuden a esclarecer en qué casos, a qué dosis y qué cepas son los ideales para manejar este cuadro.

2.13. Dolor abdominal funcional

Blanca Toledo del Castillo, Guillermo Álvarez Calatayud

Definición

El dolor abdominal recurrente fue definido por Appley como un dolor localizado en el abdomen de intensidad suficiente como para interrumpir la actividad del niño, y que aparece con una frecuencia de tres o más episodios en los últimos 3 meses, en niños mayores de 4 años.

El término funcional se establece cuando se descarta la existencia de enfermedad de causa anatómica o bioquímica, asociando sintomatología inespecífica que no suele estar relacionada con el hábito intestinal, en todos los casos debe realizarse un diagnóstico diferencial con causas orgánicas.

Tratamiento general

El tratamiento del sobrecrecimiento bacteriano deberá centrarse principalmente en la corrección de las causas que hayan llevado a esta situación, sobre todo si existe una enfermedad de base. El soporte nutricional es importante, con instauración de una dieta pobre en lactosa, si se sospecha malabsorción de carbohidratos, así como la corrección del déficit de micronutrientes.

La antibioterapia oral será la base del tratamiento. Se trata de un tratamiento empírico por lo que se deben emplear antibióticos de amplio espectro por vía oral (metronidazol o amoxicilina-clavulánico). Se inicia durante 2-4 semanas, pudiendo producirse alivio de los síntomas durante meses. Posteriormente se requerirá realizar cambios de antibióticos, como azitromicina, trimetoprima-sulfametoxazol o ciprofloxacino.

Papel de los probióticos

Los probióticos han demostrado ser eficaces en niños con sobrecrecimiento bacteriano intestinal como complicación de patologías como el intestino corto y el síndrome post-enteritis, ya que suprimen las bacterias patógenas, inducen una flora anaeróbica, aumentan los ácidos grasos de cadena corta en heces, disminuyen la inflamación y mejoran el estado nutricional.

Evidencia científica

Se ha empleado con éxito *Lactobacillus GG* y *Lactobacillus plantarum* 299V en niños afectados con intestino corto y sobrecrecimiento bacteriano que no respondieron al tratamiento antibiótico, con objeto de sustituir la flora patógena por una beneficiosa para el paciente, que no le cause las graves complicaciones como la atrofia e inflamación intestinal.

Epidemiología

El dolor abdominal recurrente es frecuente en la infancia. En niños entre los 4-14 años sólo el 10% de los casos tienen un origen orgánico, por lo tanto el diagnóstico de dolor abdominal de tipo funcional es el más frecuente. Suele presentarse en niños entre 5-14 años, siendo la edad de máxima presentación entre 5-9 años. Este tipo de sintomatología es más frecuente en el sexo femenino a partir de los 9 años de edad.

Clínica

Consiste en un dolor de comienzo gradual en 1-3 horas, que suele ser de predominio periumbilical, no presenta



irradiación y su duración es variable. No suele existir relación con la ingesta, el ejercicio o el hábito intestinal, si bien es cierto que hasta un 50% de los pacientes pueden ser de hábito intestinal estreñido.

No existe un predominio horario del dolor. Puede presentarse varias veces a la semana o incluso ser diario con una intensidad variable, pudiendo interferir con las actividades cotidianas del paciente. Cuando aparece por las tardes puede retrasar la conciliación del sueño, aunque no suele interrumpirlo una vez establecido.

No hay síntomas generales, fiebre, ni desnutrición, aunque es relativamente frecuente que durante el episodio de dolor exista palidez, cefaleas, náuseas, vértigo o síntomas vegetativos. La existencia de síntomas generales, pérdida de peso, sangrado intestinal o fiebre son sugestivos de dolor abdominal de origen orgánico.

Por último, cabe destacar que este trastorno con frecuencia se relaciona con problemas psicosociales, entre los que se incluyen la ansiedad y/o depresión en el niño y en la familia, con somatización y beneficio secundario

Diagnóstico

En primer lugar se debe descartar la causa orgánica, haciendo diagnóstico diferencial con patologías orgánicas para lo que se debe realizar una anamnesis exhaustiva. La exploración física completa (incluyendo parámetros de crecimiento) es muy importante.

Según los criterios Roma III el diagnóstico se establece cuando existe un dolor abdominal episódico o continuo

y no hay criterios suficientes que permita englobarlo dentro de otros trastornos gastrointestinales funcionales, y además aparece uno o más de los siguientes: alguna repercusión sobre actividad habitual y/o síntomas somáticos adicionales -como cefalea, dolor de miembros, dificultad para dormir-. No siempre es necesario realizar pruebas complementarias (estudio de laboratorio, ecografía de abdomen, endoscopia oral, etc.).

Tratamiento general

El aspecto más importante es tranquilizar a los niños y a sus familiares, transmitiéndoles de manera clara que no existen datos de patología orgánica. Conviene que los padres no refuercen los síntomas, que podían generar una renta secundaria en los niños. Se pueden administrar de manera empírica antihistamínicos H2 o inhibidores de la bomba de protones. El tratamiento debe seguirse de una vigilancia estrecha.

Papel de los probióticos

Los principios del tratamiento con probióticos se basan en la mejoría de la permeabilidad intestinal, en la regulación inmunitaria y de la respuesta inflamatoria, y en la regulación de la motilidad intestinal. Hay una limitación en los estudios realizados hasta la fecha, tanto desde el punto de vista metodológico como en las cepas empleadas o sus dosis.

Evidencia científica

Se ha analizado el efecto de *Lactobacillus GG* en tres estudios:

- **Bausserman et al. (2005)**: estudio doble ciego aleatorizado con 50 niños, en los que no se observó mejoría, con excepción de una disminución en la distensión abdominal.
- **Gawronska et al. (2007)**: incluyeron a 104 niños con dolor abdominal recurrente en tratamiento durante cuatro semanas. Observaron que en un 25% de los pacientes había mejoría y disminución del dolor.
- **Francavilla et al. (2011)**: ensayo con 141 niños en donde se observó que existe eficacia acerca del uso de *Lactobacillus GG* (3 billones de UFC/día) en el dolor abdominal funcional. En este estudio se redujo significativamente la frecuencia y la severidad del dolor con un efecto mantenido en el tiempo (probablemente en relación al restablecimiento de la barrera intestinal).

Conclusiones

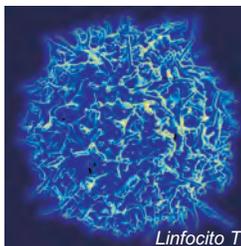
Si bien se han encontrado resultados esperanzadores con el empleo de *Lactobacillus GG*, creemos que son necesarios más estudios para ver la eficacia de los probióticos en el dolor abdominal en la infancia.

2.14. Enfermedad celiaca

Lucía Ortiz San Román, Carmen Martínez López

Definición

La enfermedad celiaca es una enteropatía de carácter autoinmune, en la que se produce una respuesta anómala del linfocito T frente a los péptidos del gluten, condicionando una intolerancia permanente a sus proteínas (gliadinas, hordeínas y secalinás).



Diagnóstico

La prueba gold estándar para el diagnóstico definitivo es la toma de varias biopsias a nivel duodeno-yeyunal, objetivándose en las mismas un patrón de atrofia intestinal de la mucosa, cuyo grado de severidad (según la clasificación de Marsh) se correlaciona de forma directa con la certeza diagnóstica.

Los marcadores serológicos (anticuerpos antigliadina, antiendomiso y antitransglutaminasa tisular de clase IgA e IgG) son útiles tanto en el diagnóstico (en las formas oligosintomáticas o "no-clásicas"), como método de screening en pacientes de riesgo asintomáticos, como en el seguimiento y en la monitorización del cumplimiento del tratamiento dietético. El estudio genético de los alelos HLA DQ2 y DQ8 tiene un alto valor predictivo negativo, permitiendo excluir la enfermedad con 99% de fiabilidad.



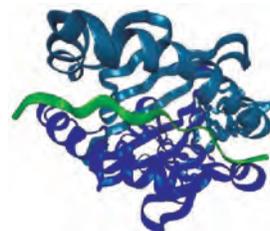
Tratamiento general

El único tratamiento curativo, tanto a nivel clínico como histológico, es la dieta estricta exenta de gluten de por vida. En cuanto a las nuevas opciones para el futuro están en estudio: el tratamiento enzimático con endopeptidasas de origen bacteriano, la modificación del gluten de la dieta a partir de formación de transgénicos, la inhibición/bloqueo de la presentación del antígeno a través de la deaminación de la gliadina y la eliminación/bloqueo de los linfocitos T reactivos al gluten.

Papel de los probióticos

La microbiota intestinal de los pacientes celiacos está constituida por una mayor proporción de bacterias proinflamatorias y un menor número de bacterias simbióticas con el organismo. Entre estas bacterias beneficiosas se encuentran algunos de los probióticos que son capaces de disminuir la toxicidad del gluten y la respuesta inflamatoria desencadenada. Existen distintos ensayos *in vitro* que se basan en la respuesta inflamatoria producida en cultivos de líneas celulares (intestinales y sanguíneas) combinadas con probióticos y distintos péptidos del gluten.

Otras líneas de investigación intentan la detoxificación del gluten previa a la ingesta con la fermentación de harinas. Algunos estudios con humanos orientan hacia el posible beneficio de esta opción. Sin embargo, hasta el momento no hay suficiente evidencia



científica sobre el uso de probióticos en la restauración de la composición de la microbiota intestinal y la detoxificación del gluten para el tratamiento de la enfermedad celiaca.

Evidencia científica

Los probióticos más estudiados en la enfermedad celiaca son: *Bifidobacterium lactis*, *Bifidobacterium longum*, *Lactobacillus*, *Propionibacterium* y *F. meningosepticum*.

- Linfords K., et al. (2008): analizaron el efecto del *Bifidobacterium lactis* y del *Lactobacillus fermentus* en cultivos de líneas celulares colónicas y antígenos de gluten. Observaron que ambas bacterias inducen la formación de uniones estrechas (tight junctions) en los enterocitos del colon. El *B. lactis* disminuye *in vitro* los efectos tóxicos del gluten: disminuye la permeabilidad del enterocito a la translocación de antígenos proinflamatorios, y la recuperación de las vellosidades epiteliales del colon; estos efectos no se encontraron en los cultivos con *L. fermentus*.
- Di Cagno R., et al. (2004, 2007 y 2010): en los estudios de los años 2004 y 2007 se compararon los cambios en la permeabilidad de la barrera intestinal de 17 pacientes celiacos tras ingerir masa de trigo vs los cambios encontrados tras la ingesta de otra masa fermentada con lactobacilos. Trece pacientes presentaron empeoramiento histológico con la ingesta de gluten sin fermentar y no empeoramiento tras la ingesta de harina fermentada y los cuatro restantes no tuvieron diferencias histológicas tras la ingesta de ninguno de los tipos de harinas. En el estudio de 2010 también se estudió la potencial toxicidad del pan de trigo deto-

xificado con proteasas fúngicas y lactobacilos. Este estudio demostró que tras una ingesta de esta harina durante 60 días, ocho de los seis pacientes no presentaron empeoramiento anatomopatológico, sérico ni alteraciones en la prueba D-Xilosa. Los autores concluyeron que la fermentación con probióticos de las harinas con gluten puede disminuir los efectos tóxicos de esta sustancia en celiacos.

- Rizzello G., et al. (2007): estudio *in vivo* que evaluó el aumento de interferón gamma en 12 pacientes celiacos que consumían harina de trigo previamente fermentada con lactobacilos y proteasas fúngicas. Los autores observaron que el procesamiento de alimentos con lactobacilos y proteasas fúngicas puede ser considerado como método para la detoxificación de los alimentos con gluten, pero son necesarios futuros ensayos clínicos.
- Sanz Y., (2010): en los enfermos celiacos se ha demostrado, en biopsias duodenales, que hay una disbiosis intestinal con un aumento en el número total de bacterias Gram-negativas (*Bacteroides* y *Escherichia coli*) con una menor proporción de bifidobacterias. Estos hechos se han observado en pacientes celiacos con enfermedad activa, en comparación con aquellos sin sintomatología. Esta alta incidencia de bacterias proinflamatorias en la microbiota duodenal de los niños celiacos podría estar en relación con los síntomas que aparecen al comienzo de la enfermedad. Por otro lado, se ha observado que *B. longum* CETC 7347 reduce *in vitro* la toxicidad y el potencial efecto inmunogénico de las gliadinas sobre células del epitelio intestinal.

Estudio	Probiótico	Tipo De Estudio	Método	Resultados y Conclusiones
Linfords et al. (2008)	- <i>Bifidobacterium lactis</i> - <i>Lactobacillus fermentus</i>	<i>In vitro</i>	Se añadieron proteínas de gluten a cultivos de tejido epitelial de colon humano, se conservaron a 37°C en anaerobiosis y se añadieron distintas cantidades de bacterias antibióticas (10 ⁵ , 10 ⁶ , 10 ⁷ UFC).	La inoculación <i>in vitro</i> de más de 10 ⁶ UFC, induce la formación de uniones estrechas (Tight junctions) en los enterocitos del colon. El <i>B. lactis</i> disminuye los efectos tóxicos del gluten al reducir la permeabilidad del enterocito a la translocación de antígenos pro inflamatorios, e inducir la recuperación de las vellosidades epiteliales del colon. Estas bacterias podrían disminuir la permeabilidad de la pared intestinal al favorecer la formación de las uniones estrechas del epitelio y con ello disminuir la toxicidad de los antígenos del gluten.



Estudio	Probiótico	Tipo De Estudio	Método	Resultados y Conclusiones
Di Cagno et al. (2004, 2007)		In vitro	Se comparan los cambios en la permeabilidad de la barrera intestinal de 17 pacientes celíacos al ser expuestas a las proteínas de masa de trigo va los cambios encontrados tras la exposición con otra masa fermentada con lacto bacilos. Trece pacientes presentaron empeoramiento histológico con la ingesta de gluten sin fermentar y no empeoramiento tras la ingesta de harina fermentada y los cuatro restantes no tuvieron diferencias mitológicas tras la ingesta de ninguno de los tipos de harinas.	Trece pacientes presentaron empeoramiento histológico con la ingesta de gluten sin fermentar y no empeoramiento tras la ingesta de harina fermentada y los cuatro restantes no tuvieron diferencias mitológicas tras la ingesta de ninguno de los tipos de harinas. La fermentación con lactobacilos de las harinas con gluten puede disminuir los efectos tóxicos de esta sustancia en celíacos.
Di Cagno et al. (2010)	Distintas especies de <i>Lactobacillus</i> : - <i>L. sanfranciscensis</i> - <i>L. alimentarius</i> - <i>L. brevis</i> - <i>L. hilgardii</i>	In vitro	Medición del aumento de interferón gamma en muestras de tejido intestinal de 8 muestras de tejido intestinal de pacientes celíacos, expuestas in vitro durante 60 días al contacto con harinas de trigo, previamente fermentadas con <i>Lactobacillus</i> .	De las ocho muestras, seis no presentan empeoramiento fisiopatológico, sé rico ni alteraciones en la prueba D-Xilosa. La fermentación con <i>Lactobacillus</i> de las harinas con gluten puede disminuir los efectos tóxicos de esta sustancia en celíacos.
Rizzello et al. (2007)	Distintas especies de <i>Lactobacillus</i> : - <i>L. alimentarius</i> - <i>L. brevis</i> - <i>L. hilgardii</i> - <i>L. sanfranciscensis</i>	In vitro	Medición del aumento de interferón gamma en muestras de tejido intestinal de 12 pacientes expuestos in vitro al contacto con harinas de trigo, previamente fermentadas con lacto bacilos y proteasas de <i>A. oryzae</i> y <i>A. niger</i> .	El procesamiento de alimentos con lacto bacilos y proteasas fonológicas puede ser considerado como método para la detoxificación de los alimentos con gluten, pero son necesarios futuros ensayos clínicos.

Tabla 2.14.1: Estudios sobre probióticos en el tratamiento de la enfermedad celiaca.

Conclusiones

Aunque en la actualidad el único tratamiento de la enfermedad celiaca sea una dieta exenta de gluten, es posible que, basándonos en la alteración de la microbiota intestinal existente en estos pacientes, en un futuro la administración de bifidobacterias pueda producir efectos beneficiosos, aunque para ello son necesarios más estudios.

2.15. Obesidad

Julie Cayrol Cancela, Carmen Martínez López

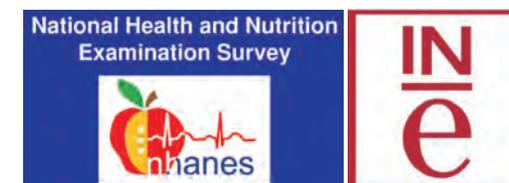
Definición

La OMS define la obesidad infantil como un acúmulo anormal o excesivo de grasa que puede ser perjudicial para la salud y se determina en base al Índice de Masa Corporal (IMC), que presenta una buena correlación con la grasa corporal y el riesgo cardiovascular. Se considera sobrepeso un IMC igual o superior a 25 Kg/m² o un valor situado entre el percentil 85 y el 95, y obesidad un IMC igual o superior a 30 Kg/m² o un valor superior al percentil 95.

Epidemiología

La obesidad es una patología muy común en nuestro medio. Según la OMS, en 2010, alrededor de 43 millones de niños menores de cinco años de edad tenían sobrepeso. Antes, el sobrepeso y la obesidad se consideraban un problema inherente a los países desarrollados; actualmente ambos trastornos están aumentando en los países en vías de desarrollo, especialmente en ambientes urbanos, donde viven cerca de 35 millones de niños con sobrepeso (8 millones en los países desarrollados).

La National Health and Nutrition Examination Survey americana objetiva un aumento del 300% en la prevalencia de obesidad en la población americana con respecto a los años 1960. En España, según el INE, la prevalencia de obesidad en niños escolares entre 1984 y 2000 ha aumentado del 5 al 15%. La prevalencia de sobrepeso en niños de 2 a 17 años es del 24,7%.



Los niños con sobrepeso tienen más riesgo de presentar obesidad en la edad adulta, y este riesgo aumenta a medida que aumenta la edad a la que presenta el niño sobrepeso. A nivel mundial, el sobrepeso y la obesidad constituyen el quinto factor principal de riesgo de defunción, siendo además más frecuentes las muertes por obesidad que por malnutrición.

Clínica

No hay síntomas específicos, si bien existe mucha comorbilidad asociada a la obesidad infantil, destacando entre otros: síndrome metabólico, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, resistencia insulínica, diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial, asma, problemas ortopédicos y músculo-esqueléticos, apnea del sueño, síndrome del ovario poliquístico, esteatosis hepática, problemas de comportamiento y de adaptación social.

Existen algunos signos que pueden orientarnos sobre la existencia de un sobrepeso instaurado como las estrías rojo-vinosas o la acantosis nigricans. Es importan-

te detectar causas de obesidad secundaria (síndromes genéticos, trastornos endocrinos como Cushing o el hipotiroidismo).

Diagnóstico

En adultos el diagnóstico se basa en el cálculo del IMC (Kg/m²) junto con una adecuada valoración clínica. Otros métodos diagnósticos resultan caros y poco accesibles (TAC, ultrasonidos, pletismografía, medición del espesor de pliegues cutáneos). Dados los cambios en la adiposidad en los niños, se debe usar una clasificación basada en los percentiles del IMC. La adiposidad infantil aumenta el primer año de vida, llegando a un nivel estable sobre los 5 o 6 años, para aumentar posteriormente durante la infancia. Las gráficas de IMC ayudan a identificar de manera temprana los niños con riesgo de desarrollar obesidad.



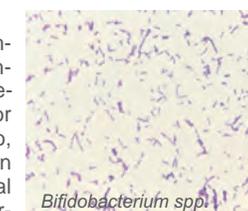
Tratamiento general

El tratamiento general de la obesidad y de sus complicaciones es pluridisciplinar y combina dietas, ejercicio físico, modificaciones del comportamiento del niño y de su familia, modificación de estilos parentales, enseñanza de hábitos dietéticos saludables. A veces se debe recurrir a terapia farmacológica y a cirugía. El objetivo más importante es el mantenimiento estable del peso (Cani et al. 2009; Piche et al. 2003). La pérdida de peso debe ser un pilar del tratamiento solamente en niños que han adquirido la madurez esquelética, debiendo ser ésta lenta y mantenida (0,5 Kg por semana).

Papel de los probióticos

La microbiota intestinal parece constituir un objetivo nutricional y farmacológico para el tratamiento de la obesidad ya que se ha demostrado en estudios recientes llevados a cabo en ratones que la microbiota intestinal tiene un papel en la homeostasis lipídica y de la glucosa y en diversas funciones metabólicas. La microbiota intestinal participa en el desarrollo de la masa adiposa y la inflamación de bajo grado sistémica que condiciona la aparición de resistencia insulínica, diabetes mellitus tipo 2 y enfermedades cardiovasculares, a través de diversos mecanismos bioquímicos. Esto permite la identificación de tratamientos novedosos actuando sobre la microbiota, por ejemplo, con bacterias específicas como el *Bifidobacterium spp.*

Además, diferencias tempranas en la microbiota intestinal de niños parece predecir la aparición posterior de sobrepeso. De hecho, por su importante papel en el control del peso corporal y de la homeostasis ener-



gética, la composición de la flora intestinal varía mucho entre individuos obesos y normopesos.

En otros dos estudios la administración de un prebiótico como oligofruktosa, demostró aumentar la sensación de saciedad después de desayuno y cena reduciendo el hambre y el consumo de alimentos. Además, se ha observado menor aumento del índice de masa corporal y de acumulación de grasa en adolescentes que ingirieron el prebiótico que en el grupo control. Algunos autores sugieren la posibilidad de tratamiento con fructans de tipo inulina para aumentar la fermentación por la microflora intestinal y activar así la homeostasis sistémica. Por otra parte, estos productos también parecen aumentar *Faecalibacterium prausnitzii* en individuos sanos, la cual ayuda en la modulación de la inflamación y de la diabetes en individuos obesos (Cani et al 2009; Piche et al, 2003).

Evidencia científica

- **Luoto et al. (2010):** estudio que analiza la prevención de la obesidad en niños. La administración de *Lactobacillus rhamnosus GG, ATCC 53103 (1x10¹⁰ UFC)* a mujeres embarazadas, cuatro semanas antes de la fecha de nacimiento prevista, ha demostrado en un estudio aleatorizado doble ciego, con seguimiento de sus hijos durante 10 años, moderar la fase inicial de aumento de peso en los niños (desde el nacimiento hasta la edad de 24-48 meses) especialmente en niños que posteriormente desarrollaron obesidad, pero no en la segunda fase de ganancia ponderal (a partir de los 24-48 meses).
- **Cani, Delzenne et al. (2011) y Backhed et al. (2004):** se ha demostrado que ratones libres de microflora intestinal tienen un 40% menos de grasa corporal que ratones con microbiota y que la administración de estos microorganismos provoca en dos semanas un aumento del 30% de la grasa corporal, y de manera más acusada si la flora administrada previene de ratones obesos.
- **Ley et al. (2006):** en la comparación de la microbiota intestinal entre sujetos humanos delgados y obesos, encuentran una menor proporción de *Bacteroides* y

Firmicutes en los sujetos obesos. El perfil de la microbiota intestinal de estos sujetos tras una dieta de 52 semanas, se acerca al de los sujetos delgados. Sin embargo, no se ha demostrado que el cambio de la microbiota sea el responsable de los cambios de peso. Esto se ha respaldado por un estudio llevado por Zhang, et al, quien demuestra la mayor proporción de *Bacteroidetes* en obesos, y la disminución de *Firmicutes* (con un aumento de Gamma-proteobacteria) tras cirugía de reducción de obesidad (bypass gástrico).

- **Kalliomaki et al. (2008):** estudio realizado a los 6 y 12 meses de edad, se demostró un mayor número de bifidobacterias en niños de peso normal que en niños con sobrepeso (confirmado por citometría y FISH) y a la inversa, un mayor número de *Staphylococcus aureus* en niños que desarrollan obesidad. Las toxinas de *S. aureus* tendrían un efecto proinflamatorio que contribuiría al desarrollo de obesidad. Esta composición aberrante de la microflora llamada disbiosis parece preceder al desarrollo de la obesidad y constituye una buena meta para el tratamiento con prebióticos, con el objetivo de modificar la flora y tratar sus aberrancias o disbiosis.
- **Vael C, Desager K (2009):** la microbiota intestinal varía entre niños alimentados con lactancia materna y con lactancia artificial. No se encuentran diferencias significativas en la población de *Bifidobacterium* y *Lactobacillus*. En los niños alimentados con lactancia materna, son más comunes los *Staphylococcus* y *Lactobacillus rhamnosus* y menos frecuentes *Clostridium difficile*, *Bacteroides*, *Enterobacteriaceae* y *Enterococcus*.
- **Collado et al. (2008):** demuestra diferencias significativas en la composición de la microbiota de mujeres embarazadas, siendo la cantidad de *Bacteroides* y de *Staphylococcus aureus* mayor en mujeres con sobrepeso, y la cantidad de *Bifidobacterium* mayor en mujeres de peso normal. Esto condicionaría un aumento del riesgo de tener un recién nacido de alto peso, lo cual es un factor predictivo para el desarrollo de obesidad infantil.

Conclusiones

La modulación de la microbiota intestinal constituye un objetivo fundamental en la búsqueda de nuevos tratamientos preventivos de la obesidad y la investigación en esta área sigue en la actualidad. Aunque esta línea de investigación está tan sólo en su inicio e implica a bacterias no consideradas clásicamente como probióticos, los estudios realizados están aportando una información clave para conocer nuevos factores implicados en el desarrollo de la obesidad y las enfermedades metabólicas, así como para mejorar las estrategias de intervención nutricional para prevenirlas.

2.16. Malnutrición severa

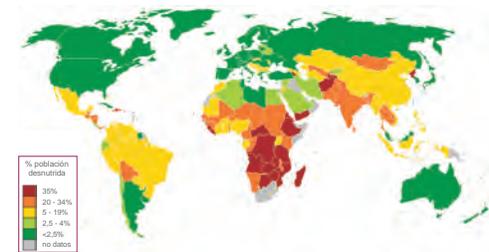
Sophie Janet Signoret, Carmen Martínez López

Definición

La malnutrición es una alteración sistémica, potencialmente reversible, causada por el desequilibrio del balance energético. Se relaciona principalmente con la disminución del crecimiento y el desarrollo, la reducción de capacidad para el aprendizaje y la depresión del sistema inmunológico.

Epidemiología

Según datos de la Organización Mundial de la Salud, casi el 30% de la humanidad, sobre todo en los países en desarrollo, sufren de una o varias de las principales formas de malnutrición. La malnutrición aguda severa afecta a 13 millones de niños en todo el mundo y es la causa directa de 1-2 millones de muertes al año. Alrededor de más de 5 millones de muertes al año, entre los menores de 5 años, en los países en vía de desarrollo, están asociadas a diarrea, infecciones de las vías respiratorias y sarampión, todas ellas vinculadas a la malnutrición.



En los países desarrollados la malnutrición tiene una etiología diferente y se relaciona principalmente con patología crónica. Pero sea cual sea la causa de la malnutrición, la clínica será la misma y el tratamiento se enfocará en recobrar un balance metabólico.

Clínica

La desnutrición afecta a todos los órganos y su función, pero tiene una implicación grave en el metabolismo de agua y electrolitos, el estado inmunológico y a nivel gastrointestinal. Clásicamente la malnutrición severa se dividía en malnutrición marasmática (no edematosa, síndrome de desgaste, deficiencia calórica-proteica) y Kwashiorkor (edematosa, deficiencia proteica). Aunque hoy en día esta clasificación ha quedado en desuso, nos puede ayudar para diferenciar clínicamente los diferentes tipos de malnutrición. Es característicos de la desnutrición proteica los edemas por hipoalbuminemia con importante afectación del estado inmunológico y afección cutánea. La malnutrición marasmática, en cambio, es el reflejo de un estado de desgaste crónico con atrofia severa y alteraciones gastrointestinales.

Diagnóstico

El diagnóstico de desnutrición se basa, fundamentalmente, en la anamnesis y el examen físico completo.

Para la OMS, el diagnóstico de malnutrición severa se base en tres parámetros:

1. Peso para talla < -3Z
2. MUAC (Mid-upper arm circumference) o circunferencia braquial <110 mm
3. Edemas bilaterales de miembros inferiores (en pacientes sin otra patología que lo justifique)

Tratamiento general

El tratamiento del niño con malnutrición grave se divide en tres fases:

1. **Tratamiento inicial:** identificar y tratar los problemas que ponen en peligro la vida, corregir las carencias específicas, y las anomalías metabólicas e iniciar la alimentación. Las tareas principales durante esta fase son:
 - Tratar o prevenir la hipoglucemia y la hipotermia
 - Tratar o prevenir la deshidratación y restablecer el equilibrio electrolítico
 - Tratar el choque séptico incipiente o manifiesto, y/o las infecciones concomitantes
 - Empezar a alimentar al niño
 - Identificar y tratar cualquier otro problema, como carencia vitamínica, anemia grave e insuficiencia cardíaca

2. **Rehabilitación:** se administra alimentación intensiva para recuperar la mayor parte del peso perdido, se potencia la estimulación emocional y física.

3. **Seguimiento:** después del alta, se establece un control del niño y de su familia para prevenir las recaídas y garantizar el desarrollo físico, mental y emocional progresivo del niño.

Papel de los probióticos

Existen pocos estudios que validen el uso de probióticos en la malnutrición severa. Teóricamente ayudan a equilibrar la microbiota intestinal, teniendo un papel útil en la desnutrición donde hay un importante riesgo de sobrecrecimiento bacteriano y una inmunodeficiencia secundaria. Su utilidad también se ve reflejada por su actividad antimicrobiana (producción de ácido acético, láctico y bacteriocinas) mejorando la función de barrera. Pero al existir pocos estudios sobre el tema, no se ha podido definir la utilidad y el impacto del uso de probióticos en esta patología.

- **Kerac et al. (2009):** el uso de probióticos no mejoró los resultados de la desnutrición aguda severa. No tuvo resultados estadísticamente significativos, pero concluye que esta terapéutica tiene teóricamente un potencial de impacto en la salud pública y debe ser explorada en estudios futuros.

- **Maldonado et al. (2011):** concluye en su estudio que la administración de probióticos de leche fermentada es útil como suplemento dietético durante el proceso de renutrición en modelos murinos con inmunodeficien-

cia secundaria a desnutrición. Señala que los probióticos como adyuvantes en la dieta de estos animales mejoran la flora intestinal y la respuesta inmune sistémica para la protección contra la infección por *Salmonella*.

• **Dock et al. (2004)**: estudio experimental realizado con ratones en el cual se concluyó que los probióticos (*Streptococcus thermophilus* y *Lactobacillus helveticus*) influyeron positivamente en la restauración de la atrofia intestinal asociada a la desnutrición.

• **Kaur et al. (2007)**: estudio que señala que cuando se añade a la dieta de los niños malnutridos los probióticos como el requesón y concentrados de micronutrientes ricos en proteína, se observa una aceleración de la recuperación inmune. Los autores concluyen, no obstante, que se necesitan más estudios para confirmar estos hallazgos.

• **Cano et al. (2002)**: este estudio concluye que el uso de *L. casei*, en los ratones desnutridos, mejora la barrera intestinal y el sistema inmunológico de la mucosa (aumentando la IgA).

Conclusiones

En la actualidad no existen estudios multicéntricos que aclaren los beneficios y recomienden el uso de los probióticos en la malnutrición severa; pero esta claro, que estos agentes terapéuticos juegan un papel importante en la inmunidad y en el equilibrio de la flora bacteriana intestinal, teniendo un impacto importante en la malnutrición. Se espera que en un futuro surjan más estudios para definir el rol de los probióticos en esta patología.

2.17. Alergia alimentaria

Noelia González Pacheco, Vanesa Luengo Herrero

Definición

El término alergia alimentaria se emplea para describir una reacción adversa condicionada por una respuesta inmune, tipo IgE o mediada por células, frente a antígenos alimentarios.

Epidemiología

La prevalencia de la alergia alimentaria varía de unas series a otras en función de factores como los hábitos dietéticos, el tipo de población estudiada, la metodología empleada o los criterios diagnósticos. Los alimentos más frecuentemente implicados en la primera infancia (1-5 años) son la leche de vaca, el huevo y el pescado, con una prevalencia de 0,36-2,7% de alergia a estos alimentos durante los primeros años de vida.

A partir de esa edad, se produce un aumento relativo en la frecuencia de alergia a legumbres, frutas, frutos secos y mariscos. En el caso de la leche y el huevo, existe una tendencia natural hacia la tolerancia, a diferencia de otros alimentos como los frutos secos. En la infancia, de un tercio a la mitad de las reacciones anafilácticas son provocadas por alimentos.

Clínica

No existe una sintomatología que resulte patognomónica de la alergia a alimentos, pudiendo presentar un amplio abanico de síntomas que abarcan desde molestias

leves hasta reacciones graves potencialmente mortales.

1. Manifestaciones cutáneas: urticaria, angioedema, aparición o exacerbación de dermatitis atópica.

2. Manifestaciones digestivas:

• **Mediadas por IgE:** síndrome de alergia oral o SAO (prurito orofaríngeo, lesiones peribucales, ligero edema de labios, prurito en el oído) e hipersensibilidad gastrointestinal inmediata (vómitos, diarrea, dolor abdominal...).

• **No mediadas por IgE:** enterocolitis por proteínas, colitis hemorrágica del lactante y trastornos eosinofílicos del tracto digestivo (esofagitis, gastritis, colitis).

• **No clasificadas:** estreñimiento, cólicos del lactante.

3. Manifestaciones respiratorias: rinoconjuntivitis aguda.

4. Manifestaciones sistémicas o anafilaxia.

Diagnóstico

Sospecha por clínica compatible tras contacto o ingesta de un alimento (generalmente en los primeros 60 minutos tras la ingesta). Se deben realizar pruebas de la-

boratorio: eosinofilia, aumento de IgE total y específica frente a un alérgeno determinado (RAST, CAP) y elevación de triptasa sérica (anafilaxia), pruebas cutáneas o Prick-Test y pruebas de provocación controlada o tolerancia. Cuando hay sintomatología digestiva se puede hacer una endoscopia con toma de biopsia esofágica o gastrointestinal (manifestaciones gastrointestinales no mediadas por IgE).

Tratamiento general

Las medidas generales incluyen:

- Eliminación estricta de la dieta del alérgeno responsable.
- Tratamiento farmacológico: antihistamínicos orales, corticoides tópicos o sistémicos, adrenalina im o iv, inmunoterapia (AC anti-IgE = Omalizumab).
- Fórmulas especiales: fórmulas hidrolizadas, elementales, con proteínas de soja...
- Inducción de tolerancia o desensibilización.

Papel de los probióticos

Existen dos principios en los que se ha basado la propuesta de utilización de probióticos en la prevención y tratamiento de la alergia alimentaria:

1. La "hipótesis de la higiene" sostiene que el exceso de higiene en los países desarrollados, la introducción de vacunas, el abuso de antibióticos, el consumo de alimentos estériles o con menor carga bacteriana y la disminución del tamaño familiar, entre otros, reducen las tasas de enfermedades infecciosas y retrasan el contacto del recién nacido con los microorganismos, induciendo una menor producción de Th1 y un exceso de producción de Th2 que estimula la diferenciación de los eosinófilos y elevación de IgE, con mayor propensión a fenómenos alérgicos. Por ello, se postula que el uso de probióticos favorecería en neonato y lactante la transición de Th2 (respuesta fetal) a Th1, con la consiguiente disminución de las enfermedades alérgicas.

2. En la alergia alimentaria los antígenos de la dieta inducen una respuesta inmunoinflamatoria que daña la función de barrera intestinal; esta disfunción conduce a una absorción intraluminal anormal de los antígenos y a la generación de citocinas proinflamatorias, acompañándose la inflamación intestinal de un desbalance de la microflora intestinal. Basándose en estos aspectos se ha propuesto la utilización de probióticos (función de barrera intestinal) en el tra-

tamiento de la alergia alimentaria, con el objetivo de contrarrestar el mecanismo que inicia y perpetúa la inflamación intestinal y favorecer los mecanismos antiinflamatorios.

Evidencia científica

Basándose en estas premisas, durante los últimos años se han realizado numerosos estudios que han evaluado el papel de los probióticos en la alergia alimentaria, observándose que la administración oral de *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* podría disminuir la tasa de alergias alimentarias; específicamente se ha observado que la administración, durante el embarazo y la lactancia, de *Lactobacillus GG* solo o en combinación con *Bifidobacterium lactis* a madres con antecedentes de atopía, reduce el riesgo de dermatitis atópica y sensibilización alérgica en el niño.

En otro estudio, la administración de *Lactobacillus acidophilus* y *Bifidobacterium lactis* demostró disminuir los síntomas cutáneos y gastrointestinales inducidos por la sensibilización a la ovoalbúmina. Sin embargo, existen estudios donde no se han observado diferencias significativas entre el uso de probióticos y placebo.

También se ha sugerido que la administración preventiva o terapéutica de prebióticos (fructooligosacáridos y galactooligosacáridos) podría ser efectiva en la alergia alimentaria al estabilizar la barrera de la mucosa intestinal corrigiendo la disfunción inmunológica que está presente en estas patologías.

En la última revisión Cochrane sobre el tema (2007) concluye que no hay suficiente evidencia como para utilizar los probióticos para el tratamiento de las alergias. Las diferencias encontradas entre los distintos estudios podrían estar relacionadas con los siguientes factores:

- Especie y dosis de probiótico
- Uso simple o combinado de distintos probióticos
- Edad de administración
- Tiempo desde el comienzo de la enfermedad hasta el inicio del tratamiento
- Método de administración (solo o en asociación con la alimentación)
- Duración de la administración
- Eliminación del alimento de la dieta
- Combinación con fórmulas hidrolizadas o esenciales

Conclusiones

Los pacientes con alergia alimentaria presentan alteraciones en la permeabilidad intestinal con aumento de la absorción de macromoléculas, mostrando una respuesta inmune local, condicionada por la actividad de distintos tipos de linfocitos reguladores, con liberación de citoquinas proinflamatorias. Los probióticos podrían modular la respuesta del intestino frente a los antígenos alimentarios en su función de barrera intestinal. Por todo esto, aunque los resultados son prometedores, se cree que son necesarios más estudios que evalúen todos estos aspectos.



2.18. Fibrosis Quística

Eva Vierge Hernán, Vanesa Luengo Herrero

Definición

La fibrosis quística es una enfermedad genética, de herencia autosómica recesiva. Se produce por una mutación en el gen CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance) del cromosoma 7. Este gen codifica una proteína que constituye un canal de iones cloruro de las células epiteliales, cuya alteración produce una alteración de la homeostasis de la membrana de la célula epitelial que determina una mayor viscosidad de las secreciones del sistema exocrino, principalmente a nivel del páncreas y de los pulmones. En la actualidad se han detectado más de 1.600 mutaciones del gen, que condicionan distintos grados de afectación, siendo la más frecuente la mutación F508-delta.



La insuficiencia pancreática se observa en el 85% de los pacientes, condicionando un cuadro malabsortivo. Otros síntomas digestivos característicos son el íleo meconial (forma de presentación de la enfermedad en el 15% de los recién nacidos) o el síndrome de impactación intestinal distal. La enfermedad hepática crónica, por afectación biliar o del parénquima hepático, se presenta en el 15-30% de los pacientes. La pérdida de parénquima pancreático desemboca en la aparición de diabetes a lo largo de la evolución de la enfermedad.

Un forma clásica de debut es la deshidratación hiponatrémica hipoclorémica en época estival, debida a elevada pérdida de iones en el sudor.

Diagnóstico

Se basa en rasgos fenotípicos consistentes con fibrosis quística, antecedentes familiares de enfermedad o cribado neonatal positivo (elevación de los niveles séricos de tripsinógeno inmunorreactivo) junto con evidencia de disfunción del CFTR mediante test del sudor positivo (>60 mmol/L en dos determinaciones), potencial transepitelial nasal anormal o identificación de mutaciones causantes de enfermedad, en ambas copias del gen CFTR.

Tratamiento general

Requiere un manejo multidisciplinar. La principal causa de morbimortalidad se relaciona con la afectación pulmonar. El tratamiento de la patología pulmonar incluye broncodilatadores, antiinflamatorios (corticoides), mucolíticos (DNAasa, suero salino hipertónico), tratamiento antibiótico sistémico (macrólidos) e inhalado y fisioterapia respiratoria.

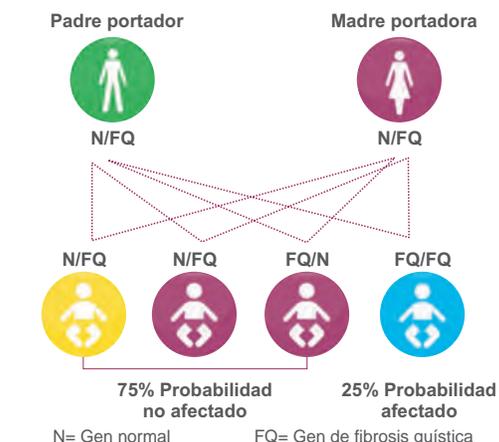
En los pacientes con insuficiencia pancreática se deben administrar suplementos de enzimas pancreáticas y de vitaminas liposolubles. Es fundamental el soporte nutricional. Se encuentran en investigación nuevas estrategias terapéuticas como el tratamiento génico.

Papel de los probióticos

Los pacientes afectados de fibrosis quística son candidatos idóneos al beneficio del tratamiento con probióticos por sus propiedades inmunomoduladoras, antiinflamatorias y por su potencial efecto contra la translocación bacteriana y la disminución de la permeabilidad intestinal. Sin embargo, por el momento, no son muchos los estudios realizados al respecto.

Evidencia científica

- **Bruzzese et al. (2004)** : estudio prospectivo controlado en 30 pacientes con fibrosis quística en el que se observa una elevada prevalencia de inflamación intestinal y mejoría de la misma tras el tratamiento con probióticos (LGG, 5x10⁹ administrados diariamente durante 4 semanas), expresada como disminución de marcadores inflamatorios como calcoproteína fecal y disminución de producción de NO.



Epidemiología

La incidencia de fibrosis quística en la raza caucásica es de 1/2.500-4.500 recién nacidos vivos. Es infrecuente en la raza negra y en la oriental, y se estima que el 5% de las personas de raza blanca son portadoras heterocigotas sanas.

Clínica

Las manifestaciones respiratorias (tos productiva, sibilancias, bronquiectasias, atelectasias) son producidas por acúmulo de secreciones en el árbol bronquial y por la existencia de una respuesta inflamatoria anormal. Durante la evolución de la enfermedad, se produce colonización respiratoria crónica por distintos microorganismos (*Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Burkholderia cepacia*). Es característico que progresivamente se produzca un deterioro de la función pulmonar.

- **Bruzzese et al. (2007)**: estudio prospectivo, aleatorizado y cruzado, en el que dos grupos de 19 pacientes con fibrosis quística recibieron tratamiento con LGG durante 6 meses, en tiempos diferentes. El estudio muestra que durante el tiempo de tratamiento con probióticos hubo una disminución de la tasa de exacerbaciones respiratorias e ingresos, junto con una mejoría de la función respiratoria y del peso.
- **Infante D et al. (2008)**: estudio realizado en 20 pacientes con fibrosis quística en los que se demostró sobrecrecimiento bacteriano. En los pacientes se administraron dos dosis de probióticos diarias (*Lactobacillus rhamnosus* LGG en cantidad de 10¹¹ UFC)

durante 4 semanas. En este estudio se observó una disminución estadísticamente significativa de la esteatorrea y azúcares en heces, así como una mejoría clínica de los pacientes.

- **Weiss et al. (2010)**: estudio prospectivo realizado en 10 pacientes con enfermedad pulmonar leve-moderada y colonización por *Pseudomonas aeruginosa*, tratados con *Lactobacillus* GG durante 6 meses. En este estudio se observó una disminución de la tasa de exacerbaciones respiratorias, sin embargo, no se objetivó mejoría en el patrón obstructivo, ni disminución en la presencia de bacterias ni neutrófilos en el esputo.

Estudio	Probiótico	Especie	Dosis	Tiempo (semanas)	Pacientes (n)	Resultado
Bruzzese et al. (2004)	LGG	<i>L. rhamnosus</i>	5x10 ⁹	4 semanas	30	Mejoría de inflamación intestinal, expresada como disminución de marcadores inflamatorios (calcoproteína fecal y NO, p<0.05).
Bruzzese et al (2007)	LGG	<i>L. rhamnosus</i>	6x10 ⁹	24 semanas	38	Disminución de la tasa de exacerbaciones respiratorias e ingresos (p<0.05). Mejoría de peso y función respiratoria (p 0.02)
Infante et al (2008)	LGG	<i>L. rhamnosus</i>	10 ¹¹	4 semanas	20	Disminución de esteatorrea y azúcares en heces (p<0.05). Mejoría clínica 81%.
Weiss et al (2010)	<i>Lactobacillus Bifidobacterium Streptococcus</i>	<i>L. acidophilus, L. bulgarius, Bifidobacterium bifidum, Streptococcus thermophilus</i>	6x10 ⁹	24 semanas	10	Disminución de la tasa de exacerbaciones respiratorias (p<0.02). No diferencia en FEV1, IMC, bacterias ni marcadores inflamatorios en esputo

Tabla 2.18.1: Ensayos clínicos realizados hasta la fecha en pacientes con fibrosis quística.

Conclusiones

El tratamiento con probióticos, además de una alternativa al tratamiento descontaminante con antibióticos, también puede mejorar la función intestinal en la fibrosis quística, tanto clínica como bioquímica. Por tanto, su administración podría ser pautada de una manera regular. Los estudios realizados ofrecen un panorama prometedor, pero hasta el momento se trata de estudios piloto, que incluyen pocos pacientes y no tienen en cuenta la multitud de factores que influyen en la patología de esta enfermedad, por lo que es necesaria mayor investigación y tomar estos datos como preliminares.

2.19. Síndrome del intestino corto

Belén Hernández Rupérez, Vanesa Luengo Herrero

Definición

El síndrome de intestino corto es consecuencia de malformaciones congénitas (intestino corto congénito, atresia intestinal, gastrosquisis) o de resección del intestino delgado secundario a patología intestinal (enterocolitis necrotizante, vólvulo, enfermedad de Hirschprung).

Epidemiología

Se estima la incidencia en un 24,5 por cada 100.000 recién nacidos vivos al año, con una mortalidad del 37%. Esta enfermedad tiene mejor pronóstico en el lactante, debido al potencial de crecimiento intestinal.

Clínica

El principal síntoma es la diarrea, que puede derivar en deshidratación y malnutrición, sobre todo con pérdida de más del 50% del intestino. El síndrome malabsortivo condiciona deficiencias nutricionales específicas según se afecte el duodeno y el yeyuno proximal (calcio, magnesio, fósforo, hierro, ácido fólico, carbohidratos, proteínas, grasas y vitaminas) o el íleon distal (ácidos biliares y vitamina B12).

Complicaciones

Las principales complicaciones que pueden aparecer son:

- Complicaciones derivadas de la nutrición parenteral: infecciones del catéter, trombosis, colestasis, cirrosis, cálculos biliares.
- Translocación bacteriana: favorecida por la alteración de motilidad intestinal, el sobrecrecimiento bacteriano y la falta de capacidad de la respuesta inmune, por pérdida del tejido linfático intestinal.

Tratamiento general

Se debe realizar una corrección de las pérdidas de líquidos y electrolitos, así como realizar un soporte nutricional con corrección de déficits, que inicialmente será por nutrición parenteral; con posterior reintroducción gradual de la nutrición enteral. Los anti-diarréicos pueden ser beneficiosos si el tránsito está aumentado.

La terapia con antibióticos está indicada en caso de que exista sospecha de sobrecrecimiento bacteriano. El trasplante intestinal constituye el último escalón terapéutico, está indicado en caso de que haya síndrome de intestino corto con escasa superficie absorptiva y que además sea refractario al resto de terapias.

Papel de los probióticos

En el síndrome de intestino corto existen pocos estudios en relación al tratamiento con probióticos, la mayoría de ellos experimentales. Asimismo también hay estudios con casos clínicos publicados en la literatura acerca de la terapia con probióticos en el síndrome de intestino corto, algunos de los cuales relacionan su administración con la aparición de bacteriemia.



Evidencia científica

Estudios en animales

• **García Urkia et al. (2008):** estudio realizado en ratones a los que se practicó una resección del 80% del intestino delgado. El grupo de animales que recibió *Bifidobacterium lactis* (menos de 100 UFC de *Bifidobacterium lactis*) experimentó una reducción de la tasa de traslocación bacteriana del 73% (observada en grupo control) en comparación con el 50% en el grupo en el que se administraron dosis altas de probiótico (7×10^9 UFC) y con el 11% en el grupo que recibió dosis bajas de probiótico.

• **Mogilner et al. (2007):** estudio realizado en ratones. El grupo que recibió probióticos presentó una menor tasa de traslocación bacteriana, a expensas de presentar un aumento de la integridad de la barrera intestinal. Este cambio en las características de la mucosa intestinal también se ha observado en el reciente estudio realizado por Tolga Muftuoglu et al. (2011).

Estudios en niños

• **Sentongo et al. (2008):** ensayo clínico controlado, doble ciego, cruzado, donde 21 niños (9 con síndrome de intestino corto y 12 como grupo control) recibieron *Lactobacillus rhamnosus* (LGG) (cápsulas con 10^{10} células) o placebo durante 4 semanas. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en cuanto a mejoría de la permeabilidad intestinal.

• **Uchida et al. (2007):** estudio experimental con 4 controles y 4 pacientes con síndrome de intestino corto que recibieron tratamiento simbiótico diario con 3g de *Bifidobacterium breve* y *Lactobacillus casei*, junto con 3 gramos de galactooligosacáridos. Cada gramo de *B. breve* y *L. casei* incluía $>10^9$ UFC. Tras 3 meses de tratamiento la microbiota fecal era abundante en *Bifidobacterium*, anaerobios facultativos, *Enterobacteriaceae* y *Lactobacillus*, con un aumento significativo de los niveles fecales de ácidos grasos de

cadena corta y prealbúmina plasmática tras el tratamiento. Asimismo, se observó una aceleración del crecimiento.

- **Kanamori et al. (2004):** estudio experimental realizado en 7 niños malnutridos con intestino corto, tratados con una terapia simbiótica a modo de probióticos y prebióticos durante un año. Los resultados demost

traron en el grupo tratado una mejoría de la microbiota bacteriana intestinal (induciendo el crecimiento de bacterias anaerobias y suprimiendo las bacterias patógenas) y un aumento de los ácidos grasos de cadena corta en heces (27,8 en el grupo control versus 65,09 $\mu\text{mol/g}$ en el grupo tratado). Todos los pacientes excepto uno aceleraron la ganancia ponderal y 5 de ellos aumentaron el nivel de proteínas séricas.

Conclusiones

Se necesitan estudios con muestras poblacionales con un tamaño adecuado para extraer conclusiones significativas. No obstante los probióticos podrían ser utilizados en la práctica clínica a corto-medio plazo, una vez se realicen ensayos clínicos controlados en niños.

2.20. Caries dental

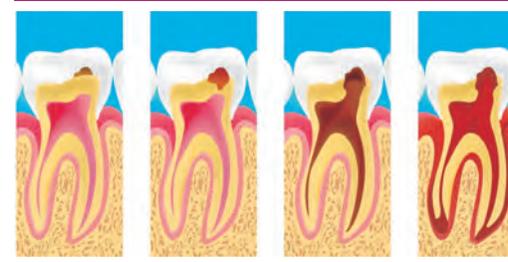
Ana Belén Martínez López, Vanesa Luengo Herrero

Definición

La caries dental es una infección bacteriana caracterizada por la destrucción de los tejidos calcificados del diente debido a la acción de los microorganismos que integran la placa dental. Entre ellos se ha implicado *Streptococcus mutans* como el principal microorganismo responsable. Suele ser progresiva por lo que si la lesión no se trata aumentará su tamaño y progresará hacia la pulpa dentaria ocasionando finalmente necrosis y pérdida de la vitalidad de la pieza dental.

Epidemiología

La incidencia de la caries dental ha disminuido en los últimos años en países desarrollados, aun así es la enfermedad bucal de mayor prevalencia.



Clínica

Inicialmente no produce dolor (fase de afectación del esmalte). Si la lesión avanza y llega al tejido interior del diente aparece dolor. Si progresa y se afectan también los tejidos blandos aparece el flemón.

Diagnóstico

En una primera fase la caries se manifiesta como un cambio de color en el esmalte. Al progresar aparece pérdida de sustancia que da un aspecto de mancha gris. Finalmente la lesión se rompe y se hace fácilmente detectable.

Tratamiento general

El mejor tratamiento es la prevención. Se deben realizar campañas en los centros educativos así como aprovechar las revisiones periódicas del niño sano para informar a los padres y promover una adecuada higiene dental así como determinados hábitos dietéticos. Como agente preventivo también se utiliza el flúor, bien de forma tópica (dentífricos o enjuagues) o de forma sistémica (ingesta de alimentos con niveles naturales de flúor, agua fluorada o suplemento sistémico de flúor). Con este fin se emplean también selladores de fisuras. Una vez aparece la caries el tratamiento es odontológico, con el control de la infección (empaste de la pieza dental afecta o extracción), la remineralización de los tejidos y el tratamiento de las complicaciones. El tratamiento médico del dolor y de la infección varía según la gravedad de la caries y el estado basal del paciente.

Papel de los probióticos

Se ha sugerido que ciertos probióticos (*L. rhamnosus* GG) podría inhibir la adherencia de *Streptococcus mutans*. Por otra parte, se cree que compete con los microorganismos cariogénicos disminuyendo el riesgo de caries.

- **Näse (2001):** estudio en el que se incluyeron 594 niños entre 1 y 6 años, se estudió la relación entre el consumo de leche suplementada con *L. rhamnosus* y la aparición de caries. Observaron una disminución en el número de caries con un menor contenido de *S. mutans* en el grupo suplementado con *L. rhamnosus*, sobre todo en niños entre 3 y 4 años de edad.



L. rhamnosus GG

Streptococcus mutans

- **Twetman et al. (2008)**: estudio similar al anterior, pero en el cual no encontraron diferencias con el grupo control.
- **Varios estudios** también han concluido que el consumo regular de yogurt, leche o queso que contenga probióticos permite disminuir el número de estreptococos cariogénicos en saliva y reducir la placa dental. Entre estos estudios, Nikawa y colaboradores comentan que el consumo de yogurt con *Lactobacillus reuteri* durante 2 semanas reduce la concentración de *S. mutans* en saliva en torno a un 80%.



Conclusiones

En el momento actual no existen estudios concluyentes que puedan definir el papel de los probióticos en la caries dental.

Bibliografía capítulo 2

Bibliografía capítulo 2

Bibliografía -2.1

ESPGHAN Committee on Nutrition: Braegger C, Chmielewska A, Decsi T, Kolacek S, Mihatsch W, Moreno L, Piesicik M. Supplementation of Infant Formula With Probiotics and/or Prebiotics: A Systematic Review and Comment by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *JPGN* 2011;52: 238–250.

Juárez M. Lácteos Funcionales. *Nutr Rev* 2007;5:469-89.

Rivero Urgell M, Santamaría Orleans A, Rodríguez-Palmero M. La importancia de los ingredientes funcionales en las leches y cereales infantiles. *Nutr. Hosp.* 2005; 20:135-46.

Sanz Y, Dalmau J. Los probióticos en el marco de la nueva normativa europea que regula los alimentos funcionales. *Acta Peditr Esp.* 2008;66:27-33.

Bibliografía -2.2

Allen SJ, Martínez EG, Gregorio GV, et al. Probiotics for treating acute infectious diarrhea. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 11 Art No.:CD003048.DOI:10.1002/14651858.CD003048.pub.3.

Canani, RB, Cirillo, P, Terrin, G, Cesarano, L, Spagnuolo, MI, De Vincenzo, A, et al. Probiotics for treatment of acute diarrhoea in children: randomised clinical trial of five different preparations. *BMJ* 2007; 335:40.

De Vrese, M, Marteau, PR. Probiotics and prebiotics: effects on diarrhoea. *J Nutr* 2007;137:803S-11S.

Guandalini, S. Probiotics for children with diarrhoea: an update. *J Clin Gastroenterol* 2008; 42 Suppl 2:S53-7.

Guarino A, Albano F, Ashkenazi S, et al. European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition/European Society for Paediatric Infectious Diseases Guidelines for the Management of Acute Gastroenteritis in Children in Europe. *J Peditr Gastroentol Nutr* 2008; 46(suppl 2):s81-s122.

Guarino A, Lo Vecchio A, Canani Rb. Probiotics as prevention and treatment for diarrhoea. *Curr Opin Gastroentrol* 2009; 25:18-23.

Huang JS, Bousvaros A, Lee JW et al. Efficacy of probiotics use in acute diarrhea in children: a meta-analysis. *Dig Dis Sci* 2002; 47:2625-34.

King CK, Glass R, Bresee JS et al. Managing Acute Gastroenteritis among Children Oral Rehydration, Maintenance, and Nutritional Therapy. *MMWR Recomm Rep* 2003; 52(RR-16):1-16.

Kligler, B, Cohrssen, A. Probiotics. *Am Fam Physician* 2008;78:1073-8.

Kligler, B, Hanaway, P, Cohrssen, A. Probiotics in children. *Pediatr Clin North Am* 2007; 54:949-67; xi.

Misra, S, Sabui, TK, Pal, NK. A randomized controlled trial to evaluate the efficacy of *Lactobacillus GG* in infantile diarrhoea. *J Peditr* 2009; 155:129-32.

Ruemmele, FM, Bier, D, Marteau, P, Rechkemmer, G, Bourdet-Sicard, R, Walker, WA, et al. Clinical evidence for immunomodulatory effects of probiotic bacteria. *J Peditr Gastroentol Nutr* 2009; 48:126-41.

Szajewska, H, Skorka, A, Dylag, M. Meta-analysis: *Saccharomyces boulardii* for treating acute diarrhoea in children. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25:257-64.

Szajewska, H, Skorka, A, Ruszczynski, M, Gieruszczak-Bialek, D. Meta-analysis: *Lactobacillus GG* for treating acute diarrhoea in children. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25:871-81.

Thomas DW, Greer FR, Committee on Nutrition. Probiotics and Prebiotics in Pediatrics. *Pediatrics* 2010;126:1217; 126:1217-71.

Van Niel CW, Freudtner C, Garrison MM et al. *Lactobacillus* Therapy for Acute Infectious Diarrhea in Children: A Meta-analysis. *Pediatrics* 2002; 109:678-87.

Bibliografía -2.3

Fang SB, Lee HC, Hu JJ, Hou SY, Liu HL, Fang HW. Dose-dependent effect of *Lactobacillus rhamnosus* on quantitative reduction of faecal rotavirus shedding in children. *J Trop Peditr.* 2009;55:297-301.

Grandy G, Medina M, Soria R, Terán CG, Araya M. Probiotics in the treatment of acute rotavirus diarrhoea. A randomized, double-blind, controlled trial using two different probiotic preparations in Bolivian children. *BMC Infectious Diseases* 2010; 10:253.

Guandalini S. Probiotics for Children With diarrhea. An Update. *J Clin Gastroenterol* 2008;42:53–7.

Guarino A, Lo Vecchio A, Canani RB. Probiotics as prevention and treatment for diarrhoea. *Curr Opin Gastroenterol.* 2009;25:18-23.

Rosenfeldt V, Michaelsen KF, Jakobsen M, Larsen CN, Møller PL, Tvede M, et al. Effect of probiotic *Lactobacillus* strains on acute diarrhoea in a cohort of no hospitalized children attending day-care centers. *Pediatr Infect Dis J.* 2002; 21:417-9.

Szajewska H, Kotowska M, Mrukowicz JZ, Armańska M, Mikołajczyk W. Efficacy of *Lactobacillus GG* in prevention of nosocomial diarrhoea in infants. *J Peditr.* 2001;138:361-5.

Szajewska H, Mrukowicz JZ. Probiotics in the Treatment and Prevention of Acute Infectious Diarrhea in Infants and Children: A Systematic Review of Published Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trials. *J Peditr Gastroenterol Nutr*, 2001; 33:2.

Szyman Ski H, Pejcz J, Jawien M, Chmielarczyk A, Strus M, Heczko PB. Treatment of acute infectious diarrhoea in infants and children with a mixture of three *Lactobacillus rhamnosus* strains- a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 23:247–53.

Bibliografía -2.4

Alam S, Mushtaq M; Antibiotic-associated diarrhea in children. *Indian Pediatr*. 2009; 46:491-6. Review.
Hickson M; Probiotics in the prevention antibiotic-associated diarrhoea and *Clostridium difficile*. *Therap Adv Gastroenterol*. 2011; 4:185-97.
Johnston BC, Supina AL, Ospina M, Vohra S. Probióticos para la prevención de la diarrea asociada con antibióticos en niños. *Revisión Cochrane* 2008.
Novak J, Katz JA; Probiotics and prebiotics for gastrointestinal infections. *Curr Infect Dis Rep*. 2006; 8:103-9.
Szajewska H, Ruszczynski M, Radzikowski A; Probiotics in the prevention of antibiotic-associated diarrhea in children: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Pediatr*. 2006;149:367; 149:367-72.
Thomas DW, Greer FR. Probiotics and Prebiotics in Pediatrics. *Pediatrics* 2010; 126:1217-31.

Bibliografía -2.5

Avadhani A, Miley H. Probiotics for prevention of antibiotic-associated diarrhoea and *Clostridium difficile*-associated disease in hospitalized adults-a meta-analysis. *J Am Acad Nurse Pract*. 2011; 23:269-74.
Im E, Pothoulakis C. Recent advances in *Saccharomyces boulardii* research. *Gastroenterol Clin Biol*. 2010; 34:S62-70.
Kachrimanidou M, Malisiovas N. *Clostridium difficile* infection: a comprehensive review. *Crit Rev Microbiol*. 2011; 37:178-87.
Lynne V McFarland. Systematic review and meta-analysis of *Saccharomyces boulardii* in adult patients. *World J Gastroenterol*. 2010; 16:2202–22.
McFarland LV. Meta-analysis of probiotics for the prevention of antibiotic associated diarrhoea and the treatment of *Clostridium difficile* disease. *Am J Gastroenterol*. 2006; 101:812-22.
Surawicz CHM. The Search for a better treatment for recurrent *Clostridium difficile* disease: Use of high-dose vancomycin combined with *Saccharomyces boulardii*. *Clinical Infectious Diseases*, 2000; 31: 1012-1017.
Wult M. et al. Activity of 3 desinfectants and acidified nitrite against *Clostridium difficile* spores. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 2003; 24: 765-768.

Bibliografía -2.6

Galicia I, Abad Santos F, Gisbert, JP. Eficacia de la levadura *Saccharomyces boulardii* como probiótico en el tratamiento de las enfermedades digestivas. *Actualidad en farmacología y terapéutica* 2010; 8(3):165-76.
Heyman MB. Lactose Intolerance in Infants, Children and Adolescents. *Pediatrics* 2006;2006; 118:1279-86.
Levri KM. et al. Do probiotics reduce adult lactose intolerance? A systematic review. *The Journal of Family Practice*, 2005; 54: 613-620.
Montalto M. Management and treatment of lactose malabsorption. *World J Gastroenterol* 2006; 12:187-91.
Sahi T. Genetics and epidemiology of adult-type hypolactasia. *Scand J Gastroenterol* 1994; 29:7–20.
Sánchez Ruiz F, García Menor E y Rodríguez Reynoso MF. Intolerancia a hidratos de carbono. En: *Tratamiento en gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica*, SEGHP 2008; 181-8.
Vesa TH, Marteau P and Korpela R. Lactose intolerante. *J Am Coll Nutr* 2000; 19:165-75.
<http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/doc/1763.pdf>

Bibliografía -2.7

Bortoli N, Leonardi G. *Helicobacter pylori* eradication: A randomized prospective study of triple therapy versus triple therapy plus lactoferrin and probiotics. *Am J Gastroenterol* 2007; 102:951-6.
Gotteland M. et al. Effect of regular ingestion of *Saccharomyces boulardii* plus inulin or *Lactobacillus acidophilus* LAB in children colonized by *Helicobacter pylori*. *Acta Paediatrica*, 2005; 94: 1-6.
Hurdic V. et al. A randomized, open trial evaluating the effect of *Saccharomyces boulardii* on the eradication rate of *Helicobacter pylori* infection in children. *Acta Paediatr*. 2009 Jan; 98(1):127-31.
Lesbros-Pantoflickova D, Corthesy-Theulaz I, Blum AL. *Helicobacter pylori* and probiotics. *J. Nutr*. 2007; 137:S812–8.
Lionetti E. et al. *Lactobacillus reuteri* therapy to reduce side-effects during anti-*Helicobacter pylori* treatment in children: a randomized placebo controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther*, 2006 Nov 15; 24 (10): 1461-1468.

Sykora J. Effects of a specially designed fermented milk product containing probiotic *Lactobacillus casei* DN-114 001 and the eradication of *H. pylori* in children. A prospective randomized double-blind study. *J Clin Gastroenterol* 2005;39:692; 39:692–8.

Szajewska H., Albrecht P., Topczewska-Cabane A. Randomized, double-blind, Placebo-controlled trial: effect of *Lactobacillus GG* supplementation on *Helicobacter pylori* eradication rates and side effects during treatment in children. *JPGN* 2008; 48:431-6.

Szajewska H, Horvath A, Pivowarzyk A. Meta-analysis: the effect of *Saccharomyces boulardii* supplementation on *Helicobacter pylori* eradication rates and t side effects during treatment. *Alim Pharm Ther* 2010; 32:1069-79.

Tong JL, Ran ZH, Shen J, Zhang CX, Xiao SD. Meta-analysis: the effect of supplementation with probiotics on eradication rates and adverse events during *Helicobacter pylori* eradication therapy. *Alim Pharm Ther* 2007; 25:155-68.

Bibliografía -2.8

Banaszkiewicz A, Szajewska H. Ineffectiveness of *Lactobacillus GG* as an adjunct to lactulose for the treatment of constipation in children: a double-blind, placebo-controlled randomized trial. *J Pediatr* 2005; 146:364-69.

Bekkali N, Bongers M, Van den Berg M, et al. The role of a probiotics mixture in the treatment of childhood constipation: a pilot study. *Nutrition Journal* 2007; 6:17.

Bu LN, Chang MH, Ni YH, Chen HL, Cheng CC. *Lactobacillus casei rhamnosus Lcr35* in children with chronic constipation. *Pediatr Int* 2007; 49:485-90.

Moore N, Chao C, Yang L, et al. Effects of fructo-oligosaccharide-supplemented cereal: a double blind placebo controlled multinational study. *Br J Nutr* 2003; 90:581–7.

Tabbers MM, Chmielewska A, Roseboom MG, et al. Effect of the consumption of a fermented dairy product containing *Bifidobacterium lactis* DN-173 010 on constipation in childhood: a multicentre randomized controlled trial (NTRTC: 1571). *BMC Pediatrics* 2009; 9:22.

Tabbers MM, de Milliano I, Roseboom MG, Benninga MA. Is *Bifidobacterium breve* effective in the treatment of childhood constipation? Results from a pilot study. *Nutrition Journal* 2011; 10:19.

Zoppi G, Cinquetti M, Luciano A, et al. The intestinal ecosystem in chronic functional constipation. *Acta Paediatr*. 1998; 87:836-41.

Bibliografía -2.9

AlFaleh K, Anabrees J, Bassler D, Al-Kharfi T. Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants (review). *The Cochrane Collaboration. The Cochrane Library*, 2011, número 3.

Beattie LM, Hansen R, Barclay AR. Probiotics for preterm infants: confounding features warrant caution. *Pediatrics*. 2010;126: e742-3. Letters to the Editor.

Bin-Nun A. et al. Oral probiotics prevent necrotizing enterocolitis in very low birth weight neonates. *J Pediatr*. 2005 Aug; 147 (2):192-6.

Costalos C. et al. Eteral feeding of premature infants with *Saccharomyces boulardii*. *Early Human Development* 2003; 74: 89-96.

Dani C. et al. Probiotics feeding in prevention of urinary tract infection, bacterial sepsis and necrotizing enterocolitis in preterm infants. prospective double-blind study. *Biol Neonate*. 2002 Aug; 82(2):103-8.

Deshpande G, Rao S, Patole S, Bulsara M. Updated meta-analysis of probiotics for preventing necrotizing enterocolitis in preterm neonates. *Pediatrics*, 2010; 125:921-30.

Frost BL, Caplan MS. Probiotics and prevention of neonatal necrotizing enterocolitis. *Current Opinion in Pediatrics* 2011; 23:151-5.

Galicia I, Abad F, Gisbert JP. Eficacia de la levadura *Saccharomyces boulardii* como probiótico en el tratamiento de las enfermedades digestivas. *Actualidad Farmacológica Terapéutica* 2010; 8: 165-76.

Garland SM, Jacobs SE, Tobin JM, Opie GF, Donath S; ProPrems study group. A cautionary note on instituting probiotics into routine clinical care for premature infants. *Pediatrics*. 2010; 126:e741-2. Letters to the Editor.

Kitajima H. et al. Early administration of *Bifidobacterium breve* to preterm infants: randomized controlled trial. *Archives of Disease in Childhood*, 1997; 76: F101-F107.

Li Y. et al. Effects of *bifidobacterium breve* supplementation on intestinal flora of low birth weight infants. *Pediatr Int*. 2004 Oct; 46(5):509-15.

Lin HC. et al. Oral probiotics reduce the incidence and severity of necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. *Pediatrics*. 2005 Jan; 115(1):1-4.

Lin HC. et al. Oral probiotics prevent necrotizing enterocolitis in very low birth weight preterm infants: a multicenter, randomized, controlled trial. *Pediatrics*. 2008 Oct;122(4):693-700.

Lynne V McFarland. Systematic review and meta-analysis *Saccharomyces boulardii* in adult patients. *World J Gastroenterol* 2010;16: 16:2202-22.

Manzoni P. et al. Oral supplementation with *Lactobacillus casei* subspecies *rhamnosus* prevents enteric colonization by *Candida* species in preterm neonates: a randomized study. *Clin Infect Dis*. 2006 Jun 15; 42(12):1735-42. Epub 2006 May 4.

Manzoni P. et al. Bovine lactoferrin supplementation for prevention of late-onset sepsis in very low-birth-weight neonates: a randomized trial. *JAMA*, 2009 Oct 7; 302 (13): 1421-1428.

Millar MR. et al. Enteral feeding of premature infants with *Lactobacillus GG*. *Arch Dis Child*. 1993 Nov; 69(5 Spec No):483-7.

Mohan R. et al. Effects of *Bifidobacterium lactis* Bb12 supplementation on intestinal microbiota of preterm infants: a double-blind, placebo-controlled, randomized study. *J Clin Microbiol*. 2006 Nov; 44(11):4025-31. Epub 2006 Sep 13.

Reuman PD. et al. Lack of effect of *Lactobacillus* on gastrointestinal bacterial colonization in premature infants. *Pediatr Infect Dis*. 1986 Nov-Dec;5(6):663-8.

Rougé C. et al. Oral supplementation with probiotics in very-low-birth-weight preterm infants: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Clin Nutr*, 2009 Jun; 89 (6): 1828-1835.

Samanta M. et al. Prophylactic probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in very low birth weight newborns. *J Trop Pediatr*. 2009 Apr; 55(2):128-31. Epub 2008 Oct 8.

Sari FN. et al. Oral probiotics: *Lactobacillus sporogenes* for prevention of necrotizing enterocolitis in very low-birth weight infants: a randomized, controlled trial. *Eur J Clin Nutr*. 2011 Apr; 65(4):434-9. Epub 2011 Jan 19.

Stratiki Z. et al. The effect of a bifidobacter supplemented bovine milk on intestinal permeability of preterm infants. *Early Hum Dev*. 2007 Sep; 83(9):575-9. Epub 2007 Jan 16.

Bibliografia -2.10

Bibiloni R. et al. VSL-3 probiotic mixture induces remission in patients with active ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol*, 2005; 100 (7): 1539-1546.

Bousvaros A. et al. A randomized, double-blind trial of *Lactobacillus GG* versus placebo in addition to standard maintenance therapy for children with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2005 Sep; 11(9):833-9.

Fujimori S. et al. High dose probiotic and prebiotic cotherapy for remission induction of active Crohn's disease. *J Gastroenterol Hepatol*. 2007 Aug; 22(8):1199-204.

Furrie E. et al. Synbiotic therapy (*Bifidobacterium longum*/Synergy 1) initiates resolution of inflammation in patients with active ulcerative colitis: a randomised controlled pilot trial. *Gut*. 2005 Feb; 54(2):242-9.

Gionchetti P, Rizzello F, Helwig U, et al. Prophylaxis of pouchitis onset with probiotic therapy: a double blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology*. 2003; 124:1202-9.

Gionchetti P. et al. Oral bacteriotherapy as maintenance treatment in patients with chronic pouchitis: a double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology*, 2000; 119(2):305-309.

Gosselink MP. et al. Delay of the first onset of pouchitis by oral intake of the probiotic strain *Lactobacillus rhamnosus GG*. *Dis Colon Rectum*. 2004 Jun; 47(6):876-84. Epub 2004 Apr 19.

Guslandi M, Mezzi G, Sorghi M, et al. *Saccharomyces boulardii* in maintenance treatment of Crohn's Disease. *Dig Dis Sci*. 2000; 45:1462-4.

Guslandi M. A pilot trial of *Saccharomyces boulardii* in ulcerative colitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2003 Jun; 15(6):697-8.

Isaacs K, Herfarth H. Role of Probiotic Therapy in IBD. *Inflamm Bowel Dis* 2008; 14:1597-605.

Ishikawa H. et al. Randomized controlled trial of the effect of bifidobacteria-fermented milk on ulcerative colitis. *J Am Coll Nutr*. 2003 Feb; 22(1):56-63.

Jonkers D, Stockbrügger R. Probiotics and inflammatory bowel disease. *J R Soc Med* 2003; 96:167-71.

Kato K. et al. Randomized placebo-controlled trial assessing the effect of bifidobacteria-fermented milk on active ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004 Nov 15; 20(10):1133-41.

Kruis W, Fric P, Pokrotnieks J, et al. Maintaining remission of ulcerative colitis with the probiotic *Escherichia coli* Nissle 1917 is as effective as with standard mesalazine. *Gut*. 2004; 53:1617-23.

Kruis W. et al. Double-blind comparison of an oral *Escherichia coli* preparation and mesalazine in maintaining remission of ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 1997 Oct; 11; 11(5):853-8.

Kuisma J. et al. Effect of *Lactobacillus rhamnosus GG* on ileal pouch inflammation and microbial flora. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003 Feb 15; 17; 17(4):509-15.

Laake KO. et al. Outcome of four weeks' intervention with probiotics on symptoms and endoscopic appearance after surgical reconstruction with a J-configured ileal-pouch-anal-anastomosis in ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol*. 2005 Jan; 40; 40(1):43-51.

Malchow HA. Crohn's disease and *Escherichia coli*. A new approach in therapy to maintain remission of colonic Crohn's disease?. *J Clin Gastroenterol*. 1997 Dec; 25; 25(4):653-8.

Mallon et al. Probiotics for induction of remission in ulcerative colitis (review). *Cochrane Database Syst Rev*. 2007, (17)4: CD005573.

Mimura T. et al. Once daily high dose probiotic therapy for maintaining remission in recurrent or refractory pouchitis. *Gut* 2004;53:108; 53:108-14.

Rembacken BJ. et al. Non-pathogenic *Escherichia coli* versus mesalazine for the treatment of ulcerative colitis: a randomised trial. *Lancet*. 1999 Aug 21; 354; 354(9179):635-9.

Shen B. et al. Maintenance therapy with a probiotic in antibiotic-dependent pouchitis: experience in clinical practice. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005 Oct 15; 22; 22(8):721-8.

Schultz M. et al. *Lactobacillus GG* in inducing and maintaining remission of Crohn's disease. *BMC Gastroenterol*. 2004 Mar 15; 4; 5; 4:5.

Suzuki A. et al. Bifidogenic growth stimulator for the treatment of active ulcerative colitis: a pilot study. *Nutrition*. 2006 Jan; 22; 22(1):76-81. Epub 2005 Oct 12.

Tursi A. et al. Low-dose balsalazide plus a high-potency probiotic preparation is more effective than balsalazide alone or mesalazine in the treatment of acute mild-to-moderate ulcerative colitis. *Med Sci Monit*. 2004 Nov; 10; 10(11):PI126-31. Epub 2004 Oct 26.

Verna CE, Lucak S. Use of probiotics in GI disorders: What to recommend? *Therapeutic Advances in Gastroenterology* 2010; 3:307; 3:307-19.

Zigra et al. Probiotics and remission of ulcerative colitis: a systematic review. *Neth J Med* 2007; 65:411; 65:411-8.

Zocco MA. et al. Efficacy of *Lactobacillus GG* in maintaining remission of ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006 Jun 1; 23; 23(11):1567-74.

Bibliografia -2.11

Kunze WA, Mao YK, Wang B, et al. *Lactobacillus reuteri* enhances excitability of colonic AH neurons by inhibiting calcium dependent potassium channel opening. *J Cell Mol Med*. 2009; 13: 2261-70.

Lucassen PL, Assendelft WJ, van Eijk JT, Gubbels JW, Douwes AC, van Geldrop WJ. Systematic review of the occurrence of infantile colic in the community. *Arch Dis Child* 2001; 84:398-403.

Savino F, Cordisco L. *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 in Infantile Colic: A Randomized, Double-Blind Placebo-Controlled Trial. *Pediatrics* 2010; 126; e 526; originally published online August 16, 2010.

Savino F, Pelle E, Palumeri E, Oggero R, Miniello R. *Lactobacillus reuteri* (American type culture collection strain 55 730) versus simethicone in the treatment of infantile colic: a prospective randomized study. *Pediatrics* 2007; 119.

Savino F, Tarasco V. New treatments for infant colic. *Current Opinion in Pediatrics* 2010; 22:791-7.

Savino F. Antagonistic effect of *Lactobacillus* strains against gas-producing coliforms isolated from colicky infants. *BMC Microbiol* 2011; 11:157.

Wang B, Mao YK, Diorio C, et al. *Lactobacillus reuteri* ingestion and IK (Ca) channel block have similar effects on rat colon motility and myenteric neurones. *Neurogastroenterology Motil*. 2010; 22: 98-107, e33.

Bibliografia -2.12

Ardusso L, De Gennaro M, Eiguchi K, Rubeglio E, de Paula J, Perdigon G. Task Force in Probiotics: Evidence review and clinical applications. *Arch Alergia Inm Clin* 2010; 41:45-53.

Galpin L, Manary M, Fleming K, Ching-Nan O, Ashorn P, Shulman R. Effect of *Lactobacillus GG* on intestinal integrity in Malawian children at risk of tropical enteropathy. *Am J Clin Nutr* 2005; 82:1040-5.

Quigley EMM, Quera R. Small intestinal bacteria overgrowth: roles of antibiotics, prebiotics and probiotics. *Gastroenterology* 2006; 130:S78-90.

Vanderhoof JA, Sheng M, Wei C. Probiotics and Intestinal Inflammatory. *Dis Inf Child* 2000; 30:34-8.

Bibliografia -2.13

Bárbara G, Stanghellini V, Cremon C, De Giorgio R, Garagano L, et al. Probiotics and irritable bowel syndrome: rationale and clinical evidence in their use. *J Clin Gastroenterol*. 2008; 42 (Suppl 3 Pt 2):S214-7.

Bausserman M, Michail S. The use of *Lactobacillus GG* in irritable bowel syndrome in children: a double-blind randomized control trial. *J Pediatric* 2005; 147:197-201.

Franca R. A Randomized Controlled Trial of *Lactobacillus GG* in children with functional abdominal pain. *J Pediatr*. 2011; 159:165-6.

Gawrońska A, Dziechciarz P, Horvath A, Szajewska H. A randomized double-blind placebo-controlled trial of *Lactobacillus GG* for abdominal pain disorders in children. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007; 25:177-84.

Nikfar S, Rahimi R, Derakhshani S, Abdollahi M. Efficacy of probiotics in irritable bowel syndrome: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Dis Colon Rectum*. 2009; 52:1805.

Bibliografía -2.14

Di Cagno R et al. Duodenal and faecal microbiota of celiac children: molecular, phenotype and metabolome characterization. *BMC Microbiology* 2011; 11:219 doi:10.1186/1471-2180-11-219.

Di Cagno R, De Angelis M, Auricchio S, Greco L, Clarke C, De Vincenzi M et al. Sourdough Bread Made from Wheat and Nontoxic Flours and Started with Selected Lactobacilli Is Tolerated in Celiac Sprue Patients *Appl Environ Microbiol* 2004; 70: 1088-96.

Gobbetti M, Rizzello CG, Di Cagno R, De Angelis M. Sourdough lactobacilli and celiac disease. *Food Microbiology* 2007; 24: 187-96.

Lindfords, T. Blomqvist, K. Juuti-Uusitalo K, Stenman S, Venäläinen J, Mäki M, Kaukinen K. Live probiotic *Bifidobacterium lactis* bacteria inhibit the toxic effects induced by wheat gliadin in epithelial cell culture. *Clin Exp Immunol* 2008;152: 552-8.

Rizzello C, De Angelis M, Di Cagno R et al. Highly efficient gluten degradation by lactobacilli and fungal proteases during food processing: new perspectives for celiac disease. *Appl Environ Microbiol* 2007; 73:4499-507.

Sanchez E, Donat E, Ribes-Konicks C, Calabuig M, Sanz Y. Intestinal *Bacteroides* species associated with coeliac disease. *J Clin Pathol* 2010; 63:1105-11.

Bibliografía -2.15

Backhed F, Manchester JK, Semenkovich CF, Gordon JI. Mechanisms underlying the resistance to diet-induced obesity in germ-free mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2007; 104:979-84.

Backhed F, Ding H, Wang T, Hooper LV, Koh GY, Nagy A, et al. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2004;101:101:15718-23.

Backhed F, Ley RE, Sonnenburg JL, Peterson DA, Gordon JI. Host-bacterial mutualism in the human intestine. *Science* 2005; 307:1915-20.

Cani PD, Delzenne NM. The gut microbiome as a therapeutic target. *Pharmacology and therapeutics*, 2011; 130:202-12.

Cani PD, Lecourt E, Dewulf EM, Sohet FM, Pachikian BD, Naslain D, et al. Gut microbiota fermentation of prebiotics increases satiety and incretin gut peptide production with consequences for appetite sensation and glucose response after a meal. *Am J Clin Nutr* 2009; 90:1236-43.

Collado MC. et al. Distinct composition of gut microbiota during pregnancy in overweight and normal-weight women. *Am J Clin Nutr*. 2008 Oct; 88(4):894-9.

Delzenne NM, Neyrinck AM, Backhed F, Cani PD. Targeting gut microbiota in obesity: effects of prebiotics and probiotics. *Nat Rev Endocrinol*. 2011. Doi: 10.1038.

Kalliomaki M, Collado MC, Salminen S, Isolauri E. Early differences in fecal microbiota composition in children may predict overweight. *Am J Clin Nutr* 2008; 87:534-8.

Ley RE, Backhed F, Turnbaugh P, Lozupone CA, Knight RD, Gordon JI. Obesity alters gut microbial ecology. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2005;102:11070-11075.

Ley RE, Turnbaugh PJ, Klein S, Gordon JI. Microbial ecology: Human gut microbes associated with obesity. *Nature* 2006; 444: 1022-3.

Ley RE. Obesity and the human microbiome. *Curr. Opin. Gastroenterol* 2010; 26:5-11.

Luoto R, Kalliomaki M, Laitinen K, Isolauri E. The impact of perinatal probiotic intervention on the development of overweight and obesity: follow-up study from birth to 10 years. *Internat J Obesity*, 2010;; 34:1531-7.

Ngoc PL, et al. Gut microbiota, probiotics, and vitamin D: Interrelated exposures in unencing allergy, asthma, and obesity? *J. Allergy Clin Immunol*. 2011; 127:1087-94.

Piche T, Des Varannes SB, Sacher-Huvelin S, Holst JJ, Cuber JC, Galmiche JP. Colonic fermentation influences lower esophageal sphincter function in gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 2003; 124:894-902.

Vael C, Desager K. The importance of the development of the intestinal microbiota in infancy. *Curr Opin Pediatr* 2009; 21:794-800.

Zhang H, et al. Human gut microbiota in obesity and after gastric bypass. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2009; 106:2365-70.

Bibliografía -2.16

Cano P, Agüero G, Perdigon G. Adjuvant effects of *Lactobacillus casei* added to a renutrition diet in a malnourished mouse model. *Biocell* 2002; 26:35-48.

Dock D, Aguilar-Nascimento JE, Latorraca MQ. Probiotics enhance the recovery of gut atrophy in experimental malnutrition. *Biocell* 2004; 28:143-50.

Kaur A. A pilot study on the effects of curd (dahi) & leaf protein concentrate in children with protein energy malnutrition (PEM). *Indian J Med Res* 2007; 199-203.

Kerac M. Probiotics and prebiotics for severe acute malnutrition (PRONUT study): a double-blind efficacy randomised controlled trial in Malawi. *Lancet* 2009; 374:136-44.

Maldonado C, Novotny I, Moreno A, Carruega E, Weill R, Perdigon G. Impact of a probiotic fermented milk in the gut ecosystem and in the systemic immunity using a non-severe protein-energy-malnutrition model in mice. *BMC Gastroenterology* 2011; 11:64.

Solis B, Samartin S, Gomez S, Nova E, Marcos A. Probiotics as a help in children suffering from malnutrition and diarrhoea, and cols. *European J Clin Nutr* 2002;56,Suppl 3:S57-S59.

Bibliografía -2.17

Isolauri E, Salminen S; Probiotics: Use in Allergic Disorders: A Nutrition, Allergy, Mucosal Immunology and Intestinal Microbiota (NAMI) Research Group Report. *J Clin Gastroenterol* 2008; 42:S91-S96.

Ozdemir O. Various effects of different probiotic strains in allergic disorders: an update from laboratory and clinical data. *Clin Experim Immunol* 2010; 160:295-304.

Osborn DA, Sinn JKH. Probiotics in infants for prevention of allergic disease and food hypersensitivity. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 4. Art. No.: CD006475.

Bibliografía -2.18

Bruzzese E, Raia V, Spagnuolo MI, Volpicelli M, De Marco G, Maiuri L, Guarino A. Intestinal inflammation is a frequent feature of cystic fibrosis and is reduced by probiotic administration. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20:813-9.

Bruzzese E, Raia V, Spagnuolo MI, Volpicelli M, De Marco G, Maiuri L, Guarino A. Effect of *Lactobacillus GG* supplementation on pulmonary exacerbations in patients with cystic fibrosis: a pilot study. *Clin Nutr*. 2007;26:322; 26:322-8.

Doron S, Gorbach SL. Probiotics: their role in the treatment and prevention of disease. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2006;4:261; 4:261-75.

Infante D, Redecillas S, Torrent A, Segarra O, Maldonado M, Gartner L et al. Optimización de la función intestinal en pacientes con fibrosis quística mediante la administración de probióticos. *An Pediatr (Barc)*. 2008;69:501; 69:501-5.

Weiss B, Bujanover Y, Yahav Y, Vilozni D, Fireman E, Efrati O. et al. Probiotic supplementation affects pulmonary exacerbations in patients with cystic fibrosis: a pilot study. *Pediatr Pulmonol*. 2010; 45:536-40.

Bibliografía -2.19

De Groote MA, Frank DN, Dowell E, Glode MP, Pace NR. *Lactobacillus Rhamnosus GG* bacteriemia associated with probiotic use in a child with short gut syndrome. *Pediatr Infect Dis J* 2005;; 24:278-80.

García-Urkia N, Aldazabal P, Asensio AB, García-Arenzana JM, Bachiller P, Eizaguirre I. El síndrome de intestino corto en el ámbito experimental: experiencia de 15 años. *Cirugía Pediátrica* 2008; 21:55-61.

Kanamori Y, Hashizume K, Sugiyama M, Morotomi M, Yuki N. Combination therapy with *Bifidobacterium breve*, *Lactobacillus casei*, and galactooligosaccharides dramatically improved the intestinal function in a girl with short bowel syndrome: a novel synbiotics therapy for intestinal failure. *Dig Dis Sci*. 2001; 46:2010-6.

Kanamori Y, Sugiyama M. Experience of long-term synbiotic therapy in seven short bowel patients with refractory enterocolitis. *J. Pediatr Surg*. 2004; 39:1686-92.

Mogilner JG, Srugo I. Effect of probiotics on intestinal regrowth and bacterial translocation after massive small bowel resection in a rat. *Israel. J Pediatric Surg* 2007; 42:1365-71.

Sentongo TA, Cohran V. Intestinal Permeability and Effects of *Lactobacillus rhamnosus* Therapy in Children with Short Bowel Syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2008; 46:41-7.

Tolga Muftovoglu MA, Civak T. Effects of probiotics in experimental short bowel syndrome. *Am Surg* 2011; 202:461-8.

Uchida KI. Immunonutritional effects during symbiotics therapy in pediatric patients with short bowel syndrome. *Pediatric Surg Int* 2007; 23:243-8.

Bibliografía -2.20

Näse L, et al. Effect of long term consumption of a probiotic bacterium, *Lactobacillus rhamnosus GG*, in milk on dental caries and caries risk in children. *Caries Res* 2001; 35: 412-20.

Nikawa H, Makihira S, Fukushima H, Nishimura H, Ozaki K, Darmawan S, et al. *Lactobacillus reuteri* in bovine milk fermented decreases the oral carriage of mutans streptococci. *Int J Food Microbiol*. 2004; 95:219-23.

Twetman S, Steckslen-Blicks C. Probiotics and oral health effects in children. *Int J Paediatric Dentistry* 2008; 18:3-10.



3

**Patología gastro-
enterológica
en el adulto**

3 Patología gastroenterológica en el adulto

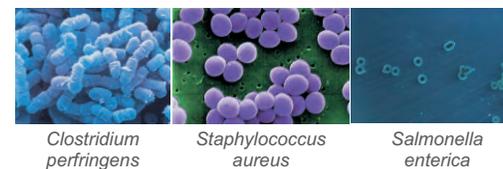
3.1. Diarrea asociada a antibióticos

Sonia Albertos Rubio, Eduardo J Bardón Cancho

Definición

Los antibióticos producen un trastorno en la microflora intestinal que origina diarrea por distintos mecanismos:

- Alteración en la degradación bacteriana de hidratos de carbonos no absorbibles, originando una diarrea osmótica
- Disminución de la degradación bacteriana de sales biliares
- Estímulo de la motilidad intestinal
- Reacción alérgica
- Infección por microorganismos patógenos *Clostridium perfringens*, *Staphylococcus aureus* y *Salmonella enterica*



Epidemiología

La diarrea asociada a antibióticos (DAA) complica entre un 2-5% de los ciclos de antibióticos. Su incidencia va a variar en función del antibiótico utilizado. La infección por *Clostridium difficile* es la responsable de al menos el 10-20% de los casos de DAA. En este caso suelen ser cuadros más graves por lo que resulta importante la identificación del agente responsable debido a que va a requerir tratamiento específico.

ANTIBIOTICO	INCIDENCIA (%)
Amoxicilina-clavulánico	10-25%
Ampicilina	5-10%
Cefxima	15-20%
Quinolonas	1-2%
Cotrimoxazol	< 1%

Tabla 3.1.1. Incidencia de DAA (diarrea asociada a antibióticos) en relación con el antibiótico utilizado.

Clínica

La mayoría de los casos de diarrea son leves y autolimitados.

Diagnóstico

Una historia clínica detallada, donde se recoge la utilización previa de antibiótico nos hará sospechar una DAA. Se realizará un análisis de toxina de *Clostridium difficile* en heces para identificar estos casos, ya que como decimos, requieren un abordaje especial.

Tratamiento y profilaxis

En los casos de DAA simple, la mayoría de ellos, los pasos a seguir son:

- Suspensión del antibiótico si es posible. Si hay que completar el ciclo de antibiótico se intentará cambiar por otro con menor potencial de diarrea (Tabla 3.1)
- Administración de fármacos antiperistálticos

Papel de los probióticos

Los probióticos han demostrado su eficacia tanto en el tratamiento como en la profilaxis de la DAA en aquellos casos donde existen antecedentes de susceptibilidad a ésta.

Evidencia científica

- Song HJ et al. (2010): estudio prospectivo doble ciego aleatorizado, realizado en 214 pacientes en tratamiento antibiótico por infección respiratoria, tratados con *Lactobacillus casei* vs placebo, no muestra diferencias estadísticamente significativas en la incidencia de DDA (3.9% en grupo de probiótico y 7.2% en grupo de placebo, $p = 0.04$), aunque sí demostró mejoría en el número de deposiciones y en la consistencia de las heces.
- Gao XW et al. (2010): estudio prospectivo doble ciego aleatorizado, realizado en 255 pacientes hospitalizados en tratamiento antibiótico por infección respiratoria, tratados con uno o dos probióticos (*Lactobacillus acidophilus* CL1285 + *Lactobacillus casei* LBC80R Bio-K+ CL1285). El uso de dos probióticos es más útil en la reducción de la incidencia de DAA que placebo y menor incidencia de dos probióticos que sólo uno (15.5% y 28.2%). Igualmente se demostró este efecto positivo en la duración de la diarrea.
- Szajewska H et al. (2005): metaanálisis que incluye 5 ECC y aleatorizados del tratamiento con *Saccharomyces boulardii* frente a placebo donde se redujo el riesgo de DAA del 17,2% a 6,7%.

Conclusiones

Las cepas *Lactobacillus rhamnosus*, GG, *L. acidophilus*, *L. bulgaricus* y la levadura *Saccharomyces boulardii* han demostrado su efectividad en la reducción de la incidencia de diarrea en pacientes que consumen antibióticos, tanto en niños como adultos.

3.2. Gastroenteritis por *Clostridium difficile*

Sonia Albertos Rubio, Ana Jiménez de Domingo

Definición

Clostridium difficile es un bacilo Gram positivo anaerobio. La patogenia de la diarrea por *Clostridium difficile* tiene cuatro fases:

1. Alteración de la microbiota "protectora" del colon. Esto ocurre por antibióticos, quimioterapia o limpieza intestinal para cirugía de colon o colonoscopia.
2. Ingestión de *Clostridium difficile* o sus esporas y, posteriormente, la colonización intestinal.
3. Liberación de toxinas a la luz, lo que ocasiona lesión en inflamación de la mucosa del colon. El *Clostridium difficile* produce dos tipos de toxinas:
 - **Toxina A:** con escasa actividad citotóxica. Su daño tisular es causado principalmente por una respuesta inflamatoria, que origina un aumento de la secreción líquida a la luz, un aumento de la permeabilidad de la mucosa, enteritis y colitis
 - **Toxina B:** el mecanismo de daño intestinal se debe a su actividad citotóxica, originando lesiones y cambios electrofisiológicos en la mucosa

Dependiendo del huésped, fundamentalmente de su respuesta inmunitaria a toxinas, el paciente se va a comportar como portador asintomático o bien va a desarrollar la enfermedad en diferentes grados de intensidad (desde una diarrea leve a una colitis pseudomembranosa).

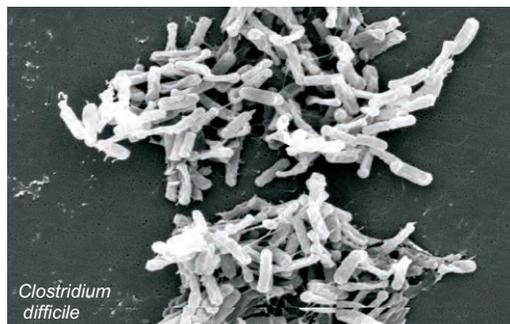
Epidemiología

Se trata de la primera causa de diarrea infecciosa hospitalaria en países desarrollados. La incidencia hospitalaria es de 0.7: 1000. La prevalencia de portadores asintomáticos en Europa y EEUU es del 0 al 3%. El desarrollo de diarrea por *Clostridium difficile* en los pacientes ingresados en hospitales con toma de antibióticos oscila entre 15-21%.

Las esporas de *Clostridium difficile* son muy resistentes y pueden permanecer años en superficies del medio ambiente. En general los cuadros de infección por *Clostridium difficile* son leves, pero entre 3-5% de estas infecciones desarrollan una colitis pseudomembranosa grave, con una mortalidad entorno al 65%.

Los factores de riesgo de infección por *Clostridium difficile* son:

1. **Dependientes del antibiótico:** casi todos los antibióticos predisponen a la diarrea y colonización por *Clostridium difficile*. Son varios los factores dependientes del fármaco que predisponen al desarrollo de esta patología: el tipo de antibiótico (Tabla 3.2), frecuencia de uso y vía de administración (más diarreas en la administración oral que la parenteral).
2. **Edad avanzada:** tienen una susceptibilidad aumentada los mayores de 65 años.



Clostridium difficile

3. Enfermedades concomitantes en el momento del ingreso: los pacientes con patología grave tienen ocho veces más probabilidades de sufrir una infección por *Clostridium difficile* que los pacientes menos enfermos.
4. Estados de inmunosupresión del huésped: infección por VIH, tratamientos inmunosupresores (Ej., trasplantados, tratados con metotrexate) o quimioterapia citotóxica.
5. Enfermedad inflamatoria intestinal.
6. Otros: sonda nasogástrica, cirugía abdominal, estancias en UCI y duración del ingreso hospitalario.

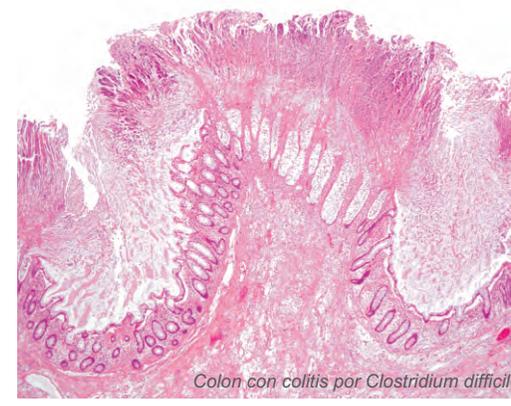
FRECUENTES	MENOS FRECUENTES	RAROS O NUNCA
Ampicilina y amoxicilina	Tetraciclinas	Aminoglucósidos parenterales
Cefalosporinas	Sulfamidas	Metronidazol
Clindamicina	Macrólidos	Bacitracina
	Cloranfenicol	Vancomicina
	Trimetoprim	
	Fluorquinolonas	

Tabla 3.2.1. Antibióticos que predisponen a diarrea y colitis asociada a *Clostridium difficile*

Clínica

La infección por *Clostridium difficile* va a ocasionar cuadros clínicos muy variables que van desde el portador asintomático (10-16% de los pacientes hospitalizados que toman antibióticos); diarrea leve-moderada o colitis pseudomembranosa.

- **Diarrea leve moderada:** el periodo de inicio del cuadro desde que se toma el antibiótico suele ser menor a una semana, con una media de 2 días. El 96% ocurrirán en 14 días y el 100% en los 3 meses siguientes.



Colon con colitis por *Clostridium difficile*

- **El cuadro se caracteriza por** diarrea con heces acuosas o blandas, con moco y/o sangre, fiebre, leucocitosis y dolor abdominal difuso. Puesto que *Clostridium difficile* no es una bacteria enteroinvasiva, son excepcionales las manifestaciones extraintestinales.
- **En algunos casos más graves** puede haber un cuadro de íleo con dilatación del colon y sin diarrea. Este caso se presenta como fiebre, leucocitosis, dolor y distensión abdominal difusa. En el 15-30% de los casos existe una diarrea recidivante que describiremos más adelante.

Diagnóstico

El diagnóstico suele hacerse mediante un estudio de heces. Existen varias técnicas para ello, pero la de mayor sensibilidad y especificidad con bajo coste es el análisis de citotoxina (toxina B) en heces. La técnica de ELISA permite la realización rápida de la detección de toxina A y/o B de forma rápida y con gran especificidad. El cultivo de *Clostridium difficile* en heces es una técnica poco utilizada en la práctica clínica. Análiticamente suele existir leucocitosis, incluso con reacción leucemoide (20.000 a 90000 leu/ml), alteraciones hidroelectrolíticas e hipoalbuminemia.

En la radiografía simple de abdomen, encontramos un íleo colónico -con una dilatación de la luz del colon (diámetro > 7 cm)- o un megacolon tóxico. No suele existir afectación del intestino delgado, excepto en caso de íleo, donde encontramos dilatación de asas de intestino delgado con niveles hidroaéreos. En estos casos es recomendable la realización de una TC. Las características radiológicas de la colitis pseudomembranosa incluyen edema de la mucosa, huellas dactilares, pancolitis e inflamación pericólica en ocasiones acompañada de ascitis.

La endoscopia queda reservada para aquellos casos de diagnóstico dudosos o que requieren rapidez en el diagnóstico. Las imágenes endoscópicas varían desde una mucosa normal, colitis inespecífica con edema y eritema a las imágenes prácticamente patognomónicas de colitis pseudomembranosa. En general, es suficiente con la sigmoidoscopia, pero hay que tener en cuenta

en algunos casos el rectosigma está preservado, encontrando lesiones endoscópicas más proximales.

Tratamiento

1. Suspensión del antibiótico, lo que conlleva una resolución del cuadro en el 15-20% de los pacientes. En aquellos casos en los que no sea posible la suspensión, trataremos de cambiarlo a otro antibiótico con menos incidencia de diarrea y si es posible, usarlo por vía parenteral. Hay que evitar fármacos inhibidores de la motilidad, ya que retrasan la eliminación de la toxina.
2. Antibióticos: no se utilizarán en los portadores asintomáticos por prolongación del estado de portador. Los antibióticos que se suelen usar son metronidazol vo/iv y vancomicina.

- **Metronidazol:** 250-500 mg/6-8 horas durante 10-14 días. Puede emplearse por vía oral o intravenosa (eliminación por bilis). Se consigue respuesta en más del 95% de los casos. Es económico y raramente se encuentran cepas de *Clostridium difficile* resistentes.
- **Vancomicina:** 125-500 mg/6 horas durante 10-14 días. No es útil la vía intravenosa ya que por esta vía no se consigue una concentración adecuada en colon. Suele emplearse por vía oral o sonda nasogástrica -en caso de íleo paralítico-, aunque también es posible su utilización mediante enemas (500 mg en 100 ml de suero salino, administrados cada 6 horas). Se trata de un antibiótico de alta eficacia, consiguiendo respuesta en más del 95% de los pacientes. Sus desventajas son el alto coste (40 veces más caro que metronidazol) y el hecho de que fomenta el crecimiento de bacterias hospitalarias resistentes a vancomicina. Por estos motivos el tratamiento con vancomicina está indicado como segunda línea tras metronidazol, empleándose en los casos de: alergia o intolerancia al metronidazol; diarrea que no mejora con metronidazol; embarazo, edad < 10 años y diarrea o colitis grave.

El tratamiento de la colitis pseudomembranosa grave consiste en la suspensión de antibiótico y la utilización de metronidazol oral o intravenoso o vancomicina oral o por sonda nasogástrica. Se ha demostrado que la combinación de varios antibióticos con varias vías de administración es útil en los casos más graves (metronidazol iv + vancomicina por sonda ng + vancomicina enemas).

3. La inmunización pasiva mediante inmunoglobulinas (Igs) se ha utilizado en pacientes no respondedores a antibióticos. Se utiliza una dosis de inmunoglobulina e 400 mg/Kg. Esta actitud terapéutica está basada en la observación de que los pacientes con bajos títulos de Igs frente a la toxina de *Clostridium difficile* presentan cuadros de diarrea más graves y prolongados.
4. Finalmente, en los casos refractarios a las medidas anteriores se procederá a la cirugía, realizándose una colectomía subtotal con ileostomía temporal.

Diarrea recidivante por *Clostridium difficile*

En el 15-30% de los pacientes tratados con éxito con metronidazol y/o vancomicina existe una recaída de la diarrea por este patógeno. Suele aparecer a los 2-10 días de la finalización del ciclo de antibiótico (máximo de 2 meses). El diagnóstico se realizará ante la reaparición de diarrea en estos pacientes con la confirmación de la toxina en heces.

El mecanismo fisiopatológico de esta recaída es hasta el momento desconocido. Se ha descartado la resistencia a antibióticos (metronidazol o vancomicina). Algunos autores postulan que la existencia de divertículos colónicos podría ocultar bacterias a las que no les ha llegado el antibiótico. Sin embargo, otros consideran que la vía más probable es el recontagio por vía fecal-oral.

Primera recaída	Confirmar diagnóstico (toxina en heces): - Si es leve: tratamiento sintomático. - Si es grave: metronidazol (o vancomicina) durante 14 días. Éxito en el 40%
Segunda recaída	Confirmar diagnóstico (toxina en heces): Vancomina en pauta descendente: - 125 mg/ 6 horas durante 7 días - 125 mg/ 12 horas durante 7 días - 125 mg/ 24 horas durante 7 días - 125 mg/ 48 horas durante 7 días - 125 mg/ 72 horas durante 7 días
Siguientes recaídas	Confirmar diagnóstico (toxina en heces): - Antibiótico (metronidazol o vancomicina) + probióticos o - Vancomicina (125 mg/ 6 horas) + colestiramina (4 gr/12 horas) o - Vancomicina (125 mg/ 6 horas) + rifampicina (600 mg/12 horas) o - Inmunoglobulinas intravenosas

Tabla 3.2.2. Abordaje terapéutico de la diarrea recidivante por *Clostridium difficile*.

Papel de los probióticos

La microbiota intestinal normal, inhibe el crecimiento del *Clostridium difficile* y la liberación de sus toxinas. Los probióticos podrían actuar tanto como medida profiláctica como terapéutica, sin embargo los datos existentes son controvertidos.

Conclusiones

Es difícil sacar conclusiones basadas en la evidencia, dada la heterogenicidad metodológica y la variabilidad de los resultados en los diferentes estudios publicados. Se ha evaluado la eficacia del *S. boulardii* y diversas cepas de lactobacilos, pero tan sólo el primero ha demostrado ser eficaz. En los ensayos realizados en adultos su administración ha sido especialmente eficaz, para el tratamiento de las diarreas recurrentes por *C. difficile*.

Evidencia científica

- En el año 2007 se realizó un revisión Cochrane sobre la utilidad de los probióticos en el tratamiento de la colitis relacionada con el *Clostridium difficile* en adultos. Incluyeron 4 estudios, todos ellos de pequeño tamaño y con problemas metodológicos, de tal forma que no se pudieron agrupar los pacientes para su análisis. Tan sólo un estudio presentó un beneficio, estadísticamente significativo en la utilización de probióticos combinados con el tratamiento antibiótico. Los autores concluyen que no hay suficientes pruebas para recomendar el tratamiento con probióticos.
- Uno de los primeros estudios realizados fue el de McFarland (1994), un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo. Se realizó en 104 adultos con enfermedad por *Clostridium difficile*. A todos se les administró tratamiento antibiótico, y al grupo de tratamiento se añadió 3×10^{10} UFC de de *S. boulardii*. Los pacientes que recibieron probióticos presentaron un menor riesgo de desarrollar recurrencias, comparados con el grupo placebo (RR 0,43, IC 95% 0,27-0,97). Como efecto adverso cabe destacar que los pacientes que recibieron *S. boulardii* presentaron significativamente más episodios de estreñimiento.
- Surawick et al. (2000), dentro de un ensayo multicéntrico sobre el tratamiento de la diarrea recurrente por *Clostridium difficile*, encontró que los pacientes tratados con altas dosis de vancomicina y *S. boulardii* tenían una menor frecuencia de diarrea recurrente, comparados con los tratados exclusivamente con dosis altas de vancomicina (3/18 frente 7/14 p 0,05).
- En el año 2003 Wult et al. publicaron los resultados de un pequeño ensayo multicéntrico, aleatorizado y controlado con placebo. Se evaluaron 21 pacientes con historia de diarrea recurrente por *Clostridium difficile*, al grupo de tratamiento (n=11) se les administró metronidazol y 5×10^{10} UFC de *L. plantarum* 299v. Los pacientes que recibieron probióticos, presentaron un menor número de recurrencias comparados con el grupo placebo (4/11 frente a 6/9 p 0,37).

3.3. Diarrea del viajero

Sonia Albertos Rubio, Lucía Muñoz Jiménez

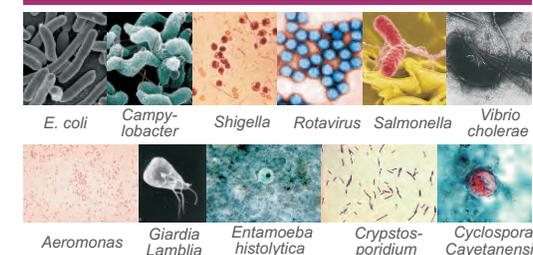
Definición

Se define la diarrea del viajero, como la presencia de tres o más deposiciones blandas en 24h, que se inician durante o poco tiempo después de un viaje y que suelen acompañarse de otros síntomas como náuseas, vómitos, dolor abdominal, fiebre, urgencia fecal, tenesmo, sangre o moco en las heces. Son más frecuentes en personas que viajan desde países desarrollados a países en vías de desarrollo. En su mayoría (más del 90%) son breves y autolimitadas. Pero existen cuadros graves (5-10%) y casos de diarrea persistente más de un mes (1-2%).

Es posible identificar el microorganismo infeccioso en el 60-80% de los casos, donde en ocasiones se demuestra la coexistencia de varios patógenos. El principal agente involucrado en la diarrea del viajero es *Escherichia coli* enterotoxigénica (ECET), que va a colonizar el intestino delgado produciendo toxinas termolábiles y termoestables que originan una diarrea secretora. A este microorganismo le sigue en frecuencia *E. coli* enteroadhesiva, *Campylobacter* y *Shigella*. Además de las bacterias, la diarrea del viajero puede ser producida por virus y parásitos.

<i>E. coli</i> enterotoxigénica	40-60 %
<i>E. coli</i> enteroadhesiva	15 %
<i>Campylobacter jejuni</i>	10 %
<i>Shigella</i> species	10 %
Virus	5 %
<i>E. coli</i> enteroinvasora	< 5 %
<i>Salmonella</i> spp.	< 5 %
<i>Vibrio cholerae</i>	< 5 %
<i>Aeromonas</i>	< 5 %
<i>Giardia Lamblia</i>	< 5 %
<i>Entamoeba histolytica</i>	< 5 %
<i>Cryptosporidium</i>	< 5 %
<i>Cyclospora cayetanensis</i>	< 5 %
Sin identificar	40 %

Tabla 3.3.1. Frecuencia relativa de causas microbianas de diarrea del viajero.



Epidemiología

El riesgo de padecer una diarrea del viajero, va a depender de:

- El huésped:** susceptibilidad a la infección, hábitos alimentarios y de higiene y la nacionalidad de origen
- El viaje:** duración de estancia y en gran medida del destino. Este último punto es fundamental, ya que existen destinos con un riesgo superior a la media: 53% en Latinoamérica; 54% en Asia y 54% en África

La vía de contagio es la ingestión de alimentos y/o bebidas contaminadas por heces. De este modo tienen mayor riesgo verduras y carnes sin cocinar, agua corriente, leche o productos lácteos no pasteurizados y frutas sin pelar.

Clínica

En la mayoría de los casos, se trata de una diarrea leve y autolimitada en 1 a 3 días sin tratamiento. Suele aparecer durante el con 3-5 deposiciones/día, acuosas. En estos casos no es necesario la consulta médica ni exploraciones diagnósticas. Sólo un 2-5% presentan fiebre y/o leucocitosis.

Pueden existir una amplia variedad de síntomas asociados como meteorismo, astenia, dolor abdominal, náuseas, fiebre, tiritona, cefalea, artralgias, vómitos, etc. Un 5-10% presentarán un cuadro grave, requiriendo ingreso hospitalario menos del 1%. No se han descrito casos de muerte por diarrea del viajero. Entre 1-3% de las diarreas persisten más de 30 días. En los casos de diarrea crónica la causa más frecuente es la infección persistente (bacterias o parásitos) o infección por *Clostridium difficile* en caso de que se haya utilizado antibióticos.

Infección bacteriana persistente	<i>Salmonella</i> <i>Shigella</i> spp. <i>Yersinia enterocolitica</i> <i>Campylobacter</i> <i>E. coli</i> (enteroinvasora)
Infección protozoaria persistente	<i>Giardia lamblia</i> <i>Entamoeba histolytica</i> <i>Cryptosporidium</i>
Colitis asociada a antibióticos	
Intolerancias dietéticas	Déficit de disacaridasas Dieta alterada con diarrea osmótica.
Desenmascaramiento de enfermedades subclínicas	Enfermedad inflamatoria intestinal. Enfermedad celiaca Colitis linfocítica
Síndrome de intestino irritable postinfeccioso	

Tabla 3.3.2. Causas de diarrea prolongada tras un viaje.

Diagnóstico

El diagnóstico de sospecha se inicia ante un cuadro de diarrea en un viajero. Debido a su curso leve y autolimitado, no es necesaria una evaluación médica salvo en los casos de diarrea prolongada, fiebre, diarrea sanginolenta, manifestaciones sistémicas o personas inmunodeprimidas.

En caso de diarrea persistente (> 30 días) se realizará un estudio de heces (coprocultivos, parásitos y toxina de *Clostridium difficile*). Si es negativo, se realizará analítica de sangre en busca de malabsorción (hemograma, tiempo de protrombina, albúmina, vitamina B12, ácido fólico) y tinción de Sudán en heces. Si se confirma malabsorción se procederá a endoscopia para biopsias y aspirado duodenal (giardiasis, sobrecrecimiento bacteriano, esprue tropical).

Tratamiento

En caso de diarrea grave, se procederá a rehidratación con soluciones de rehidratación oral (SRO) y dieta sin lactosa, por la frecuente asociación a intolerancia a la lactosa. La diarrea suele mejorar a las 48 horas.

En caso de diarrea leve-moderada, se tratará con inhibidores de la motilidad intestinal o subsalicilato de bismuto. Este último tiene un efecto antibacteriano, antisecretor y antiinflamatorio. No se debe combinar a otros antibióticos, porque reduce la biodisponibilidad de éstos.

En la diarrea grave el tratamiento óptimo es la combinación de inhibidores de la motilidad intestinal (loperamida) junto con antibiótico (ciprofloxacino, cotrimoxazol o azitromicina).

Prevención

Disponemos de cuatro formas de prevenir la diarrea del viajero:

1. Evitar alimentos y bebidas inseguras.
2. Uso de antibióticos.
3. Fármacos inhibidores de la motilidad o antisecretorios.
4. Vacunación



Todos estamos de acuerdo que hay que extremar las medidas de contagio feco-oral para evitar la diarrea del viajero. En este sentido se recomiendan bebidas embotelladas, carbonatadas (menor pH), hervidas, fruta pelada, evitar alimentos crudos, etc.

En el uso de antibióticos profilácticos hay que sopesar el riesgo/beneficio en estos casos. Los antibióticos no

están exentos de efectos secundarios, así como del riesgo de colitis por antibióticos, candidiasis, sufrir resistencias, sobrecrecimiento bacteriano o salmonelosis persistente. Por todo esto, sería aconsejable restringir la utilización de antibióticos de forma profiláctica en casos de enfermedades crónicas - nefropatía, cardiopatía, hepatopatía-; enfermedad inflamatoria intestinal, pacientes inmunodeprimidos -uso de glucocorticoides, VIH, anti-TNF-; aclorhidria -gastrectomía-; ileostomías. Los antibióticos pueden evitar el 70-80% de las diarreas del viajero.

FÁRMACO	Dosis	Observaciones
Subsalicilato de bismuto	2 comp. de 262 mg/6 horas	Menor eficacia que antibióticos. Escasos efectos adversos
Fluorquinolonas - Norfloxacino - Ciprofloxacino - Ofloxacino	400 mg/24 h 500 mg/24 h 300 mg/2 h	Antibióticos de primera elección
Cotrimoxazol (TMP/SMX)	160 mg/ de TMP + 800 mg de SMX/ 24 h	Resistencias en zonas tropicales
Doxiciclina	100 mg/24 h	Resistencias en muchas zonas del mundo

Tabla 3.3.3. Fármacos usados para evitar la diarrea del viajero en adultos.

Papel de los probióticos

Los probióticos pueden ser útiles en la prevención de la diarrea del viajero, al evitar la colonización intestinal por bacterias patógenas. El beneficio depende de la edad del individuo: en niños se acerca al 60%, pero en adultos es menor (alrededor del 26%). *Lactobacillus GG* es el microorganismo que ha demostrado ser más eficaz, demostrando una tasa de protección que varía entre el 47% y el 11,8%. También pueden ser útiles: *S. boulardii*, LGG, *Lactobacillus acidophilus* y *L. bulgaricus*.

Evidencia científica

Se han desarrollado pocos ensayos clínicos con una calidad metodológica adecuada (aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo).

- En el año 2007 Takahashi et al. publicaron un meta-análisis, en el que utilizaron los probióticos en la profilaxis de la diarrea del viajero. Incluyeron 5 estudios doble ciego, aleatorizados y controlados con placebo, con una población total de 3326 individuos mayores de 10 años. La metodología, dosis y duración del tratamiento era muy diferente, cuatro de los ensayos estudiaron lactobacilos y otro *S. boulardii*. No encontraron diferencias significativas entre el grupo de tratamiento y el de placebo (RR 0,93 IC al 95% de 0,81-1,1 p 0,28). Los autores concluyen que dada la mala calidad de los ensayos incluidos, no se podía excluir que sean efectivos.

- McFarland L en el año 2007 realizó un meta-análisis donde concluyó que tanto *S. boulardii* (4 ensayos clínicos incluidos en el estudio) como la mezcla de *Lac-*

tobacillus acidophilus y *Bifidobacterium bifidum* prevenían de forma significativa la diarrea del viajero.

Conclusiones

Aunque no existe evidencia suficiente para recomendar la utilización sistemática de los probióticos, parece que tanto *S. boulardii* como la mezcla de *Lactobacillus acidophilus* y *Bifidobacterium bifidum* podrían emplearse como medida preventiva de la diarrea del viajero.

3.4. Diarrea nosocomial

Sonia Albertos Rubio, Marta Sendarrubias Alonso

Definición

La diarrea es una de las infecciones nosocomiales más importantes en la población adulta, lo que prolonga la estancia hospitalaria y aumenta los gastos sanitarios.



Epidemiología

La diarrea aguda que se produce en el paciente hospitalizado puede ser causada por:

1. *Clostridium difficile*: es la causa más frecuente y está relacionada con la utilización de cualquier antibiótico, tanto por vía oral como parenteral. Ver diarrea por *Clostridium difficile*.
2. La utilización de soluciones como sorbitol o manitol, o bien las fórmulas de nutrición enteral pueden ocasionar una diarrea osmótica.
3. Raramente la diarrea hospitalaria es producida por infecciones diferentes a *Clostridium*, como *Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter* y parásitos.
4. El rotavirus agente etiológico más importante en la infancia con una incidencia entre 4,5 y 22,6 por cada 100 niños hospitalizados.

Papel de los probióticos

Aunque parece que los probióticos (*Bifidobacterium bifidum*, *Streptococcus thermophilus* y LGG) pueden ser útiles en la prevención de la diarrea nosocomial, se han publicado muy pocos ensayos clínicos que evalúen su eficacia.

Evidencia científica

- Zaharoni H et al. (2011): ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, realizado con 243 pacientes de edades

iguales o superiores a 65 años. Los autores demostraron que los pacientes tratados con probióticos frente al grupo placebo tenían una menor incidencia de diarrea (HR=0.42, p=0.04). Esta diferencia se acentúa en el grupo de edad superior a 80 años (HR=0.32, p=0.026). Así mismo, también demuestra una menor utilización de laxantes -como indicador de estreñimiento- en el grupo de probióticos (HR=0.74, p=0.032).

- Siempos II et al. (2010): meta-análisis, donde se incluyeron cinco ensayos clínicos aleatorizados realizados con pacientes sometidos a ventilación mecánica (689 pacientes), y en los que se compara la administración de probióticos frente a control. Se demuestra que la utilización de probióticos disminuye la incidencia de neumonía asociada a la ventilación mecánica (Odds ratio: 0.61; 95% intervalo de confianza, 0.41-0.91); la estancia en la unidad de cuidados intensivos (-0.99 días; 95% intervalo de confianza, -1.37--0.61) y la colonización del tracto respiratorio por *Pseudomonas aeruginosa* (odds ratio, 0.35; 95% intervalo de confianza, 0.13-0.93). Sin embargo no se encontraron diferencias significativas en lo referente a la mortalidad, duración de la ventilación ni incidencia de diarrea.

- Liu Z et al. (2011): ensayo clínico aleatorizado, realizado con 100 pacientes sometidos a cirugía de cáncer colorectal. En estos pacientes se administraron probióticos 6 días antes de la cirugía y 10 días después. El estudio demuestra que los probióticos mejoran la barrera mucosa intestinal, evitando la translocación bacteriana y disminuyendo la incidencia de complicaciones infecciosas postoperatorias, menor diarrea nosocomial y una más rápida recuperación de peristalsis intestinal.

Conclusiones

Podemos concluir que, en el momento actual, no existe evidencia suficiente que demuestre que el tratamiento profiláctico con probióticos sea eficaz para prevenir el desarrollo de diarrea nosocomial.

la gravedad de los episodios y el número de deposiciones al día (5,1 en el grupo de tratamiento, y 14,7 en el grupo control $p < 0,05$). Ninguno de los pacientes desarrolló bacteriemia/fungemia, sepsis o shock

séptico durante el tratamiento con probióticos. El tratamiento fue bien tolerado, sin que se observaran efectos adversos significativos.

Conclusiones

Aunque los datos parecen prometedores, en el momento actual no existe evidencia suficiente para recomendar la utilización de probióticos en la prevención de la diarrea post-radioterapia. Faltan estudios para avalar su empleo.

3.6. Diarrea asociada a nutrición enteral

Sonia Albertos Rubio, Guillermo Álvarez Calatayud

Definición

La nutrición enteral (NE) se define como la administración de una solución de nutrientes por vía oral o mediante sonda con la intención de contribuir al posicionamiento de los requerimientos totales o parciales de los mismos. La complicación más frecuente de la NE es la diarrea.



Epidemiología

Son diversas las causas que originan diarrea en aquellos pacientes nutridos con sonda enteral, los que por orden de frecuencia son:

- Infección por *Clostridium difficile*
- Uso de fármacos como sorbitol, magnesio, hipertónicos y fármacos que activan la motilidad
- Alimentos hiperosmolares
- Hipoalbuminemia, que origina edema en la pared intestinal y una malabsorción
- Impactación fecal, que origina diarrea por rebosamiento

Clínica

La diarrea es la complicación gastrointestinal más frecuente, sobre todo en la alimentación postpílorica y en los enfermos con hipoalbuminemia. Además puede haber náuseas, vómitos (obligado comprobar la correcta situación de la sonda), distensión abdominal y reflujo gastroesofágico.

Tratamiento

Será necesario tratar la causa que lo produce: supervisar sobrecarga de líquidos o exceso de osmolaridad de la fórmula, contaminación de la preparación, sobre desarrollo bacteriano, localización de la sonda, intolerancia a alguno de los componentes de la fórmula, etc.

Papel de los probióticos

Se ha postulado que la adición de probióticos a los suplementos nutricionales que se administran a los pacientes que reciben NE podría disminuir la incidencia de diarrea.

Evidencia científica

Existen pocos estudios que comparan la eficacia de los probióticos frente a placebo en el control de la diarrea asociada a NE en unidades de cuidados intensivos.

- Frohmader TJ et al. (2010): estudio realizado con 45 pacientes donde el probiótico era la mezcla VSL#3 y se demostró una reducción significativa en el número de deposiciones.
- Ferrie S et al. (2011): estudio realizado con *Lactobacillus rhamnosus* GG, donde no demostró mejoría de la diarrea por NE tras su administración.

Existen varios trabajos (Bleichner 1997; Costalos 2003) del empleo profiláctico de *S. boulardii* frente a placebo en pacientes hospitalizados en UCI con NE, donde se ha objetivado un descenso en el número de días con diarrea. Además, su uso profiláctico en prematuros aumenta el número de bifidobacterias beneficiosas en heces.

Conclusiones

En el momento actual, son pocos los estudios que comparen la eficacia de la suplementación con probióticos en las fórmulas con nutrientes, en la prevención de la diarrea asociada a NE como para generalizar su empleo, aunque los resultados preliminares parecen prometedores.

3.7. Diarrea infecciosa. Diarrea enteroinvasiva

Sonia Albertos Rubio, Marta Asenjo Torner

Definición

La OMS define la diarrea como la presencia de tres o más deposiciones líquidas en dos o más días consecutivos. Se habla de aguda o persistente si la enfermedad comenzó menos de 14 días o más de ello de duración, respectivamente. En este apartado se incluyen aquellas de las diarreas infecciosas no tratadas en otros apartados del manual.

Epidemiología

Es uno de los grupos de enfermedades más frecuentes en el ser humano pudiendo estar provocada por múltiples microorganismos. En la edad pediátrica se estima que anualmente se producen 1,8 billones de episodios y 2,9 millones de fallecimientos por esta causa, especialmente en niños menores de 5 años y en países en vías de desarrollo.

Tratamiento general

En el momento actual los pilares básicos del tratamiento de este proceso son la rehidratación oral o intravenosa, si es preciso) y la reintroducción precoz de la alimentación. Los antieméticos y antidiarreicos, generalmente sólo deben reservarse para los adultos. Los antibióticos sólo deben emplearse en situaciones muy definidas.



Papel de los probióticos

En los últimos años ha aumentado el uso de los probióticos como tratamiento coadyuvante en el manejo de las gastroenteritis agudas. Es en esta indicación, donde se han desarrollado un mayor número de ensayos clínicos, con el fin de esclarecer la tolerancia, eficacia y dosis más adecuada de los distintos tipos de probióticos. La mayoría de los estudios son en la población pediátrica.

Evidencia científica

- El grupo Cochrane realizó en 2008 una revisión sistemática para evaluar los efectos de los probióticos tanto en adultos como niños. Los criterios de selección incluían ensayos controlados y aleatorizados comparando el probiótico con placebo en personas con diarrea infecciosa. Se recogieron 23 estudios con un total de 1917 participantes, la mayoría de países desarrollados. Los probióticos redujeron un tercio del riesgo de diarrea a los tres días y la duración media en 30,5 horas.
- Dinleyici et al. en el año 2009 publicaron un estudio abierto prospectivo y aleatorizado, en el que evaluaban la eficacia del tratamiento combinado con *S. boulardii* y metronidazol, en el tratamiento de la diarrea enteroinvasiva de etiología amebiana. Se incluyeron un total de 50 niños (25 en cada grupo). Todos los pacientes recibieron tratamiento con metronidazol, a los 25 niños del grupo de estudio se les administró además 250 mg de *S. boulardii* cada 12 horas durante 7 días. La duración de la diarrea fue significativamente menor en los niños a los que se administró el probiótico ($42,2 \pm 17,4$ horas, frente a $72 \pm 28,5$ horas $p < 0,001$). También encontraron en el grupo de tratamiento, una reducción en la duración de la presencia de sangre en las deposiciones y en la duración de la eliminación de quistes amebianos en las heces.

Conclusiones

Parece razonable el empleo de los probióticos en la diarrea aguda tanto en niños como adultos. Su actividad depende de su interacción con la microbiota del huésped y las células inmunes de la mucosa intestinal y ésta resulta variable dependiendo de la cepa empleada y del número de unidades formadoras de colonias administradas. Las cepas más estudiadas han sido *Lactobacillus* sp (*L. acidophilus*, *L. rhamnosus* GG, *L. vulgaris*, *L. reuteri* y *L. casei*), *Bifidobacterium* sp y *Saccharomyces boulardii*. Las dosis son muy variables dependiendo del producto. Son seguros sin apenas efectos secundarios. En relación a la diarrea entero invasiva, la eficacia parece más dudosa, especialmente si se compara con los efectos logrados en caso de diarreas de etiología no filiada o causadas por rotavirus.

3.8. Enteropatía asociada a sida

Paula País Roldán, Guillermo Álvarez Calatayud

Definición

La enteropatía asociada a SIDA se define como la presencia de diarrea crónica (aumento del número de deposiciones o consistencia líquida de las mismas, durante más de 30 días) de causa idiopática, tras haber realizado un exhaustivo diagnóstico de exclusión.

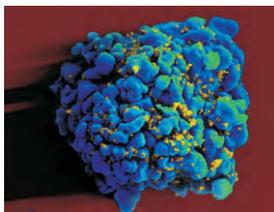
Epidemiología

La frecuencia de la diarrea en pacientes VIH varía en función de la procedencia de los pacientes, del momento evolutivo de su enfermedad y el número de células CD4, encontrándose entre el 30% a 80% de los pacientes (causa infecciosa en 30-80%). La prevalencia de enteropatía VIH, al tratarse de un diagnóstico de exclusión con variabilidad en la metodología, es difícil de determinar, pudiendo aparecer entre el 3-20% de los pacientes.

Clínica

Diarrea crónica con malabsorción y pérdida de peso en un paciente con importante deterioro inmunológico. Se

cree que el mecanismo por el cual se produce dicha patología depende de la acción directa del propio VIH, así como alteraciones en la maduración y proliferación del epitelio intestinal, secundario a la afectación de células T.



Linfocito T atacado por el virus del VIH

Tratamiento general

- Adecuado tratamiento antiretroviral
- Tratamiento sintomático (adecuada hidratación, dieta rica en fibra).

Papel de los probióticos

En los últimos estudios, se valora el empleo de probióticos como tratamiento coadyuvante.

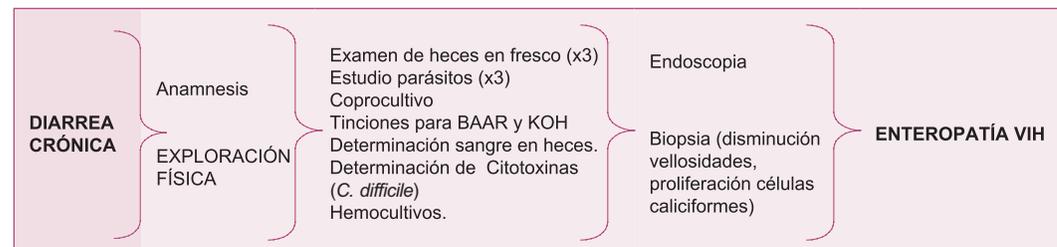


Tabla 3.8.1. Esquema diagnóstico. Pruebas complementarias a realizar en un primer y segundo nivel para llegar al diagnóstico de Enteropatía por VIH.

Evidencia científica

ESTUDIO Y AUTOR	Probiótico	Conclusión
Hummelen R et al. (2010)	<i>Lactobacillus acidophilus</i> (ATCC19258), <i>Streptococcus thermophilus</i> (ATCC4356)	Reducen la permeabilidad en el epitelio intestinal (inducida por TNF alfa e IFN gamma) y el impacto de la inflamación local.
	<i>L. acidophilus</i> La-5 y <i>B. lactis</i> Bb-12, combinados con oligofruktosa	Reducen la incidencia de traslocación bacteriana.
	<i>L. rhamnosus</i> LMG P-22799	Reducción de la traslocación bacteriana y de la inflamación intestinal.
Reid G (2010)	<i>Lactobacillus salivarius</i> , <i>Bifidobacterium infantis</i> , <i>B. bifidum</i> , <i>S. thermophilus</i> , <i>L. reuteri</i> , <i>L. rhamnosus</i> GR-1	Aumento de células T CD4 + Foxp3+ en regiones inflamadas. Regulación del balance Th1 – Th2.
	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GR-1	Mejoría del peso y de los niveles de tiamina, riboflavina, biotina, vit C, calcio, fósforo. Disminución de clínica gastrointestinal. Aumento del número de células CD4.

ESTUDIO Y AUTOR	Probiótico	Conclusión
Saint Marc et al. (1995)	<i>Saccharomyces boulardii</i>	Reducción del número de deposiciones en 17 pacientes con SIDA y diarrea crónica tras 2 semanas de tratamiento. Tras 7 días de tratamiento el 61% de pacientes estaban libres de diarrea frente al 12% del grupo placebo.
Hummelen R et al. (2011)	<i>L. rhamnosus</i> GR-1. <i>L. reuteri</i> RC-14	Los estudios sugieren que los probióticos pueden tener un impacto distinto en función de la subpoblación a la que se administren. Aquellos pacientes VIH con mayor compromiso inmune responden mejor. El potencial de beneficio de los probióticos está todavía pendiente de estudio. No se registraron efectos adversos tras la administración de probióticos.

Tabla 3.8.2: Principales estudios que emplean probióticos como tratamiento coadyuvante de la enteropatía asociada a SIDA.

Conclusiones

En los estudios con probióticos disponibles, existen resultados prometedores en el empleo de probióticos en la enteropatía asociada a SIDA.

3.9. Infección por *Helicobacter pylori*

Guillermo Álvarez Calatayud, Ana Mª Haro Díaz

Definición

Helicobacter pylori es un bacilo Gram negativo capaz de producir diversos trastornos y especialmente patología digestiva en la población general. *H. pylori* es una bacteria de una elevada motilidad gracias a sus múltiples flagelos unipolares. Son bacterias microaerofílicas y productoras potentes de la enzima ureasa.



H. pylori

Epidemiología

H. pylori es una de las causas más frecuentes de infección bacteriana crónica. Afecta a la población mundial y a todas las edades. La prevalencia de la infección por *H. pylori* es inversamente proporcional al estatus socioeconómico, especialmente relacionado con las condiciones de vida durante la infancia.



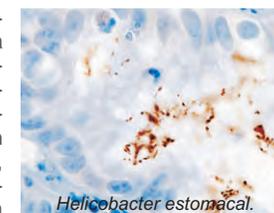
Enzima ureasa de H. pylori

Clínica

Las posibles vías de transmisión son: de persona a persona, fecal-oral y oral-oral. No se ha demostrado reservorio animal de *H. pylori* aunque se ha aislado en agua, gatos y primates. Se desconoce el periodo de incubación de la bacteria.

La infección por *H. pylori* está estrechamente relacionada con la patología gastrointestinal como la gastritis aguda y crónica, la úlcera péptica o el linfoma tipo MALT. De hecho, el 95% de las úlceras duodenales se asocian a infección por *H. pylori* mientras que el 70% de las úlceras gástricas en adultos también están relacionadas con *H. pylori*. En este grupo las únicas otras variables que se asocian con la patogénesis de la enfermedad, cuando la infección por *H. pylori* ha sido descartada son la ingestión de AINES y algunos antibióticos.

La infección se ha relacionado también con la presencia de otras manifestaciones extradi digestivas como talla baja y retraso puberal en niñas preadolescentes, urticaria crónica y púrpura trombocitopénica idiopática, sin que hasta el momento se hayan podido demostrar los mecanismos implicados en estos casos. Se ha detectado una mayor prevalencia de anemia ferropénica, por lo que se recomienda la investigación de infección por *H. pylori* en todos aquellos pacientes con anemia de causa desconocida refractaria al tratamiento con ferroterapia oral.



Helicobacter estomacal.

Diagnóstico

Puede hacerse con métodos indirectos como test del aliento con urea marcada, métodos serológicos y de-

tección de Ag en heces. Sin embargo, la realización de endoscopia alta es necesaria para conocer las consecuencias de la infección por HP.

Tratamiento general

El tratamiento ideal es aquel que consigue tasas de erradicación elevadas, superiores al 90%, con la menor duración posible para asegurar el cumplimiento y con mínimos efectos secundarios. La pauta inicial a seguir es la triple terapia, que consiste en la administración combinada de dos antibióticos y un antisecreto o sales

de bismuto. La combinación de amoxicilina, claritromicina y omeprazol, es el tratamiento de primera elección en adultos.

Papel de los probióticos

Los probióticos han sido investigados en los últimos años tanto en el tratamiento erradicador de *H. pylori* como en la prevención de efectos secundarios asociados a los antibióticos utilizados (diarrea o las náuseas y vómitos). Existen evidencias de su eficacia en ambos usos pero ésta es dependiente de la cepa.

Evidencias científicas

Autor	N	Probiótico	Conclusiones
Cremonini 2002	N=85	I: LGG II: <i>S. boulardii</i> III: Llb+bifdob IV: placebo	Reducción efectos secundarios vs. al tratamiento erradicador
Duman 2005	N=389	<i>S. boulardii</i>	Reducción de la incidencia de diarrea (50%)
Sykora 2005	N=86	<i>L. casei</i> / 14 días	Disminuye síntomas
Mylylyuoma 2005	N=338	LGG+B. breve/ 3 s	Mejora tolerancia Vs. tratamiento erradicador
Lionetti 2007	N=40	<i>L. reuteri</i>	Disminuye síntomas GI (GISRS)
Lou 2007	N=68	<i>L. reuteri</i>	Altera microbiota intestinal y mejora los síntomas
Francavilla 2008	N=40	<i>L. reuteri</i> / 4 s	Reduce carga HP intragástrica Disminuye síntomas dispépticos (GISRS) No diferencia tasas erradicación

Tabla 3.9.1. Estudios sobre el papel de los probióticos en la infección por *H. pylori* en adultos

Conclusiones

En la infección por *H. pylori* hay evidencia más sólida de que los probióticos reducen la tasa de efectos adversos del tratamiento de *H. pylori*, aunque no está claro su rol en la mejora del porcentaje de erradicación.

3.10. Giardiasis y otras parasitosis intestinales

Agustina Romero Arijón

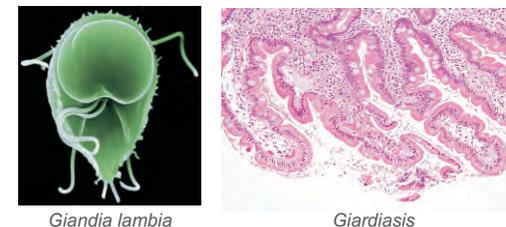
Definición

Las parasitosis intestinales son producidas por la hospedación en el tubo digestivo de protozoarios o helmintos.

Epidemiología

Tienen distribución mundial, predominando en países tropicales y subtropicales. Son una de las principales causas de diarrea en niños y una de los principales problemas de Salud Pública en los países en vías de desarrollo. En España su incidencia ha aumentado como resultado de la inmigración, la adopción y los viajes internacionales.

La giardiasis es una de las infecciones más frecuentes, con prevalencia máxima ente los 2 y 6 años. La población que presenta una mayor susceptibilidad es la infantil y los inmunodeprimidos.



Son factores de riesgo

- Inmigrantes o viajes a zonas endémicas
- Consumo de agua no segura
- Condiciones higiénicas deficientes
- Estrecho contacto persona-persona (guarderías, instituciones)
- Consumo de alimentos mal cocidos o crudos
- Animales domésticos reservorio
- Malnutrición

Clínica

Un alto porcentaje cursa asintomático. Las manifestaciones clínicas dependen del ciclo del parásito dentro del organismo, pudiendo manifestarse con:

Síntomas digestivos

- Dolor abdominal (ascariasis)
- Diarrea/ Mala absorción (giardiasis)
- Distensión/ meteorismo (ascariasis)
- Suboclusión (ascariasis)
- Prurito (oxiuros)

Síntomas extra-digestivos

- Respiratorios (ascariasis)
- Dermatitis (uncinariasis)
- Anemia (uncinariasis)
- Vulvo-vaginitis (oxiuros)

Diagnóstico

Los métodos utilizados en el diagnóstico de las parasitosis incluyen los siguientes:

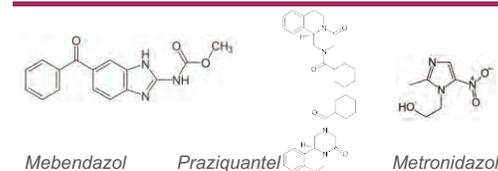
- Examen microscópico directo de materia fecal (3 muestras de días alternos)
- Examen de líquido de aspirado duodenal
- Método de Graham (oxiuros)
- Métodos para detección de antígenos específicos por enzimo-inmunoanálisis o test de inmunofluorescencia

Tratamiento general

El tratamiento es la administración de antiparasitarios entre los que se encuentran:

Antiparasitarios

- Mebendazol
-500 mg dosis única o 100mg/12 h durante 3 días (ascariasis, uncinariasis)
-100 mg dosis única y repetir en 15 días
- Praziquantel
-7- 10 mg/Kg en dosis única (tenias)
- Metronidazol
-15mg/Kg/d cada 8 h, 5-7 días (giardiasis)



Mayores de 3 años: 50 mg única dosis (dosis máx. 2 g)

El papel de los probióticos

Los probióticos son microorganismos vivos que, administrados en cantidades adecuadas, benefician la salud del huésped. Los probables mecanismos de acción sobre los parásitos son:

1. Producen sustancias que inhiben su reproducción
2. Disminuyen la permeabilidad intestinal, y promueven la integridad funcional de la mucosa intestinal
3. Compiten con otros patógenos ocupando sus lugares de nidación o consumiendo sus nutrientes
4. Modulación de la respuesta inmunitaria

Tratamiento general

Revisiones sistemáticas

- Travers et al (2011) : revisión de estudios experimentales en animales. Las terapias con probióticos pueden ayudar a reducir el riesgo de infección por parásitos específicos o complementar a los tratamientos antiparasitarios clásicos.

• **Goulart et al:** revisión sistemática. El empleo de probióticos en forma de alimentos funcionales constituye una alternativa prometedora pero falta evidencia para ampliar su utilización.

Estudios Experimentales in vivo

• **Shukla et al (2010):** estudio experimental en ratones. *Lactobacillus casei* y *Lactobacillus yoghurt* administrados un día antes de la infección por *Giardia lamblia* disminuyen la eliminación del parásito en heces, la sintomatología y la lesión anatomopatológica. Concluyen que *L. yoghurt* posee mejores propiedades probióticas que potencialmente pueden reducir la severidad de la infección por *Giardia lamblia*.

• **Humen MA et al (2005):** estudio experimental en ratones. *Lactobacillus johnsonii* administrado siete días antes de la infección por *G. lamblia*, produce reducción del número de quistes eliminados en las heces, disminución de los cambios histológicos, menor sintomatología y menos trastornos en la absorción. Además, produce un aumento en la respuesta de Linfocitos T y B, reforzando la respuesta inmune específica.

• **Alak, J.I. et al. :** estudio experimental in vivo. La suplementación de *Lactobacillus reuteri* en animales inmunosuprimidos favorece la eliminación de *Cryptosporidium parvum*.

• **Bautista-Garfias et al. (2001):** estudio experimental en ratones. *L. casei* ATCC7469 induce la resistencia frente a *Trichinella spiralis*.

• **Benyacoub J et al. (2005):** estudio experimental en ratones. *Enterococcus faecium* SF68 fue eficaz para la eliminación de infección por *Giardia lamblia* ya que aumenta la producción de anticuerpos específicos debido a un aumento de los linfocitos CD4 en las placas de Peyer.

• **Besirbellioglu B, et al. (2006):** estudio clínico a doble ciego. *Saccharomyces boulardii* asociado a metronidazol reduce el número de parásitos eliminados en heces versus el tratamiento con metronidazol sólo.

metronidazol reduce el número de parásitos eliminados en heces versus el tratamiento con metronidazol sólo.

Estudios experimentales in Vitro

• **Hawrelak J. et al. (2003):** estudio experimental in vitro. *Lactobacillus johnsonii* LA1 controla el crecimiento in vitro de *G. Lamblia*.

Estudios Clínicos- experimentales

• **Gill et al (2003):** estudio experimental en ratones. Los probióticos pueden impedir la infección por *Trichinella spiralis* al estimular la producción de mucina en el intestino.

• **Goyal et al. (2011):** estudio experimental en ratas. *Lactobacillus rhamnosus* GG es el probiótico más efectivo reduciendo la duración del ciclo de la *Giardia*.

• **Guillot CC, et al. (1995):** estudio clínico experimental a doble ciego. La administración de *Saccharomyces boulardii* (250mg cada 12 h. durante 30 días) ayuda a la recuperación del síndrome de intestino irritable post-infección.

• **Randazzo et al (2010):** estudio experimental en ratas. La administración continua de *Lactobacillus casei* cepa ATCC 469, y gránulos de kéfir de leche pueden impedir la entrada de hembras de *T. spiralis* a la mucosa intestinal, minimizando la diseminación de las larvas al torrente circulatorio del hospedador y la posterior invasión de las fibras musculares.

• **Shukla et al. (2011):** estudio experimental in vivo en ratones desnutridos. La administración de *L. casei* MT1423 un día previo a la infección con *Giardia* reduce la severidad y la duración de la infección respecto a ratones no tratados con probióticos.

• **Teixeira et al. (1996):** estudio experimental en ratones. *Corynebacterium parvum* disminuye la eliminación de vermes de *Schistosoma mansoni* en ratones previamente infectados.

AUTOR, Año	Características del estudio	Probiótico	Dosis	Tiempo (días)	Resultados	Comentarios
Shukla et al (2008) (10)	EE Población: hamsters (<i>Meriones unguiculatus</i>) Intervención: Administración de <i>Lactobacillus johnsonii</i> vs. control 7 días previos a la infección por <i>Giardia lamblia</i> Se estudió Ag y quistes en heces, histología intestinal y del bazo	<i>Lactobacillus johnsonii</i>	1 x 10 ⁸ UFC	Administración diaria 7 días previos a la infección	Disminuye la tasa de infección (p=0,01). Disminuye la eliminación de antígenos en heces y la presencia de trofozoitos viables en intestino. Menores lesiones histológicas debido a la conservación de la enzima sacarasa (p<0,05). Estimula la proliferación de células del bazo, siendo significativo al día 21 (p=0,007)	No redujo la intensidad de la sintomatología

AUTOR, Año	Características del estudio	Probiótico	Dosis	Tiempo (días)	Resultados	Comentarios
Alak et al (1999) (11)	EE Población: 15 Ratones adultos hembra (c57BL/6) Intervención: Inmunosupresión con virus de leucemia murina. Exposición a oocistos de <i>Cryptosporidium parvum</i> Administración de <i>L. reuteri</i> y <i>L. acidophilus</i> vs control Se examinaron heces hasta el día 21	<i>Lactobacillus reuteri</i> <i>Lactobacillus acidophilus</i>	N/E	13 días previos a la inmunosupresión continuando diariamente	Reduce la eliminación de oocistos a partir de los 7-14 días	El efecto protector se consigue con la administración diaria
Randazzo, et al (2010) (12)	EE Población: 15 ratones BALB Intervención: Inoculación de <i>Trichinella spiralis</i> en ratones previamente tratados con <i>L. casei</i> vs Kéfir de leche vs placebo Se estudiaron heces e histología intestinal	<i>Lactobacillus casei</i> cepa ATCC 469	5 ml de suspensión 1,9 x 10 ⁸ UFC/ml	7 días previos a la infestación	El promedio de parásitos obtenidos en el contenido intestinal y en la mucosa fue significativamente inferior en los grupos tratados con <i>L. casei</i> (p< 0.05) y kéfir (p<0.01), sin diferencias entre estos	El efecto protector se logra con una alimentación cíclica, prolongada y cercana al momento de la infestación

Tabla 3.10.1. Estudios experimentales.

AUTOR, Año	Características del estudio	Probiótico	Dosis	Tiempo (días)	Resultados	Comentarios
Dinleyici EC, et al (2011) (13)	E.C simple ciego Población: Niños con síntomas gastrointestinales de más de 2 semanas + aislamiento de quistes <i>Blastocystis hominis</i> en heces Intervención: Se trataron con <i>S. boulardii</i> (A) vs metronidazol (30 mg/k cada 12 hs durante 10 días) (B) vs sin tratamiento (C). Se examinaron heces a los 15 días	<i>S. boulardii</i>	250 mg cada 12 hs	10 días desde el diagnóstico	La curación clínica de la infección al día 15 fue de 77.7% en (A), 66.6% en (B) y 40% (C) (p < 0.031, entre A y C). La desaparición de los quistes al día 15 fue similar en los grupos tratados con metronidazol y con <i>S. boulardii</i> , con p = 0.013 respecto al grupo no tratado	La tasa de curación de la infección fue similar en el grupo tratado con <i>S. boulardii</i> en el tratado con metronidazol

AUTOR, Año	Características del estudio	Probiótico	Dosis	Tiempo (días)	Resultados	Comentarios
Mansour-Ghanaei et al (2003) (14)	EC aleatorio a doble ciego Población: 54 pacientes adultos con amebiasis intestinal Intervención: Administración de metronidazol (750mg) y iodoquinol (630 mg) por 10 días (G1) vs. Metronidazol más <i>Saccharomyces boulardii</i> (250 mg) (G2) Se examinaron heces al finalizar la cuarta semana	<i>S. boulardii</i>	250 mg	10 días	La duración de la diarrea fue menor en el grupo tratado con <i>S. boulardii</i> . ($p < 0.0001$), al igual que la fiebre ($p < 0.001$) A la 4ª semana los quistes de amebas fueron detectados en 5 casos del grupo con Metronidazol, pero en ninguno de los del grupo con probióticos ($p < 0,02$).	La adición al tratamiento convencional de <i>S. boulardii</i> puede disminuir los síntomas y duración de la enfermedad
Dinleyici, et al (2009) (15)	EC aleatorio a doble ciego Población: 50 niños infectados con amebiasis intestinal Intervención: Administración de metronidazol (250mg por 7 días vs. Metronidazol más <i>Saccharomyces boulardii</i> Se examinaron heces al finalizar la cuarta semana Se reevaluaron durante un periodo de 30 días	<i>S. boulardii</i>	250 mg cada 12 hs	7 días	La duración de la diarrea fue menor ($p < 0.001$). Los ooquistes desaparecieron de las heces al 5º día ($p < 0.05$)	La asociación podría ser beneficiosa
Besirbellioğlu, et al (2006) (16)	EC a doble ciego Población: Adultos con infección por Giardia lamblia . Intervención: Metronidazol (750 mg cada 8 hs) (G1) más cápsulas de <i>S. boulardii</i> (250 mg) vs Metronidazol a igual dosis más placebo. Se examinaron heces a las 2-4 semanas	<i>S. boulardii</i>	250 mg cada 12 h	10 días	A las 2 semanas se hallaron giardias en el 17% del grupo 2 y en 0% del grupo 1. Situación que se mantuvo a las 4 semanas	La asociación podría ser beneficiosa, pero la muestra es insuficiente

Tabla 3.10.2. Ensayos clínicos.

Conclusiones

En la actualidad se han realizado estudios experimentales en animales que demuestran efectos beneficiosos de probióticos en infecciones parasitarias, constituyendo así una alternativa para el tratamiento y prevención de las parasitosis, fundamentalmente giardiasis.

A pesar de las limitaciones metodológicas de los trabajos analizados, la mayoría de los estudios presentan una tendencia a observar beneficio en el uso de los probióticos. Estos resultados son alentadores, ya que demuestran que acortan el tiempo de infestación, disminuyen el tiempo de eliminación del parásito en heces, y mejoran la sintomatología.

Los estudios en modelos animales no son suficientes para asegurar eficacia y seguridad. La demostración de nuevos mecanismos moleculares de acción de los probióticos podría revelar mecanismos protectores frente a infecciones parasitarias. Sin embargo es necesario realizar estudios clínicos aleatorizados controlados en seres humanos, con un número suficiente de pacientes para comprobar su eficacia real.

3.11. Enfermedad inflamatoria intestinal

Raquel Herraiz Cristóbal, Guillermo Álvarez Calatayud

Definición

Dentro de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) se incluyen distintas patologías definidas por criterios clínicos, endoscópicos y radiológicos: la colitis ulcerosa (CU), enfermedad de Crohn (EC) y colitis inclassificable (CI).

Lesiones de profundidad y extensión variable. La combinación de determinados factores: la predisposición genética, determinados factores ambientales, la microbiota intestinal y una respuesta inmune anómala son los elementos que provocan la EII.



Se trata una inflamación crónica del intestino originada por una respuesta inmune desmesurada que produce

Epidemiología

La prevalencia de la EII en Europa y EE.UU se estima entre el 0,4% y 1% a lo largo de la vida. La incidencia varía según con la localización geográfica. Las tasas más altas se encuentran en los países más desarrollados de Escandinavia, norte de Europa y Norteamérica. Sin embargo, la incidencia está subiendo en los países menos desarrollados conforme aumenta su industrialización, lo que implica al medio ambiente, la dieta y las prácticas culturales como posibles factores de riesgo.

	Enfermedad de Crohn	Colitis ulcerosa
Incidencia en España	5.5/100.000	8/100.000
Prevalencia	80-120/100.000	70-150/100.000
Proporción hombre: mujer	1:1 – 1.8:1	1:1
Tabaquismo	Puede causar	Puede prevenir
Apendicectomía	Protectora	No protectora

3.11.1. Aspectos epidemiológicos de la EII (Enfermedad inflamatoria intestinal).

	Enfermedad de Crohn	Colitis ulcerosa
Sintomatología	Síntomas sistémicos: adelgazamiento, fiebre, malestar Diarrea de mayor volumen Dolor abdominal A veces masa palpable	Rectorragia Deposiciones pequeñas y numerosas Tenesmo Retortijones Síntomas generales sólo en casos graves
Distribución	Discontinua desde boca hasta ano, con zonas afectadas y otras respetadas Más frecuente intestino delgado, íleon terminal	Continua Colon y recto, lo más frecuente recto y sigma: 30-50%.

	Enfermedad de Crohn	Colitis ulcerosa
Recto	Casi siempre afectado	Afectado en el 95%
Ano	Afectado en 10%	Afectado en el 75%
Mucosa	Pequeñas úlceras lineales o serpiginosas sobre mucosa normal, empedrados Transmural	Granulosa, sin fisuras, úlceras solo en casos graves Pseudopólipos en formas crónicas Superficial
Estenosis	Frecuentes	Muy raras
Fístulas espontáneas	Casi nunca	Enterocutáneas o internas en 10%
Riesgo de cáncer	Menos que en CU	Discretamente elevado

3.11.2. Clínica.

Se habla de colitis inclassificable cuando resulta imposible diferenciar ambas entidades (10% de los casos).

Diagnóstico

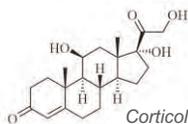
El diagnóstico es clínico, basado en la anamnesis y la exploración física (Criterios diagnósticos de Leonaard-Jones), y se confirma mediante pruebas complementarias:

- **Análítica sanguínea:** elevación de reactantes de fase aguda (PCR, VSG, orosomucoide, leucocitosis, anemia).
- **Estudio heces:** coprocultivo, parásitos en heces, toxina de *Clostridium*
- **Visualización de la mucosa intestinal** para valorar el aspecto macroscópico y microscópico (mediante biopsia y anatomía patológica) mediante colonoscopia y endoscopia digestiva alta.
- **Otras exploraciones** (especialmente para valorar complicaciones): tránsito intestinal baritado, enema opaco, ecografía, resonancia magnética, TC, gammagrafía.

Tratamiento general

Hasta ahora la estrategia terapéutica de la EII se basa en suprimir las respuestas inflamatorias anómalas mediante distintos tipos de inmunosupresores o inmunomoduladores (aminosalicilatos, corticoides, inmunomoduladores e inmunosupresores, y agentes biológicos).

El tratamiento quirúrgico está indicado cuando el tratamiento médico fracasa o en determinadas complicaciones.



Papel de los probióticos

El uso de probióticos permite intervención terapéutica a nivel microbiológico modificando la microbiota intestinal, que es en última instancia la responsable de activar la respuesta inmunitaria. Los mecanismos de acción de los probióticos se producen: por competencia por los receptores de antígenos bacterianos en el epitelio de superficie; por inmunomodulación en células epiteliales y linfoides intestinales, e inducción a la apoptosis de células T de la lámina propia; por la actividad antimicrobia-

na (producción de ácido acético, láctico y bacteriocinas); mejorando la función de barrera.

Evidencia científica

Los probióticos pueden alterar la flora bacteriana intestinal por medio de interacciones competitivas con la flora indígena, producción de metabolitos con efecto antimicrobiano y modulación de la respuesta inmune local. Mientras que en la CU y en la reservoritis la utilidad de determinados probióticos parece establecida, éstos no parecen tener ningún beneficio en la EC.

- **Meijer et al. (2011):** analizaron 22 estudios sobre el efecto de probióticos en la EC, la CU y la reservoritis tras anastomosis anal en pacientes con CU refractaria a tratamientos habituales. La revisión se divide en 2 partes: estudios realizados antes de 2007, los primeros estudios del papel de los probióticos en la EII y desde 2007 a diciembre 2010 aportando nuevos datos, especialmente en la inducción de la remisión en la CU. En los últimos 3 años se ha visto una evidencia más sólida en la eficacia de probióticos como adyuvante. Es interesante resaltar la eficacia de los probióticos en la CU y la reservoritis tras colectomía: *E. coli* Nissle 1917 se recomienda con un nivel B de evidencia en el mantenimiento de la remisión en la CU y VSL#3 (mezcla comercial de 8 cepas) con un nivel A de evidencia en la inducción de la remisión en la CU y en el mantenimiento de la remisión en la reservoritis. Sin embargo no se objetiva ningún beneficio de estos probióticos en la EC.

- **Haller et al. (2011):** incluyeron en su revisión 22 estudios sobre EII y 31 estudios sobre síndrome de intestino irritable. Concluyen que hay evidencia clínica de efectividad en EII en dos probióticos: *E. coli* Nissle 1917 y VSL#3. Dos estudios aleatorizados con una muestra adecuada comunican que el tratamiento con estándar con mesalazina es equivalente al tratamiento con *E. coli* Nissle 1917 en el mantenimiento de la remisión en pacientes con CU. La mezcla comercial de 8 cepas (VSL#3) se ha demostrado eficaz en el mantenimiento de la remisión de la reservoritis. Además ha demostrado que en combinación con una dosis baja de balsalazina y VSL#3 es más efec-

tivo que el tratamiento con mesalazina o balsalazida solas en la inducción de la remisión en CU leve a moderada.

- **Isaacs et al. (2008):** analizaron 30 estudios. Los autores concluyeron que la combinación de datos sobre el uso de probióticos en CU sugiere que podría haber un beneficio en pacientes seleccionados. La reservoritis es la única entidad en la cual un tratamiento antibiótico seguido de terapia con probióticos podría mantener la remisión en pacientes con reservoritis crónica. También destaca que hay que tener precaución en el uso de estos microorganismos en pacientes con enfermedades severas, ya que existe un riesgo incrementado de traslocación bacteriana con la subsecuente sepsis.

- **Cain AM et al. (2011):** analizan 23 estudios concluyendo:

1. Los datos actuales en pequeñas muestras de pacientes sugieren que *S. boulardii* podría disminuir las recaídas en paciente con EC cuando se com-

bina con mesalazina, aunque se necesitan más investigaciones.

2. El ácido láctico producido por los probióticos no mejora los resultados de los pacientes operados de EC.
3. Los pacientes con CU podrían experimentar menos recaídas o un mayor período libre de síntomas cuando el ácido láctico producido por la bacteria se asocia a los tratamiento estándar e incluso inducir la remisión (aunque se necesitan estudios con muestras mayores que confirmen esto último).

- **Floch MH (2011):** este estudio describe las recomendaciones de 10 expertos que participaron en el tercer Workshop sobre probióticos celebrado en Yale. Concluyen que los probióticos parecen ser efectivos tanto en la prevención de la reservoritis como en el mantenimiento de la remisión de la reservoritis crónica. Así mismo parecen existir evidencias sobre el beneficio de los probióticos en la CU, mientras que se necesitan más estudios en la EC.

Autor	Probiótico	N	Diseño estudio	Comparador	Duración estudio	Resultado medido	Resultado
Vilela (2008)	<i>Saccharomyces boulardii</i> 4x10 ⁹ CFU/d	34	Doble ciego aleatorizado controlado con placebo	Placebo	3 meses	Permeabilidad intestinal: ratio lactulosa/manitol	Mejora la permeabilidad intestinal (P=0.0005)
Fujimori (2007)	Mezcla Sinbióticos	10	Abierto (Open label)	-----	13 meses de media	CDAI, IOIBD score	Mejoría significativa
Bousvaros (2005)	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG 4x10 ¹⁰ CFU/d	75 Niños	Doble ciego aleatorizado controlado con placebo multicéntrico	Placebo	2 años	PCDAI Recaída y tiempo hasta recaída	No diferencia significativa en la prevención de las recaídas.
Schultz (2004)	<i>Lactobacillus</i> GG 2x10 ⁹ UFC/d	11	Aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo	Placebo	6 meses	CDAI, recaída y tiempo de recaída	No diferencias significativas, n pequeña
Guslandi (2000)	<i>Saccharomyces boulardii</i> 1 g/d	32	Aleatorizado	Mesalazina 3g/d	6 meses	CDAI	Probiótico superior a mesalazina (p<0.04)
Malchow (1997)	<i>E. coli</i> Nissle 1917 (5x10 ¹⁰ /d)	28	Aleatorizado controlado con placebo	Placebo	12 meses	Recaída y tiempo hasta recaída	No diferencia significativa

Tabla 3.11.3.

Estudios sobre los efectos de probióticos en la inducción y mantenimiento de la remisión de la Enfermedad de Crohn.

Autor	Probiótico	N	Diseño estudio	Comparador	Duración estudio	Resultado medido	Resultado
Van Gossum 2007	<i>Lactobacillus johnsonii</i> LA1 1x10 ¹⁰ CFU/d	49	Doble ciego aleatorizado controlado con placebo	Placebo	12 semanas	Recurrencia endoscópica postoperatoria (rutgeerts score) CDAI	No diferencia significativa

Autor	Probiótico	N	Diseño estudio	Comparador	Duración estudio	Resultado medido	Resultado
Chermesh 2007	Symbiotic 2000	98	Doble ciego aleatorizado controlado con placebo multicéntrico	Placebo	24 meses	Recurrencia endoscópica postoperatoria (rutgeerts score) Clinical score.	No diferencia significativa
Marteu 2006 Remisión postoperatoria	<i>Lactobacillus johnsonii</i> LA1 2x10 ⁹ CFU/d	98	Doble ciego aleatorizado controlado con placebo	Placebo	6 meses	Recurrencia endoscópica postoperatoria (rutgeerts score) Clinical score.	No diferencia significativa
Prantera and Scribano 2002 Remisión postoperatoria	<i>Lactobacillus</i> GG 12x10 ⁹ UFC/d	45	Doble ciego aleatorizado controlado con placebo, unicéntrico	Placebo	12 meses	Recurrencia endoscópica postoperatoria (rutgeerts score) CDAI	No diferencia significativa.

Tabla 3.11.4. Ensayos clínicos publicados sobre los efectos de probióticos en el mantenimiento de la remisión postcirugía en enfermedad de Crohn.

Autor	Probiótico	N	Diseño estudio	Comparador	Duración estudio	Resultado medido	Resultado
Tursi 2010	VSL#3 (3.6x10 ¹² CFU) +	144	Doble ciego aleatorizado controlado con placebo	Placebo	8 semanas	UCDAI	UCDAI >50% disminuye un 63.1% VSL#3 vs. 40.8% placebo (P=0.01). Disminución UCDAI>3 in 60.5% VSL#3 vs. 41.4% placebo (P=0.017). No diferencias estadísticamente significativas para remisiones o puntuaciones endoscópicas
Matthes 2010	<i>E. coli</i> Nissle 1917 1x10 ⁸ CFU/ml en enemas Grupo 1 = 40 ml N= 24 Grupo 2 = 20 ml N= 23 Grupo 3 = 10 ml N = 23	90	Doble ciego aleatorizado controlado con placebo	Placebo N = 20	4-8 semanas	UCDAI	No diferencias significativas en análisis por intención de tratamiento pero significativa en el análisis por protocolo dosis dependiente con una remisión respectivamente de: 52.9%, 44.4%, 27.3%, 18.2% (P=0.0446)

Autor	Probiótico	N	Diseño estudio	Comparador	Duración estudio	Resultado medido	Resultado
Sood 2009	VSL#3 (3.6x10 ¹¹ CFU)	147	Doble ciego aleatorizado controlado con placebo	Placebo	12 semanas	UCDAI	6 semanas: disminución UCDAI>50% 12 semanas: disminución UCDAI >3 Remisión >> con VSL#3
Miele 2009	VSL#3 (4, 5-18x10 ⁹ CFU) + Terapia de inducción con corticoides	29	Doble ciego aleatorizado controlado con placebo	Placebo	12 meses	CAI e índice endoscópico	Mejoría significativa tras corticoides en grupo VSL#3 VS placebo y menores puntuaciones endoscópicas
Zocco 2006	<i>Lactobacillus</i> GG 18x10 ⁹	187	Open label, aleatorizado	Mesalazina 2.4g/d	12 meses	CAI	No diferencias
Suzuki 2006	Bifidogenic growth stimulator 4.5g/d	12	Abierto	----	1 mes	CAI e índice endoscópico	Disminución significativa en CAI e IE
Furrie 2005	<i>Bifidobacterium longum</i> + FOS	18	Aleatorizado doble ciego controlado con placebo	Placebo	1 mes	CAI, Índice Baron	Mejoría con terapia de simbióticos
Bibioni 2005	VSL#3 3.6x10 ¹² /d	34	Abierto, multicéntrico	----	6 semanas	UCDAI	Remisión / respuesta 77%
Kato 2004	Yakult 100 ml/d (<i>Bifidobacterium breve</i> y <i>B. bifidum</i> y <i>L. acidophilus</i>)	20	Aleatorizado controlado con placebo	Placebo	3 meses	CAI, endoscopia	Probiótico significativamente superior
Kruis 2004	<i>E. coli</i> Nissle 1917	327	Aleatorizado, doble ciego, doble dummy, multicéntrico	Mesalazina 1.5g/d	12 meses	Índice actividad de Rachmilewitz	No diferencias, estadísticamente equivalente a mesalazina 1.5 g
Tursi 2004	VSL#3 9x10 ⁹ /d + balsalazina 2.25 g/d	90	Aleatorizado, multicéntrico	Basalazina 4.5 g o mesalazina 2.4 g/d	8 semanas	Índice actividad de Rachmilewitz	No diferencias, estadísticamente equivalente a mesalazina 1.5 g
Guslandi 2003	<i>S. boulardii</i> 750 mg/d	25	Abierto	---	1 mes	Índice actividad de Rachmilewitz	Remisión 68%
Ishikawa 2003	Yakult 100 ml/d	21	Aleatorizado open label	Terapia estándar CU	12 meses	Índice clínico predefinido	Significativamente mejor en el grupo Yakult
Rembacken 1999 Inducción	<i>E. coli</i> Nissle 1917 10 ¹¹ /d + prednisona + gentamicina	120	Aleatorizado, doble ciego	Mesalazina 2.4g/d + prednisona + gentamicina	3 meses	Índice clínico redefinido, índice de Baron endoscópico	No diferencia
Kruis 1997	<i>E. coli</i> Nissle 1917 (5x10 ¹⁰ /d)	120	Aleatorizado, doble ciego, doble dummy, multicéntrico	Mesalazina 1.5g/d	meses	CAI	No diferencias

Tabla 3.11.5. Ensayos clínicos publicados sobre los efectos de probióticos en la inducción en colitis ulcerosa.

Autor	Probiótico	N	Diseño estudio	Comparador	Duración estudio	Resultado medido	Resultado
Miele 2009	VSL#3 (4, 5-18x10 ⁹ CFU) +	29	Aleatorizado doble ciego controlado con placebo	Placebo	12 meses	CAI, índice endoscópico e histológico.	No diferencia significativa en el mantenimiento de la remisión. Menores puntuaciones endoscópicas e histológicas con VSL#3
Fujimori 2009	<i>Bifidobacterium longum</i> (2x10 ⁹ CFU) N=40	120	Aleatorizado, controlado	Synbiotic N=40 Prebiotic (psyllium 4g) N=40	4 semanas	IBDQ	No diferencia significativa comparando con la línea de partida para probióticos Mejoría en IBDQ con symbiotic clinicamente significativa
Zocco 2006	<i>Lactobacillus GG</i> 18x10 ⁹	187	Open label, aleatorizado	Mesalazina 2.4g/d	12 meses	CAI	No diferencias
Shanahan 2006	<i>L. salivarius</i> o <i>Bifidobacterium infantus</i> (1 x10 ⁹ CFU)	105	Aleatorizado doble ciego controlado con placebo	Placebo	12 meses	Mantenimiento de la remisión	No diferencia clinicamente significativa
Kruis 2004	<i>E. coli</i> Nissle 1917 (2.5-25 x10 ⁹ /d CFU)	327	Aleatorizado, doble ciego, doble dummy, multicéntrico	Mesalazina 1.5g/d	12 meses	Índice actividad de Rachmilewitz	No diferencias, estadísticamente equivalente a mesalazina 1.5 g
Cui 2004	Mezcla: <i>Enterococcus</i> , <i>Bifidobacterium</i> y <i>Lactobacillus</i>	30	Aleatorizado, controlado con placebo	Placebo	8 semanas	Evaluación clínica, endoscópica e histológica	Disminución de mediadores inflamatorios, sugiere prevención de brotes.
Ishikawa 2003	Yakult 100 ml/d	21	Aleatorizado open label	Terapia estándar CU	12 meses	Índice clínico predefinido	Significativamente mejor en el grupo Yakult
Rembacken 1999 Remisión	<i>E. coli</i> Nissle 1917 (5x10 ⁹ /d)	120	Aleatorizado, doble ciego	Mesalazina 1.2g/d	12 meses	Índice clínico redefinido, índice de Baron endoscópico	No diferencia
Kruis 1997	<i>E. coli</i> Nissle 1917 (CFU > 10 ⁹)	120	Aleatorizado, doble ciego, doble dummy, multicéntrico	Mesalazina 1.5g/d	3 meses	CAI	No diferencias

Tabla 3.11.6. Ensayos clínicos publicados sobre los efectos de probióticos en el mantenimiento de la remisión en colitis ulcerosa.

Conclusiones

El empleo de probióticos en la EII es, desde el punto de vista fisiopatológico, una buena alternativa terapéutica. Sin embargo, aunque los datos de los estudios realizados sugieren que tendrían un impacto favorable, sería deseable poder realizar más ensayos controlados y con mayor número de pacientes para poder aplicar en la práctica los efectos beneficiosos que tienen sobre la microbiota intestinal y que repercutirían positivamente en la enfermedad.

3.12. Reservoritis / pouchitis

Sonia Albertos Rubio, Raquel Herraiz Cristóbal

Definición

El término de pouchitis indica una inflamación idiopática en el reservorio ileal con anastomosis al ano, que queda tras colectomía con anastomosis ileoanal (IPAA).

Epidemiología

La pouchitis se observa en pacientes sometidos a IPAA, por colitis ulcerosa en aproximadamente un 20% al cabo de 1 año y un 50% a los 5 años. Es mucho menos frecuente en los casos con IPAA por poliposis familiar.

Clínica

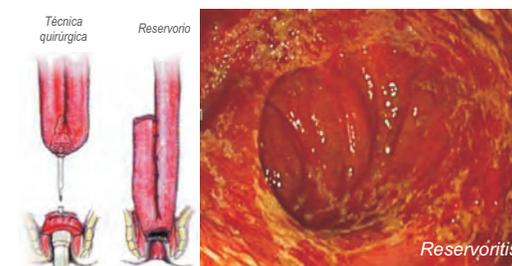
Los síntomas de pouchitis son: aumento del número de deposiciones, urgencia rectal, hematoquecia y dolor abdominal (generalmente pélvico).

Diagnóstico

El diagnóstico de pouchitis suele realizarse en base a los hallazgos clínicos, endoscópicos e histológicos. Es importante descartar reactivación de la enfermedad inflamatoria intestinal y sobreinfección por citomegalovirus.

Tratamiento

El tratamiento para la remisión de la pouchitis, son los antibióticos. El más eficaz es ciprofloxacino. Aunque también se han utilizado otros como metronidazol o rifaximina. También son útiles los enemas de budesonida. Para el mantenimiento de la remisión sólo han parecido más eficaces que el placebo los probióticos (VSL#3).



Se han empleado otros agentes sin demostrar superioridad al placebo en el mantenimiento (supositorios de glutamina, enemas jabonosos de carbonato de bismuto).

Papel de los probióticos

Los estudios microbiológicos realizados en pacientes con pouchitis demuestran: persistencia de fusobacterias y especies entéricas, ausencia de *Streptococcus* y aumento de *Clostridium perfringens*. Estos cambios, apoyan de una forma racional el uso de prebióticos en la pouchitis.

Evidencia científica

Existen varios estudios realizados con VSL#3 y resumidos en dos metanálisis recientes, que demuestran la efectividad de estos probióticos en la prevención de pouchitis recurrente tras inducción de remisión con antibióticos. Sin embargo, no se han demostrado útiles otros probióticos.

Gionchetti (2003)	VSL#3 9x10 ¹¹ CFU	40	Aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo.	Placebo	12 meses	PDAI	VSL#3 significativamente superior en la prevención de reservoritis
Gosselink (2004)	<i>Lactobacillus rhamnosus GG</i> 4x10 ¹⁰ /d	42	Abierto	Control histórico	12 meses	Juicio clínico, endoscópico e histológico	Menos episodios de reservoritis en grupo probióticos

Tabla 3.12.1. Ensayos clínicos publicados sobre los efectos de probióticos en la prevención de reservoritis.

Pronio (2008)	VSL#3 3.9x10 ¹¹ /d	31	Abierto aleatorizado controlado	Controles sin tratamiento	12 meses	PDAI	Descenso del PDAI (1.5 a 0.3) durante los 3,6 y 12 meses del estudio en pacientes con VSL#3
Laake (2005)	Cultura 500 ml/d (lactobacilos + bifidobacterias)	61	Abierto	-----	1mes	PDAI	Descenso de PDAI durante el estudio

Shen (2005)	VSL#3 1.8x10 ¹² /d	31	Abierto	-----	14+-7 meses	PDAI	VSL#3 efectivo en el 19% de los pacientes con reservoritis estudiados
Gosselink (2004)	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG CFU>10 ¹⁰	117	Aleatorizado controlado	Placebo	3 años	Tiempo de remisión	Mayor duración de la remisión
Mimura (2004)	VSL#3 1.8x10 ¹² /d	36	Aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, 2 centros	Placebo	12 meses	PDAI	VSL#3 significativamente superior en el mantenimiento la remisión de reservoritis
Kuisma (2003)	<i>Lactobacillus</i> GG 4x10 ¹⁰ /d	20	Aleatorizado doble ciego, controlado con placebo	Placebo	3 meses	PDAI e histología	No efectos significativos
Gionchetti (2000)	VSL#3 1.8x10 ¹² /d	40	Aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo.	Placebo	9 meses	PDAI	VSL#3 significativamente superior en el mantenimiento la remisión de reservoritis

Tabla 3.12.2. Ensayos clínicos publicados sobre los efectos de probióticos en la inducción y mantenimiento de la remisión en reservoritis. (CDAI: Crohn's disease Activity Index; CAI: clinical activity index; PDAI: Pluchitis Disease Activity Index; IOBD: Index Of Bowel Disease score; UCDAI: ulcerative colitis disease activity index.; IBDQ: inflammatory bowel disease questionnaires ; *Mezcla: *Bifidobacterium breve*, *Lactobacillus casei*, *Bifidobacterium longum*, *psyllium*; ** Synbiotic 2000 contiene 4 probióticos y 4 prebióticos: 1010 *Pediococcus pentosaceus*, 1010 *L. raffinolactis*, 1010 *L. paracasei* subsp. *paracasei* 19, 1010 *L. plantarum* 2362; 2.5 g _ - glucans, 2.5 g inulin, 2.5 g pectin, 2.5 g resistant Starch; VSL#3: mezcla comercial que contiene: *Bifidobacterium longum*, *B. infantis*, *B. breve*, *Lactobacillus acidophilus*, *L. casei*, *L. delbrueckii* subsp *bulgaricus*, *L. plantarum*, y *Streptococcus salivarius* subsp *thermophilus*).

Conclusiones

Los ensayos clínicos controlados, aleatorizados y bien diseñados han demostrado ser, además de llamativos, consistentes. Este papel tan beneficioso terapéuticamente de los probióticos en la reservoritis abre una puerta al tratamiento en determinadas situaciones de la colitis ulcerosa y de la enfermedad de Crohn. La mezcla VSL#3 ha demostrado ser eficaz tanto en la prevención como en el tratamiento de los pacientes con pouchitis aguda y crónica.

3.13. Síndrome de intestino irritable

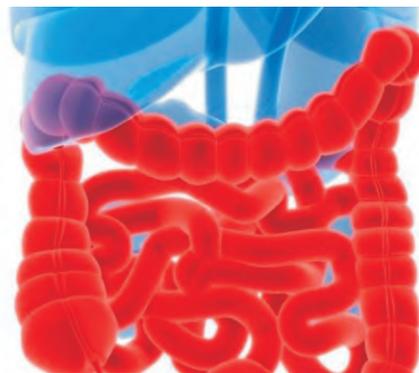
Jimena Pérez Moreno

Definición

El síndrome de Intestino Irritable (SII) es un trastorno gastrointestinal funcional frecuente. Se caracteriza por la presencia de dolor abdominal y cambios en el ritmo intestinal en ausencia de alteración orgánica que lo justifique.

Epidemiología

Tiene una prevalencia de alrededor del 10-15% en la población occidental. Su etiopatogenia es aún desconocida aunque se postula que existe una alteración del sistema nervioso autónomo gastrointestinal (GI) que originaría una hipersensibilidad visceral anormal y alteración del ritmo gastrointestinal. Otros factores implicados son activación inmune/inflamación de la mucosa in-



testinal y alteración de la flora intestinal en los que los probióticos tendrán un papel fundamental.

Clínica

Se caracteriza por episodios de dolor abdominal tipo cólico con alteración en el ritmo intestinal (estreñimiento o diarrea). También puede haber síntomas de meteorismo, inapetencia o distensión abdominal. Deben estar presentes 3 días al mes durante los últimos 3 meses.

Diagnóstico

Es fundamentalmente clínico según criterios diagnósticos (Roma III) y no existe ninguna prueba que lo confirme. Sin embargo requiere de una serie de exámenes complementarios para descartar otras patologías orgánicas como la Enfermedad Celiaca, el cáncer de colon o la Enfermedad Inflamatoria Intestinal. Así pues debemos realizar: hemograma, VSG, hormonas tiroideas, anticuerpos de celiaquía, sangre oculta en heces y colonoscopia.

Tratamiento

Ningún tratamiento es definitivo y los que hay están orientados a prevenir las crisis sintomáticas. Se debe eliminar alimentos que las desencadene. Para el dolor abdominal se usan anticolinérgicos, antidepresivos (amitriptilina) o ansiolíticos. Se asocia a antidiarreicos (loperamida) en periodos de diarrea y fibras, laxantes o reguladores de la motilidad (domperidona) si hay estreñimiento.

Papel de los probióticos

Numerosos estudios demuestran la eficacia de los probióticos en el tratamiento del SII (Síndrome del Intes-

tino Irritable). Su eficacia se basa en propiedades como: influencia en medio ambiente intestinal, mantenimiento de la barrera intestinal y mucosa, modulación de respuesta inmunológica innata y adquirida intestinal y sistémica. Sin embargo, dada la heterogeneidad de los microorganismos estudiados, la duración y características de los pacientes implicados; los estudios más recientes no han resultado consistentes.

Evidencia científica

A continuación se ofrece una tabla resumen de los ensayos clínicos aleatorizados-controlados más recientes clasificados según el probiótico usado (Tabla 1). Los meta-análisis y revisiones más recientes (McFarland, 2008; Hoveyda N, 2009) están de acuerdo en que los probióticos disminuyen los síntomas del SII.

La mayoría de los estudios sugieren que *Bifido-bacterium*, posiblemente las especies del *Lactobacillus* y *E. coli* DSM 17252, tienen beneficios en el tratamiento del SII. Además existen estudios que han demostrado controlar los síntomas del SII usando probióticos con múltiples especies. Dos ensayos clínicos (Kajander K, 2005 y 2008) usan la combinación de múltiples especies de probióticos (*L. rhamnosus* GG, *L. rhamnosus* LC705, *Bifidobacterium breve* y *Propionibacterium freudenreichii* subsp *shermanii* JS) durante 5-6 meses demostrando disminuir las puntuaciones de síntomas totales (dolor abdominal, distensión, flatulencia y borborismos) de forma significativa. Sin embargo, para ser aceptado como opción terapéutica debe aclararse el subtipo de pacientes en el que son efectivos, las especies eficaces (únicas o mixtas), la dosis y la duración del tratamiento.

ESTUDIO	Probiótico Especie	Subespecie	Dosis	Tiempo (sem)	Criterios dx (n)	Resultado
Senn et al ¹⁰ (2002)	<i>Lactobacillus</i> sp.	<i>L. plantarum</i> 299 V	5 x 10 ⁷	4	Roma II (12)	No mejora los síntomas ni altera la fermentación colónica (p=0.011)
Sinn et al ¹¹ (2008)		<i>L. acidophilus</i> SDC 2012, 2013	2 x 10 ⁹	4	Roma III (40)	Reduce significativamente el dolor abdominal y el disconfort
Gawronska et al ¹² (2007)		<i>L. rhamnosus</i> GG	3 x 10 ⁹	4	Roma II (37, niños)	Reduce significativamente la frecuencia del dolor respecto al placebo (p=0.02)
O'Mahony et al ¹³ (2007)		<i>L. salivarius</i> UCC 4331	1 x 10 ¹⁰	8	Roma II (67)	No mejoría significativa en score síntomas individuales sobre placebo
Niv et al ¹⁴ (2005)		<i>L. reuteri</i> ATCC 55730	1 x 10 ⁸	24	Roma II (54)	No mejoría síntomas sobre placebo

ESTUDIO	Probiótico Especie	Cepa	Dosis	Tiempo (sem)	Criterios dx (n)	Resultado
Whorwell et al ¹⁵ (2006)	<i>Bifidobacterium</i> sp.	<i>B. infantis</i> 356724	1 x 10 ⁸	4	Roma II (362 mujeres)	Mejora los síntomas generales superando un 20% al placebo (p<0.01)
Guyonnet et al ¹⁶ (2008)		<i>B. animalis</i> DN 173010a	1.2 x 10 ¹⁰	6	Roma II (274 SII-predominio estreñimiento)	Mejoría de calidad de vida y síntomas digestivos (comparación con placebo no significativa)
Enck et al ¹⁷ (2009)	<i>Escherichia coli</i>	<i>E. coli</i> DSM 17252	Symbioflor-2	8	Criterio de un médico de atención primaria (298)	Mejora score síntomas globales y dolor abdominal respecto al placebo (p<0.01)
Kajander et al ⁸ (2008)	Mezcla	<i>L. rhamnosus</i> GG, <i>L. rhamnosus</i> LC705, <i>B. breve</i> Bb99 and <i>P. freudenreichii</i> subsp. <i>shermanii</i> JS	8-9 x 10 ⁹	20	Roma II (86)	Reducción de síntomas (dolor, distensión, flatulencia)(p=0.008)

Tabla 3.13.1. Ensayos clínicos sobre probióticos en el tratamiento del SII (Síndrome intestino irritable).

AUTOR (CITA), AÑO	Características del estudio	Resultados principales	Comentarios sobre aplicabilidad
P Moayyedi ² , 2010	RS de 19 EC. Pacientes: 1650 adultos con SII. Intervención: probióticos vs placebo/no tratamiento. Resultado: disminución de dolor abdominal o sintomatología global.	Mejoría de síntomas con probióticos respecto a placebo. RR 0.71 (IC 95% 0.57-0.68). NNT 4 (IC 95% 3-12.45). Heterogeneidad estadísticamente significativa.	Los probióticos parecen ser eficaces. La magnitud del beneficio y el tipo de especie es desconocida.
Darren M Brenner ³ , 2009	RS de 16 EC. Pacientes: adultos con SII (Manning o criterios Roma II). Intervención: probióticos vs placebo. Resultado: mejoría síntomas o disminuir frecuencia de eventos adversos.	<i>Bifidobacterium infantis</i> 35624 mostró eficacia significativa en reducir el score sintomático (p<0.05) en 2 EC adecuados. Ningún otro probiótico mostró mejoría significativa.	Limitaciones: 11 EC mal diseñados, ningún dato cuantificable de tolerancia o efectos secundarios. <i>B. infantis</i> 35624 es el único probiótico que ha mostrado eficacia en SII.
Nourieh Hoveyda ¹ , 2009	MA de 14 EC. Pacientes: 1225 adultos con SII (criterios Roma II). Intervención: probióticos vs placebo. Resultado: disminución de sintomatología global (dolor abdominal, distensión abdominal, meteorismo, borborismos).	Mejoría modesta de sintomatología global tras varias semanas de tratamiento. OR 1.6 (IC 95% 1.2-2.2). Heterogeneidad de resultados en cuanto a disminución del dolor abdominal, flatulencia y distensión abdominal por uso de distintas escalas. Pocos efectos 2º, buena tolerancia.	Limitaciones: solo incluye publicaciones en inglés. Distintas escalas de síntomas. Heterogeneidad de probiótico, dosis y tiempo de tratamiento. Se necesitan estudios que especifiquen el tipo de probiótico, dosis y subtipo de pacientes que se beneficiarían.

AUTOR (CITA), AÑO	Características del estudio	Resultados principales	Comentarios sobre aplicabilidad
Nikfar S ⁴ , 2008	MA de 8 EC. Pacientes: 1.011 adultos (11-51 años) con SII (criterios Roma). Intervención: Probióticos (<i>Bifidobacterium</i> , <i>Lactobacillus</i> y <i>Streptococcus salivarius</i> ssp) vs placebo. Tiempo de estudio: 24 semanas. Resultado: mejoría síntomas SII.	Mejoría significativa de síntomas con probióticos (RR 1.22, 95% CI: 1.07 to 1.4, p=0.0042). Mejoría síntomas: en el grupo probiótico del 53.1% vs grupo placebo 44.9%.	No heterogeneidad. Los probióticos pueden usarse como tratamiento suplementario a la terapia estándar del SII.
McFarland LV ⁵ , 2008	MA de 20 EC. Pacientes: 1404 adultos con SII. Intervención: probióticos media dosis 9x10 ⁹ (<i>Lactobacillus</i> , <i>Bifidobacterium infantis</i> , <i>Saccharomyces boulardii</i> y <i>Streptococcus faecium</i>) vs placebo. Resultado: % mejoría de síntomas globales y síntomas principales (dolor abdominal, pesadez, meteorismo).	Mejoría significativa de síntomas globales con probióticos (RR 0.77, 95% CI 0.62-0.94, NNT=7.3; 14 ECs; I2=68%). Disminuyen incidencia de dolor abdominal RR 0.78, 95% CI 0.69-0.88, NNT=8.9; 11 ECs; I2=73%). Reacciones adversas: 14 EC: no reacciones adversas serias. 3 EC: síntomas intestinales, epistaxis, ansiedad, mal sabor, angina.	Cautela en interpretar resultados. Aún no se puede recomendar el uso de probióticos de forma sistemática, depende del riesgo/beneficio que haga el clínico con el paciente.

MA: Metaanálisis; RS: Revisión Sistemática; EC: Ensayos Clínicos

Tabla 3.13.2. Principales estudios de Tripdatabase y WGO Graded Evidence sobre el uso de probióticos en el tratamiento del síndrome de intestino irritable.

Conclusiones

Existen varios ensayos clínicos realizados con probióticos para el SII. Todos ellos son estudios cortos, con limitaciones metodológicas y no consiguen demostrar de forma evidente el potencial de los probióticos en esta patología. Sin embargo, no demuestran teratogenicidad y podría verse un cierto beneficio clínico en el subgrupo de pacientes con SII y predominio de diarrea.

3.14. Hinchazón y distensión abdominal funcional

Luis Guerra Míguez

Definición

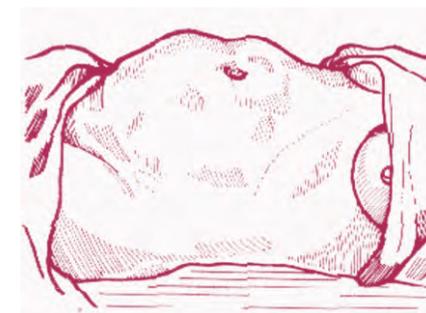
Es la sensación de plenitud abdominal o de distensión abdominal, sin criterios suficientes para catalogarlo como otro desorden gastrointestinal.

Epidemiología

Es una molestia muy frecuente (más en mujeres). Aunque aparentemente banal, puede alterar la calidad de vida de los pacientes.

Clínica

Los síntomas principales son la sensación de distensión abdominal o de plenitud abdominal que va aumentando a lo largo del día, encontrándose mejor por la mañana. En ocasiones se puede acompañar de dolor tanto a nivel abdominal como en otras localizaciones. Como desorden funcional no se acompaña de pérdida de peso, diarrea, y déficits nutricionales; la presencia de esta clínica hacernos sospechar otra patología.



Diagnóstico

Criterios diagnósticos

Durante al menos 12 semanas (no necesariamente consecutivas) en los últimos 12 meses, presentar:

- Sensación de plenitud/distensión abdominal o distensión visible

- Criterios diagnósticos insuficientes para dispepsia funcional o síndrome del intestino irritable u otros desórdenes funcionales

Debe hacerse diagnóstico diferencial con enfermedad celíaca, malabsorción de azúcares (lactosa, fructosa, sorbitol) o sobrecrecimiento bacteriano.

Tratamiento general

El tratamiento se basa en dos pilares

Dieta y estilo de vida: comidas pequeñas, frecuentes y regulares; reducir el consumo de grasa; evitar estreñimiento; ejercicio regular



Farmacológico

- Aumento de la eliminación del gas intestinal:
 - Simeticona y carbón activado
 - Procinéticos (tegaserod y prostigmina)

- Disminuir la producción mediante alteraciones en la flora bacteriana intestinal:
 - Antibióticos no absorbibles (Rifaximina)
 - Probióticos

Papel de los probióticos

Los estudios realizados sobre la relevancia del papel de los probióticos en distensión abdominal funcional en adultos son escasos, sin embargo los estudios realizados acerca de la distensión abdominal como síntoma en otros desórdenes gastrointestinales funcionales (dispepsia funcional, síndrome del intestino irritable) ofrecen datos esperanzadores.

Evidencia científica

Revisiones realizadas sobre la eficacia de los probióticos en el tratamiento de la distensión abdominal como síntoma.

- **Schmulson M, Chang L (2011):** analizaron 89 estudios realizados en adultos que valoraban la eficacia del tratamiento de la distensión abdominal (18% de los pacientes padecían dispepsia funcional, 61% síndrome del intestino irritable, 10% estreñimiento crónico y 10% otros desórdenes funcionales gastrointestinales; no se llevaron a cabo estudios en pacientes diagnosticados de distensión abdominal funcional).

Ensayos clínicos publicados sobre los efectos de los probióticos en la distensión abdominal en desórdenes funcionales gastrointestinales

Autor	Probiótico	N	Diseño estudio	Comparador	Duración estudio	Resultado medido	Resultado
Kalman DS 2009	<i>Bacillus coagulans</i>	61 (30+31)	Randomizado controlado con placebo	Placebo	4 semanas	GSRS*, SODA*	Mejoría significativa en dolor abdominal (GSRS score). No significación en resto de variables
Ringel Kulka T, 2011	<i>Lactobacillus acidophilus</i> NCFM <i>Bifidobacterium lactis</i> Bi-07; 2x10 ¹¹ UFC/d	60 (31+29)	Doble ciego controlado con placebo	Placebo	8 semanas	Mejoría sintomática global, grado de satisfacción, cambios en síntomas específicos, efecto microbiológico (PCR fecal)	No mejoría significativa en mejoría global/satisfacción. Si mejoría significativa en síntoma de distensión abdominal
Linda S. Kim 2006	Combinaciones (solo probióticos vs solo nutrientes vs probióticos+nutrientes)	72	Randomizado, doble ciego, controlado con placebo	Otros probióticos, otros nutrientes y placebo	12 semanas	GIQLI, VAS, LMT, SF-36	No mejoría estadísticamente significativa

GSRS: Gastrointestinal Symptom Rating Scale (dolor abdominal, distensión abdominal, flato abdominal). SODA: Severity of dyspepsia Assessment. GIQLI: Gastrointestinal Quality of life index. VAS: Visual Analogue Scale for GI symptoms. LMT: Lactulosa y Manitol test.

Tabla 3.14.1. Ensayos clínicos publicados sobre los efectos de los probióticos en la distensión abdominal en desórdenes funcionales gastrointestinales.

Conclusiones

Los probióticos han demostrado su eficacia para el tratamiento de la distensión abdominal en algunos desórdenes funcionales gastrointestinales, aunque faltan más estudios. La mezcla de probióticos VSL#3 durante 4-8 semanas se ha mostrado eficaz disminuyendo la flatulencia de forma considerable y la sensación de hinchazón por parte del paciente.

3.15. Enfermedad hepática y otras infecciones extraintestinales

Sonia Albertos Rubio, Cristina Arribas Sánchez

Enfermedad hepática

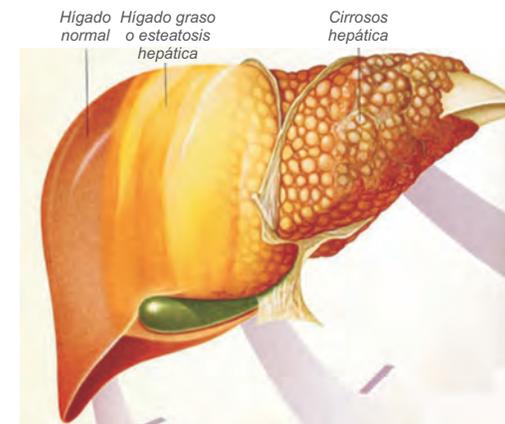
En la esteatosis hepática no alcohólica se ha propuesto que los probióticos podrían modular la flora intestinal influyendo el eje intestino-hígado y mejorando dicha enfermedad. Existen trabajos preliminares con mejoría en cuanto a parámetros analíticos (transaminasas, peroxidación lipídica) aunque es necesario realizar más estudios para extraer conclusiones.

En pacientes cirróticos con encefalopatía mínima se han utilizado simbióticos, aunque en un número pequeño de pacientes, demostrándose una mejoría en el amonio, de la encefalopatía y de la ecología intestinal. En pacientes sometidos a transplante hepático se han empleado simbióticos frente a placebo observándose que la incidencia de infecciones bacterianas postoperatorias disminuyó significativamente.

Existen múltiples estudios que asocian una mejoría de la encefalopatía hepática con el uso de probióticos. Estos reducen el amonio en sangre debido al aumento de una flora intestinal no productora de ureasa. Sin embargo son necesarios más estudios para confirmar este beneficio.

- **Shukla S et. (2011):** metanálisis realizado en base a 9 estudios demuestran que los probióticos mejoran la encefalopatía hepática residual. Además demuestran que no aumentan el número de efectos adversos y que son mejor tolerados que la lactulosa.

- **Pereg D et al. (2011):** ensayo aleatorizado, realizado con 36 pacientes con cirrosis compensada, a los que se les administran probióticos o placebo. No consiguieron demostrar mejoría clínica ni analítica en este tipo de enfermos, salvo en el subgrupo de aquellos que tienen unos niveles de amoniemia elevados, donde parece que al mes de la administración de probióticos consiguen reducir los niveles de amonio.



Pancreatitis

En adultos la administración de probióticos ha demostrado ser eficaz en la prevención de la sepsis asociada a pancreatitis grave. En diversos trabajos se ha observado una menor incidencia de necrosis infectadas y abscesos. Sin embargo, en el estudio de Besselink y cols (2008) se detectó un aumento en la mortalidad tras la administración de una mezcla de probióticos en pacientes con pancreatitis aguda grave.

Pacientes quirúrgicos y en UCI

En la mayoría de los estudios realizados, los preparados simbióticos disminuyen la incidencia de infecciones bacterianas respecto a la nutrición enteral o parenteral, aunque queda por demostrar si son efectivos en el descenso de mortalidad, estancias o fracaso multiorgánico, para poder abrir una nueva estrategia terapéutica para la prevención de complicaciones sépticas en pacientes críticos.

Conclusiones

Aunque los estudios no son del todo concluyentes, parece que existe una mejoría con el empleo de probióticos en los pacientes con encefalopatía hepática, observándose también una disminución de la incidencia de sepsis en los afectados de pancreatitis. Queda por determinar el papel de los simbióticos en la prevención de las complicaciones sépticas de los pacientes críticos.

3.16. Prevención del cáncer colorrectal

Jimena Pérez Moreno

Introducción

El cáncer de intestino grueso más frecuente en la población general es el adenocarcinoma colorrectal. Otros tumores malignos incluyen carcinoma escamoso, leiomiomas, linfomas, tumor carcinoide maligno o el sarcoma de Kaposi. El 75% aparecen en colon descendente, sigma y recto. En las últimas décadas ha aumentado la proporción de tumores proximales de colon descendente. Es un problema público cuya mortalidad ronda el 50%.

Epidemiología

El adenocarcinoma colorrectal es uno de los tumores malignos más frecuentes en el mundo occidental, predominando en varones a partir de los 50 años de vida. Es el tercer cáncer más frecuente en EEUU. Algunos factores etiológicos implicados son: edad (pico a los 75 años), factores ambientales (dieta rica en grasas e hipercalórica, baja actividad física y obesidad), enfermedades asociadas (colitis ulcerosa, Crohn, ureterosigmoidostomía, bacteriemia por *Streptococcus bovis*), antecedentes personales oncológicos (cáncer colorrectal, cáncer genital), antecedentes familiares de cáncer colorrectal o poliposis familiar.

Clínica

La sintomatología clínica dependerá fundamentalmente de la localización y el tamaño del tumor. Por orden anatómico: los tumores de ciego y colon ascendente debutarán con síntomas derivados del sangrado (anemia microcítica hipocrómica); los de colon transverso con síntomas obstructivos o incluso perforación; por último, los de recto-sigma debutarán con alteración del ritmo intestinal, tenesmo o hematoquecia.

Diagnóstico

La colonoscopia y biopsia es el método de diagnóstico más sensible y su realización es obligada ante la sospecha de cáncer de colon. El método de cribado de cáncer de colon en mayores de 50 años es el test de hemorragia oculta y la detección en heces de células malignas. Su positividad obliga a realizar colonoscopia completa. Otros métodos son: ultrasonografía endoscópica y enema opaco. El antígeno carcinoembrionario (CEA) es más útil como factor pronóstico que diagnóstico.



Prevención

En cuanto a la prevención primaria, evitar factores etiológicos ambientales como una dieta saludable rica en fruta y baja en carne tiene un factor protector modulando la composición de la flora intestinal. Los suplementos con calcio y la aspirina pueden disminuir el riesgo de cáncer.

Papel de los probióticos

Los probióticos son capaces de modular de forma transitoria la flora intestinal reforzando las defensas naturales y protegiendo al intestino de agresiones. Existen publicaciones que muestran un beneficio en el uso de probióticos para la prevención del cáncer de colon como se explica a continuación.

Evidencia científica

En un estudio comparativo realizado por Ohara T. entre pacientes con cáncer de colon y adultos sanos observó un deterioro en la flora intestinal (más detección de *Lactobacillus* en sanos y predominancia de *Clostridium perfringens* en pacientes con cáncer) que mejoraba cuando se administraban probióticos (*Lactobacillus gasser*). Los autores concluyeron que los probióticos pueden ser una herramienta para la prevención del cáncer de colon.

En otro estudio realizado por Tlaskalová-Hogenová H et al. demostró un efecto directo de la flora intestinal



presente en la enfermedad inflamatoria intestinal y el desarrollo de carcinoma colorrectal usando modelos en humanos. De esta forma concluyó que la identificación de mecanismos moleculares en la flora intestinal que induzcan cambios patológicos o protectores permitiría alterar la flora intestinal de los humanos y prevenir el cáncer colorrectal. En esta tecnología se basan los probióticos y prebióticos.

La fermentación de la fibra por la flora intestinal produce unos metabolitos que protegen contra el cáncer de colon. Borowicki A. et al investigaron los efectos de la adición de probióticos LGG and Bb12 junto a aleurona de trigo (fibra) en la expresión de genes relacionados con la apoptosis y el crecimiento en células humanas de adenoma y adenocarcinoma. Concluyeron que dicha combinación promueve la apoptosis y diferenciación de ambas líneas celulares.

El *Lactobacillus casei shirota* (LCS) reduce significativamente la recurrencia de cáncer colorrectal incluso en pacientes con poliposis colónica y atipia moderada-severa. Así lo demuestra Nanno M, administrando leche con LCS que restaura la actividad de las células natural killer. Concluye que el LCS ayuda a fortalecer nuestro sistema de defensa contra el cáncer mediante la modulación de las funciones inmunes innatas.

Denipote FG realizó una revisión de la literatura publicada entre 2003 y 2008 sobre el papel de probióticos y prebióticos en la prevención y tratamiento del cáncer colorrectal. Los estudios demuestran una relación inversamente proporcional entre el consumo de éstos y el cáncer gracias a sus efectos en la estimulación de respuesta inmune, la reducción en la inflamación, la inhibición directa de la formación de las células tumorales y para la conversión de pre-cancerígenas en las sustancias cancerígenas.

Conclusiones

Los estudios realizados tanto en el cáncer colorrectal como de otros tipos de cánceres son prometedores, aunque es necesario realizar más estudios para determinar con exactitud tanto dosis como tipo de probióticos en cada uno de ellos.

Bibliografía

capítulo 3

Bibliografía -3.1

- Gao XW, Mubasher M, Fang CY, Reifer C, Miller LE. Dose-response efficacy of a proprietary probiotic formula of *Lactobacillus acidophilus* CL1285 and *Lactobacillus casei* LBC80R for antibiotic-associated diarrhea and *Clostridium difficile*-associated diarrhea prophylaxis in adult patients. *Am J Gastroenterol*. 2010; 105:1636-41. Epub 2010 Feb 9.
- Song HJ, Kim JY, Jung SA, Kim SE, Park HS, Jeong Y et al. Effect of probiotic *Lactobacillus* (Lacidofil® cap) for the prevention of antibiotic-associated diarrhea: a prospective, randomized, double-blind, multicenter study. *J Korean Med Sci*. 2010; 25:1784-91. Epub 2010 Nov 24.
- Szajewska H, Mrukowicz J. Meta-analysis: Nonpathogenic yeast *Saccharomyces boulardii* in the prevention of antibiotic-associated diarrhea. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22:365-72.

Bibliografía -3.2

- Castagliuolo I. A receptor decoy inhibits the enterotoxic effects of *Clostridium difficile* toxin A in rat ileum. *Gastroenterology*. 1996 Aug; 111(2):433-8.
- Castagliuolo I. et al. *Saccharomyces boulardii* protease inhibits *Clostridium difficile* toxin A effects in the rat ileum. *Infect Immun*. 1996 Dec; 64(12):5225-32.
- Dendukuri, N, Costa, V, McGregor, M, Brophy, JM. Probiotic therapy for the prevention and treatment of *Clostridium difficile*-associated diarrhoea: a systematic review. *CMAJ* 2005; 173:167-70.
- Floch, MH, Walker, WA, Guandalini, S, Hibberd, P, Gorbach, S, Surawicz, C, et al. Recommendations for probiotic use 2008. *J Clin Gastroenterol* 2008; 42 Suppl 2:S104-8.
- Katz, JA. Probiotics for the prevention of antibiotic-associated diarrhoea and *Clostridium difficile* diarrhoea. *J Clin Gastroenterol* 2006; 40:249-55.
- McFarland, LV, Surawicz, CM, Greenberg, RN, Fekety, R, Elmer, GW, Moyer, KA, et al. A randomized placebo-controlled trial of *Saccharomyces boulardii* in combination with standard antibiotics for *Clostridium difficile* disease. *Jama* 1994; 271:1913-8.
- Parkes, GC, Sanderson, JD, Whelan, K. The mechanisms and efficacy of probiotics in the prevention of *Clostridium difficile*-associated diarrhoea. *Lancet Infect Dis* 2009; 9:237-44.
- Pillai A, NR. Probióticos para el tratamiento de la colitis relacionada con el *Clostridium difficile* en adultos (Revisión Cochrane traducida.). *Biblioteca Cochrane plus* 2008;4; 4.
- Pothoulakis Ch. et al. *Saccharomyces boulardii* inhibits *Clostridium difficile* Toxin A binding and enterotoxicity in rat ileum. *Gastroenterology*, 1993;104: 1108-1115.
- Surawicz, CM, McFarland, LV, Greenberg, RN, Rubin, M, Fekety, R, Mulligan, ME, et al. The search for a better treatment for recurrent *Clostridium difficile* disease: use of high-dose vancomycin combined with *Saccharomyces boulardii*. *Clin Infect Dis* 2000; 31:1012-7.
- Wullt, M, Hagslatt, ML, Odenholt, I. *Lactobacillus plantarum* 299v for the treatment of recurrent *Clostridium difficile*-associated diarrhoea: a double-blind, placebo-controlled trial. *Scand J Infect Dis* 2003; 35:365-7.

Bibliografía -3.3

- Castelli, F, Saleri, N, Tomasoni, LR, Carosi, G. Prevention and treatment of traveller's diarrhoea. Focus on antimicrobial agents. *Digestion* 2006; 73 Suppl 1:109-18.
- Ericsson, CD. Nonantimicrobial agents in the prevention and treatment of traveller's diarrhoea. *Clin Infect Dis* 2005; 41 Suppl 8:S557-63.
- Takahashi, O, Noguchi, Y, Omata, F, Tokuda, Y, Fukui, T. Probiotics in the prevention of traveller's diarrhoea: meta-analysis. *J Clin Gastroenterol* 2007; 41:336-7.
- Mc Farland L. Meta-analysis of probiotics for the prevention of traveller's diarrhoea. *Travel Med Infect Dis* 2007; 5:97-105.

Bibliografía -3.4

- Liu Z, Qin H, Yang Z, Xia Y, Liu W, Yang J et al. Randomised clinical trial: the effects of perioperative probiotic treatment on barrier function and post-operative infectious complications in colorectal cancer surgery - a double-blind study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011; 33:50-63. doi: 10.1111/j.1365-2036.2010.04492.x. Epub 2010 Oct 25.
- Siempos II, Ntaidou TK, Falagas ME. Impact of the administration of probiotics on the incidence of ventilator-associated pneumonia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Care Med*. 2010 Mar; 38(3):954-62.
- Zaharoni H, Rimon E, Vardi H, Friger M, Bolotin A, Shahar DR. Probiotics improve bowel movements in hospitalized elderly patients-the PROAGE study. *J Nutr Health Aging*. 2011 Mar; 15(3):215-20.

Bibliografía -3.5

Chitapanarux I, Chitapanarux T, Traisathit P, Kudumpee S, Tharavichitkul E, Lorvidhaya V. Randomized controlled trial of live lactobacillus acidophilus plus *bifidobacterium bifidum* in prophylaxis of diarrhea during radiotherapy in cervical cancer patients. *Radiat Oncol*. 2010;5:31.

Delia, P, Sansotta, G, Donato, V, Frosina, P, Messina, G, De Renzis, C, et al. Use of probiotics for prevention of radiation-induced diarrhoea. *World J Gastroenterol* 2007; 13:912-5.

Fuccio L, Guido A, Eusebi LH, Laterza L, Grilli D, Cennamo V, Ceroni L, Barbieri E, Bazzoli F. Effects of probiotics for the prevention and treatment of radiation-induced diarrhoea. *J Clin Gastroenterol*. 2009; 43:506-13.

Bibliografía -3.6

Bleichner G et al. *Saccharomyces boulardii* prevents diarrhea in critically ill tube-fed patients. A multicenter, randomized, double-blind placebo-controlled trial. *Intensive Care Med* 1997; 23:517-23.

Costalos C et al. Enteral feeding of premature infants with *Saccharomyces boulardii*. *Early Human Develop* 2003; 74:89-96.

Ferrie S, Daley M. *Lactobacillus* GG as treatment for diarrhea during enteral feeding in critical illness: randomized controlled trial. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2011; 35:43-9. Epub 2010 Oct 26.

Frohman TJ, Chaboyer WP, Robertson IK, Gowardman J. Decrease in frequency of liquid stool in enterally fed critically ill patients given the multispecies probiotic VSL#3: a pilot trial. *Am J Crit Care*. 2010; 19:e1-11.

Nism AA. et al. Enteral nutrition support. *Nutrition*, 2005; 21:109-112.

Bibliografía -3.7

Allen SJ et al. Probióticos para el tratamiento de la diarrea infecciosa (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 2. Disponible en: <http://www.update-software.com>.

Dinleyici, EC, Eren, M, Yargic, ZA, Dogan, N, Vandenplas, Y. Clinical efficacy of *Saccharomyces boulardii* and metronidazole compared to metronidazole alone in children with acute bloody diarrhoea caused by amebiasis: a prospective, randomized, open label study. *Am J Trop Med Hyg* 2009; 80:953-5.

Bibliografía -3.8

Hummelen R, Arjan P, Vos, Van 't B, Land et al. Altered Host – Microbe Interaction in HIV: a target for intervention with Pro and Prebiotics. Review Article. *International Rev Immunology* 2010; 28:485-513. DOI: 10.3109/08883185.2010.50531

Hummelen R, Chagalucha J, Nicodemus L. et al. Effect of 25 weeks probiotic supplementation on immune function of HIV patients. *Gut Microbes* 2011;2:80-5.

Reid G. The potential role for probiotic yogurt for people living with HIV/AIDS. *Gut Microbes* 2010; 6: 411-4.

Saint-Marc T et al. Diarrhées en relation avec le sida. Essai endouble aveugle de *Saccharomyces boulardii*. *Sem Hosp (Paris)* 1995; 71:735-41.

Valdez Fernández-Baca LM. Manifestaciones Gastrointestinales en pacientes con el Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida. *Revista de Gastroenterología del Perú* 1997; 17, Supl. 1.

Bibliografía -3.9

Cremonini F. et al. Effect of different probiotic preparations on anti-*Helicobacter pylori* therapy-related side effects: a parallel group, triple blind, placebo-controlled study. *Am J Gastroenterol*. 2002 Nov; 97(11): 2744-9.

Duman DG. et al. Efficacy and safety of *Saccharomyces boulardii* in prevention of antibiotic-associated diarrhoea due to *Helicobacter pylori* eradication. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2005 Dec; 17(12):1357-61.

Francavilla R. et al. Inhibition of *Helicobacter pylori* infection in humans by *Lactobacillus reuteri* ATCC 55730 and effect on eradication therapy: a pilot study. *Helicobacter*. 2008 Apr; 13(2):127-34.

Lionetti E. et al. *Lactobacillus reuteri* therapy to reduce side-effects during anti-*Helicobacter pylori* treatment in children: a randomized placebo controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther*, 2007; 24: 1461-1468.

Myllyluoma E. et al. Probiotic supplementation improves tolerance to *Helicobacter pylori* eradication therapy--a placebo-controlled, double-blind randomized pilot study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005 May 15; 21(10):1263-72.

Sykora J. et al. Effects of a specially designed fermented milk product containing probiotic *Lactobacillus casei* DN-114 001 and the eradication of *H. pylori* in children: a prospective randomized double-blind study. *J Clin Gastroenterol*. 2005 Sep; 39(8):692-8.

Bibliografía -3.10

Alak J.I. et al. Effect of *Lactobacillus reuteri* on intestinal resistance to *Cryptosporidium parvum* infection in a murine model of acquired immunodeficiency syndrome. *Journal of Infectious Diseases* 1997; 175:218-21.

Albertos Rubio, S., Álvarez Calatayud, G., Subirats Núñez M. Parasitosis intestinales. En: Manrique I, Saavedra J, Gómez JÁ, Álvarez G. (Eds.) Guía de tratamiento de las enfermedades infecciosas en Urgencias Pediátricas. 3ª Edición. 2010. Madrid: Drug farma S.L. p. 707-28.

American Academy of Pediatrics. Drugs for Parasitic Infections. Antimicrobial Agents and Related Therapy. Section 4. En Red book. 2009:783-816.

Bautista-Garfias CR, Ixta-Rodríguez O, Martínez-Gómez F, López MG, Aguilar-Figueroa BR. Effect of viable or dead *Lactobacillus casei* organisms administered orally to mice on resistance against *Trichinella spiralis* infection. *Parasite* 2001; 8: S226–S228.

Benyacoub J, Pérez PF, Rochat F, et al. *Enterococcus faecium* SF68 enhances the immune response to *Giardia intestinalis* in mice. *Journal of Nutrition* 2005; 135:1171–6.

Besirbellioglu B, Ulcay A, Can M, et al. *Saccharomyces boulardii* and infection due to *Giardia lamblia*. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*. 2006; 38(6-7):479–81.

Dinleyici EC. et al. Clinical efficacy of *Saccharomyces boulardii* and Metronidazole compared to Metronidazole alone in children with acute bloody diarrhea caused by amebiasis: a prospective, randomized, open label study. *Am J Trop Med Hyg*, 2009; 80 (6): 953-955.

Dinleyici EC. et al. Clinical efficacy of *Saccharomyces boulardii* or metronidazole in symptomatic children with *Blastocystis hominis* infection. *Parasitol Res*. 2011 Mar; 108(3):541-5. Epub 2010 Oct 5.

Gill H.S. Probiotics to enhance anti-infective defenses in the gastrointestinal tract. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology* 2003; 7:755-73.

Goyal N. et al. *Lactobacillus rhamnosus* GG as an effective probiotic for murine Giardiasis. Hindawi Publishing Corporation. *Interdisciplinary Perspectives on Infectious Diseases*, 2011; 1-4.

Guillot CC, Bacallao EG, Dominguez MSC, Garcia MF, Gutierrez PM. Effects of *Saccharomyces boulardii* in children with chronic diarrhoea, especially cases due to giardiasis. *Revista Mexicana de Puericultura y Pediatría*. 1995; 2:1–11.

Hawrelak J. et al. Giardiasis: pathophysiology and management. *Altern Med Rev*. 2003; 8:129-42.

Humen MA, De Antoni GL, Benyacoub J, et al. *Lactobacillus johnsonii* La1 antagonizes *Giardia intestinalis* in vivo. *Infection and Immunity* 2005; 73:1265–9.

Mansour-Ghanaei F. et al. Efficacy of *Saccharomyces boulardii* with antibiotics in acute amoebiasis. *World J Gastroenterol*, 2003; 9 (8): 1832-1833.

Marie-Agnès Travers, Isabelle Florent, Linda Kohl, and Philippe Grellier. Probiotics for the control of parasites: an overview. *J Parasitol Res*. 2011: 610769.

Nisha Goyal, Ram Prakash Tiwari, and Geeta Shukla. *Lactobacillus rhamnosus* GG as an effective probiotic for murine giardiasis. Hindawi Publishing Corporation *Interdisciplinary Perspectives on Infectious Diseases* 2011, Article ID 795219, 4 pages doi:10.1155/2011/795219

Randazzo V, Costamagna S. R. Comparación del efecto de la administración oral de dos probióticos en ratones infestados con *Trichinella spiralis*. *Rev. Ibero-Latinoam. Parasitol*. 2010; 69:60-5.

Shukla G, Sharma G and Goyal N. Probiotic characterization of lactobacilli and yeast strains isolated from whey beverage and therapeutic potential of lactobacillus yoghurt in murine giardiasis. *Am. J. Biomed. Sci*. 2010; 2:248-61.

Shukla G, Sidhu RK. *Lactobacillus casei* as a probiotic in malnourished *Giardia lamblia*-infected mice: a biochemical and histopathological study. *Canadian Journal of Microbiology*. 2011;57:127; 57:127–35.

Shukla G. et al. Effect of *Lactobacillus casei* as a probiotic on modulation of giardiasis. *Dig Dis Sci*. 2008 Oct; 53(10):2671-9. Epub 2008 Feb 28.

Teixeira K.M. et al. Effects of non-specific immunopotentiators in experimental *Schistosoma mansoni* infection. *II. Corynebacterium parvum*. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo* 1996; 38: 359-63.

Travers MA. et al. Probiotics for the control of parasites: an overview. *J Parasitol Res*. 2011; 2011:610769. Epub 2011 Sep 28.

Bibliografia -3.11

- Bibliani R. et al. VSL-3 probiotic mixture induces remission in patients with active ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol*, 2005; 100 (7): 1539-1546.
- Bousvaros A. et al. A randomized, double-blind trial of *Lactobacillus* GG versus placebo in addition to standard maintenance therapy for children with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2005 Sep; 11(9): 833-9.
- Cain AM, Karpa KD. Clinical utility of probiotics in inflammatory bowel disease. *Altern Ther Health Med*. 2011; 17:72-9. Review.
- Cary VA, Boullata J. What is the evidence for the use of probiotics in the treatment of inflammatory bowel disease? *J Clin Nurs*. 2010; 19:904-16.
- Chermesh I, Tamir A, Reshef R, Chowers Y, Suissa A, Katz D, Gelber M, Halpern Z, Bengmark S, Eliakim R. Failure of Synbiotic 2000 to prevent postoperative recurrence of Crohn's disease. *Dig Dis Sci*. 2007 Feb;52(2):385-9. Epub 2007 Jan 9.
- Cui HH. et al. Effects of probiotic on intestinal mucosa of patients with ulcerative colitis. *World J Gastroenterol*, 2004; 10: 1521-1525.
- Floch MH Recommendations for Probiotic Use-2011 Update. *J Clin Gastroenterol*. 2011 Nov; 45 Yale University Workshop Report Advances in Clinical Use of Probiotics - 2011 Update "The Microbiota in Health and Disease":S168-S171
- Fujimori S, Gudis K, Mitsui K, Seo T, Yonezawa M, Tanaka S, Tatsuguchi A, Sakamoto C. A randomized controlled trial on the efficacy of synbiotic versus probiotic or prebiotic treatment to improve the quality of life in patients with ulcerative colitis. *Nutrition*. 2009 May; 25(5):520-5. Epub 2009 Feb 8.
- Fujimori S. et al. High dose probiotic and prebiotic cotherapy for remission induction of active Crohn's disease. *J Gastroenterol Hepatol*. 2007 Aug; 22(8):1199-204.
- Furrie E. et al. Synbiotic therapy (*Bifidobacterium longum*/Synergy 1) initiates resolution of inflammation in patients with active ulcerative colitis: a randomised controlled pilot trial. *Gut*. 2005 Feb; 54(2):242-9.
- Garcia Vilela E. *Scand J Gastroenterol*. 2008; 43(7):842-8.
- Guandalini S. Update on the role of probiotics in the therapy of pediatric inflammatory bowel disease *Expert Rev Clin Immunol*. 2010; 6:47-54. Review.
- Guslandi M, Giollo P, Testoni PA. A pilot trial of *Saccharomyces boulardii* in ulcerative colitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2003 Jun; 15(6):697-8.
- Guslandi M. et al. *Saccharomyces boulardii* in maintenance treatment of Crohn's disease. *Dig Dis Sci*. 2000 Jul; 45(7):1462-4.
- Haller D, Antoine JM, Bengmark S, Enck P, Rijkers GT, Lenoir-Wijnkoop I Guidance for substantiating the evidence for beneficial effects of probiotics: probiotics in chronic inflammatory bowel disease and the functional disorder irritable bowel syndrome. *J Nutr*. 2010; 140:690S-7S. Epub 2010 Jan 27. Review. Erratum in: *J Nutr*. 2010; 140:1189.
- Isaacs K, Herfarth H. Role of Probiotic Therapy in IBD. *Inflamm Bowel Dis* 2008; 14:1597-1605.
- Ishikawa H, Akedo I, Umesaki Y, Tanaka R, Imaoka A, Otani T. Randomized controlled trial of the effect of bifidobacteria-fermented milk on ulcerative colitis. *J Am Coll Nutr*. 2003 Feb; 22(1):56-63.
- Kato K. et al. Randomized placebo-controlled trial assessing the effect of bifidobacteria-fermented milk on active ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004 Nov 15; 20(10):1133-41.
- Kruis W, Schütz E, Fric P, Fixa B, Judmaier G, Stolte M. Double-blind comparison of an oral *Escherichia coli* preparation and mesalazine in maintaining remission of ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 1997 Oct; 11(5):853-8.
- Kruis W. et al. Maintaining remission of ulcerative colitis with the probiotic *Escherichia coli* Nissle 1917 is as effective as with standard mesalazine. *Gut*. 2004 Nov; 53(11):1617-23.
- Malchow HA. et al. Crohn's disease and *Escherichia coli*. A new approach in therapy to maintain remission of colonic Crohn's disease? *J Clin Gastroenterol*. 1997 Dec; 25(4):653-8.
- Martue P. et al. Ineffectiveness of *Lactobacillus johnsonii* LA1 for prophylaxis of postoperative recurrence in Crohn's disease: a randomized, double blind, placebo-controlled GETAID trial. *Gut* 2006; 842-847.
- Matthes H. et al. Clinical trial: probiotic treatment of acute distal ulcerative colitis with rectally administered *Escherichia coli* Nissle 1917 (EcN). *BMC Complement Altern Med*. 2010 Apr 15; 10:13.
- Meijer BJ, Dieleman LA. Probiotics in the treatment of human inflammatory bowel diseases: update 2011. *J Clin Gastroenterol*. 2011; 45 Suppl: S139-44.
- Miele E. et al. Effect of a probiotic preparation (VSL#3) on induction and maintenance of remission in children with ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol*. 2009 Feb; 104(2):437-43. Epub 2009 Jan 20.
- Prantera C. et al. Ineffectiveness of probiotics in preventing recurrence after curative resection for Crohn's disease: a randomised controlled trial with *Lactobacillus* GG. *Gut*. 2002 Sep; 51(3):405-9.
- Rembacken BJ, Snelling AM, Hawkey PM, Chalmers DM, Axon AT. Non-pathogenic *Escherichia coli* versus mesalazine for the treatment of ulcerative colitis: a randomised trial. *Lancet*. 1999 Aug 21; 354(9179):635-9.
- Schultz M. et al. *Lactobacillus* GG in inducing and maintaining remission of Crohn's disease. *BMC Gastroenterol*. 2004 Mar 15; 4:5.

- Sood A. et al. The probiotic preparation, VSL#3 induces remission in patients with mild-to-moderately active ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009 Nov; 7(11):1202-9, 1209.e1. Epub 2009 Jul 22.
- Suzuki A. et al. Bifidogenic growth stimulator for the treatment of active ulcerative colitis: a pilot study. *Nutrition*. 2006 Jan; 22(1):76-81. Epub 2005 Oct 12.
- Tursi A. et al. Low-dose balsalazide plus a high-potency probiotic preparation is more effective than balsalazide alone or mesalazine in the treatment of acute mild-to-moderate ulcerative colitis. *Med Sci Monit*. 2004 Nov;10; 10(11):P1126-31. Epub 2004 Oct 26.
- Tursi A. et al. Treatment of relapsing mild-to-moderate ulcerative colitis with the probiotic VSL#3 as adjunctive to a standard pharmaceutical treatment: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Am J Gastroenterol*. 2010 Oct; 105(10):2218-27. Epub 2010 Jun 1.
- Van Gossum A. et al. Multicenter randomized-controlled clinical trial of probiotics (*Lactobacillus johnsonii*, LA1) on early endoscopic recurrence of Crohn's disease after ileo-caecal resection. *Inflamm Bowel Dis*. 2007 Feb;13(2):135-42.
- Zocco MA. et al. Efficacy of *Lactobacillus* GG in maintaining remission of ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006 Jun 1; 23(11):1567-74.

Bibliografia -3.12

- Gosselink MP, Schouten WR, van Lieshout LM, Hop WC, Laman JD, Ruseler-van Embden JG. Delay of the first onset of pouchitis by oral intake of the probiotic strain *Lactobacillus rhamnosus* GG. *Dis Colon Rectum*. 2004 Jun;47(6):876-84. Epub 2004 Apr 19.
- Gionchetti P, Rizzello F, Venturi A, Brigidi P, Matteuzzi D, Bazzocchi G, Poggioli G, Miglioli M, Campieri M. Oral bacteriotherapy as maintenance treatment in patients with chronic pouchitis: a double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology*. 2000 Aug; 119(2):305-9.
- Gionchetti P, Rizzello F, Helwig U, Venturi A, Lammers KM, Brigidi P, Vitali B, Poggioli G, Miglioli M, Campieri M. Prophylaxis of pouchitis onset with probiotic therapy: a double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology*. 2003 May; 124(5):1202-9.
- Holubar SD, Cima RR, Sandborn WJ, Pardi DS. Treatment and prevention of pouchitis after ileal pouch-anal anastomosis for chronic ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010; 16: CD001176. Review.
- Kuisma J, Mentula S, Jarvinen H, Kahri A, Saxelin M, Farkkila M. Effect of *Lactobacillus rhamnosus* GG on ileal pouch inflammation and microbial flora. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003 Feb 15;17(4):509-15.
- Laake KO, Bjørneklett A, Aamodt G, Aabakken L, Jacobsen M, Bakka A, Vatn MH. Outcome of four weeks' intervention with probiotics on symptoms and endoscopic appearance after surgical reconstruction with a J-configured ileal-pouch-anal-anastomosis in ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol*. 2005 Jan; 40(1):43-51.

Bibliografia -3.13

- Aerssens J, Camilleri M, Talloen W, et al. Alterations in mucosal immunity identified in the colon of patients with irritable bowel syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;; 6:94-205.
- Beom Jae Lee and Young-Tae Bak Irritable bowel syndrome, gut microbiota and probiotics *J Neurogastroenterol Motil*, Vol. 17 No. 3 July, 2011 DOI: 10.5056/jnm.2011.17.3.252.
- Brenner DM, Moeller M, Chey WD, Schoenfeld PS. The utility of probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome: a systematic review. *Am J Gastroenterol* 2009; 104:1033-1049.
- Darren M Brenner MD, Matthew J Moeller MD, William D Chey MD and Philip S Schoenfeld MD, MSc (Epi) The utility of probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome: a systematic review *Am J Gastroenterol* 2009; 104:1033-1049.
- Enck P, Zimmermann K, Menke G, Klosterhalfen S. Randomized controlled treatment trial of irritable bowel syndrome with a probiotic *E. coli* preparation (DSM17252) compared to placebo. *Gastroenterol* 2009; 47:209-214.
- Gawrońska A, Dziechciarz P, Horvath A, Szajewska H. A randomized double-blind placebo-controlled trial of *Lactobacillus* GG for abdominal pain disorders in children. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25:177-184.
- Guyonnet D, Chassany O, Ducrotte P, 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* 2007; 26:475-486.
- Hong KS, Kang HW, Im JP, et al. Effect of probiotics on symptoms in Korean adults with irritable bowel syndrome. *Gut Liver* 2009; 3:101-107.
- Hoveyda N, Heneghan C, Mahtani KR, Perera R, Roberts N, Glasziou P. A systematic review and meta-analysis: probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome. *BMC Gastroenterol* 2009; 9:15.
- Kajander K, Hatakka K, Poussa T, Färkkilä M, Korpela R. A probiotic mixture alleviates symptoms in irritable bowel syndrome patients: a controlled 6-month intervention. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22:387-394.
- Kajander K, Myllyluoma E, Rajilić-Stojanović M, et al. Clinical trial: multispecies probiotic supplementation alleviates the symptoms of irritable bowel syndrome and stabilizes intestinal microbiota. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 27:48-57.

Longstreth GF, Thompson WG, Chey WD, Houghton LA, Mearin F, Spiller RC. Functional bowel disorders. *Gastroenterology* 2006; 130:1480-1491.

McFarland LV, Dublin S. Meta-analysis of probiotics for the treatment of irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol* 2008; 14:2650-2661.

Moayyedi P. et al. The efficacy of probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome: a systematic review. *Gut* 2010; 59:325-332 doi:10.1136/gut.2008.167270

Ng SC, Hart AL, Kamm MA, Stagg AJ, Knight SC. Mechanisms of action of probiotics: recent advances. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15:300-310.

Nikfar S, Rahimi R, Rahimi F, Derakhshani S, Abdollahi M. Efficacy of probiotics in irritable bowel syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Diseases of the Colon and Rectum* 2008; 51(12): 1775-1780

Niv E, Naftali T, Hallak R, Vaisman N. The efficacy of *Lactobacillus reuteri* ATCC 55730 in the treatment of patients with irritable bowel syndrome - a double blind, placebo-controlled, randomized study. *Clin Nutr* 2005; 24:925-931.

Nourieh Hoveyda, Carl Heneghan, Kamal R Mahtani, Rafael Perera, Nia Roberts and Paul Glasziou. A systematic review and meta-analysis: probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome. *BMC Gastroenterology* 2009, 9:15

O'Mahony L, McCarthy J, Kelly P, et al. *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* in irritable bowel syndrome: symptom responses and relationship to cytokine profiles. *Gastroenterology* 2005; 128: 541-551.

Sen S, Mullan MM, Parker TJ, Woolner JT, Tarry SA, Hunter JO. Effect of *Lactobacillus plantarum* 299v on colonic fermentation and symptoms of irritable bowel syndrome. *Dig Dis Sci* 2002; 47: 2615-2620.

Sinn DH, Song JH, Kim HJ, et al. Therapeutic effect of *Lactobacillus acidophilus*-SDC 2012, 2013 in patients with irritable bowel syndrome. *Dig Dis Sci* 2008; 53:2714-2718.

Whorwell PJ, Altringer L, Morel J, et al. Efficacy of an encapsulated probiotic *Bifidobacterium infantis* 35624 in women with irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 1581-1590.

Bibliografía -3.14

Di Stefano M. Probiotics and functional abdominal bloating. *J Clin Gastroenterol*, 2004; 38: S102-3.

Kim L. Efficacy of probiotics and nutrients in functional gastrointestinal disorders: a preliminary clinical trial. *Dig Dis Sci*. 2006;; 5:2134-44.

Ringel-Kulka. Probiotic bacteria *Lactobacillus acidophilus* NCFM and *Bifidobacterium lactis* Bi-07 versus placebo for the symptoms of bloating in patients with functional bowel disorders: a double-blind study. *J Clin Gastroenterol* 2011; 45:518-25.

Schmulson M, Chang L. Review article: the treatment of functional abdominal bloating and distension. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011; 33:1071-86.

Bibliografía -3.15

Guarner F. Uso de probióticos en la prevención y tratamiento de enfermedades digestivas. En: Serrano M, Sastre A, Cobo JM, eds. *Tendencias en Alimentación Funcional*. Madrid: Instituto Danone; 2005: p. 99-109.

Pereg D, Kotliroff A, Gadot N, Hadary R, Lishner M, Kitay-Cohen Y. Probiotics for patients with compensated liver cirrhosis: a double-blind placebo-controlled study. *Nutrition*. 2011; 27:177-81. Epub 2010 May 10.

Sartor RB. Probiotics for gastrointestinal diseases. www.uptodate.com 2009 May.

Shukla S, Shukla A, Mehboob S, Guha S Meta-analysis: the effects of gut flora modulation using prebiotics, probiotics and synbiotics on minimal hepatic encephalopathy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011; 33:662-71. doi: 10.1111/j.1365-2036.2010.04574.x. Epub 2011 Jan 20. Review.

Besseelink MG, van Santvoort HC, Buskens E, Boermeester MA, van Goor H, Timmerman HM, Nieuwenhuijs VB, Bollen TL, van Ramshorst B, Witterman BJ, Rosman C, Ploeg RJ, Brink MA, Schaapherder AF, Dejong CH, Wahab PJ, van Laarhoven CJ, van der Harst E, van Eijck CH, Cuesta MA, Akkermans LM, Gooszen HG; Dutch Acute Pancreatitis Study Group. Probiotic prophylaxis in predicted severe acute pancreatitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2008 Feb 23; 371 (9613): 651-9. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60207-X. Epub 2008 Feb 14. Erratum in: *Lancet*. 2008 Apr 12; 371 (9620): 1246. PubMed PMID: 18279948.

Bibliografía -3.16

Azcárate-Peril MA, Sikes M, Bruno-Bárcena JM. The intestinal microbiota, gastrointestinal environment and colorectal cancer: a putative role for probiotics in prevention of colorectal cancer? *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2011; 301:G401-24. Epub 2011 Jun 23.

Borowicki A, Michelmann A, Stein K, Scharlau D, Scheu K, Obst U, Gleis M. Fermented wheat aleurone enriched with probiotic strains LGG and Bb12 modulates markers of tumor progression in human colon cells. *Nutr Cancer*. 2011; 63:151-60.

Denipote FG, Trindade EB, Burini RC. Probiotics and prebiotics in primary care for colon cancer *Arq Gastroenterol*. 2010; 47:93-8.

Nanno M, Kato I, Kobayashi T, Shida K Biological effects of probiotics: what impact does *Lactobacillus casei* shirota have on us? *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2011; 24:45S-50S.

Ohara T, Yoshino K, Kitajima M. Possibility of preventing colorectal carcinogenesis with probiotics. *Hepatogastroenterology*. 2010; 57:1411-5.

Traskalová-Hogenová H, Štípanková R, Kozáková H et al. The role of gut microbiota (commensal bacteria) and the mucosal barrier in the pathogenesis of inflammatory and autoimmune diseases and cancer: contribution of germ-free and gnotobiotic animal models of human diseases. *Cell Mol Immunol*. 2011; 8:110-20. Epub 2011 Jan 31.



4

**Patología
de la mujer**

4 Patología de la mujer

4.1. Candidiasis vulvovaginal

M^a Magdalena Peinador García

Definición

La mayoría (85-95%) de las cepas de levaduras aisladas en la flora vaginal de mujeres con candidiasis vulvovaginal (CCV) pertenecen a la especie *Candida albicans*. Las especies no-albicans producen generalmente CVV recurrente, especialmente *C. glabrata*.



Epidemiología

La CCV afecta a un 70-75% de las mujeres al menos una vez en la vida, especialmente en aquéllas en edad fértil. Hasta un 40-50% sufrirán recurrencias. Un 5-8% presentan CVV recurrente (cuatro o más episodios al año). En un estudio con 117 mujeres de entre 18 y 70 años, un 73% refirió haber tenido síntomas de CVV en el pasado, un 35% refirió que estos síntomas aparecieron después de un tratamiento antibiótico, y un 40% y un 43% usaron *Lactobacillus* para prevención o tratamiento, respectivamente, de la vulvovaginitis post-antibiótico.

Clínica

Las mujeres con CVV presentan flujo vaginal blanquecino espeso y refieren dispareunia, eritema y edema vulvar. El síntoma más específico de la CVV es el picor. Estos síntomas son similares a los de la vaginosis bacterianas por lo que es difícil diferenciarlas, especialmente si ocurren tras tratamiento antibiótico.

Diagnóstico

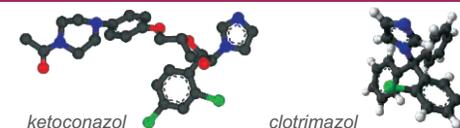
La sospecha clínica de CCV se debe confirmar mediante el aislamiento de *Candida* y la exclusión de "células clave" y de trichomonas móviles (*Trichomonas vaginalis*) en el cultivo vaginal.

El pH vaginal es normal (pH 4-4.5) en la CCV y un pH mayor de 4.7 habitualmente es indicativo de vaginosis bacteriana, tricomoniasis o una infección mixta. Entre un 15-30% de las vulvovaginitis se deben a CCV. Se puede aislar *Candida spp* en la flora vaginal de mujeres sanas asintomáticas hasta en un 20% (10-80%).

Tratamiento general

El tratamiento de la CVV debe individualizarse. Los antifúngicos azoles orales (fluconazol, ketoconazol, itraconazol) tienen tasas de respuesta similares a los azoles tópicos (butoconazol, clotrimazol, miconazol, econazol, fenticonazol, sertaconazol, ticonazol, terconazol).

Las mujeres con CVV grave que no responden adecuadamente a una dosis única o un tratamiento corto (2-3 días), requieren tratamiento durante 5-7 días.

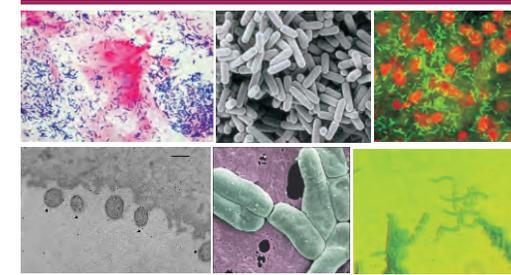


Las tasas de curación con azoles tópicos varían entre 80-90%. Los azoles no son eficaces en la CVV por *C. glabrata*. La CCV recurrente requiere tratamiento oral y tópico, hasta que la paciente esté asintomática y con cultivos negativos (7-14 días), aun así se producen recaídas en un 50% de los casos en los 3 meses siguientes.

Papel de los probióticos

Los lactobacilos, especialmente *Lactobacillus crispatus*, *Lactobacillus jensenii* y *Lactobacillus iners*, son los microorganismos más frecuentes en la vagina normal de las mujeres premenopáusicas sanas. Los lactobacilos producen ácido láctico y otras sustancias, que mantienen el pH bajo en la vagina, por lo que previenen el sobrecrecimiento de patógenos, al menos de aquéllos que producen vaginosis bacterianas.

Cuando se rompe el equilibrio entre los microorganismos que existen en la microbiota vaginal, se facilita el sobrecrecimiento de *Candida*. Los antibióticos, los espermicidas, los anticonceptivos orales, el tratamiento con estrógenos, la diabetes mellitus, la ropa apretada y las relaciones sexuales frecuentes, son factores que incrementan el riesgo de desarrollar CVV. Algunos estudios asocian la CCV con una disminución en el número de lactobacilos en la flora vaginal y con determinadas especies de lactobacilos no productores de H₂O₂. Los estudios in vitro muestran que algunas cepas de lactobacilos inhiben el crecimiento (*L. delbrueckii*, *L. plantarum*, *L. acidophilus*, *L. gasseri*, *L. jensenii*) o la adherencia (*L. acidophilus*) de *C. albicans* en la vagina.



Evidencia científica

Revisiones realizadas sobre la eficacia de los probióticos en la candidiasis vulvovaginal y conclusiones:

• **Watson et al. (2007):** analizaron estudios sobre CVV recurrente, tanto de tratamientos convencionales como de tratamiento alternativos.

• **Falagas et al. (2006):** analizaron 6 ensayos clínicos aleatorizados y 2 cohortes prospectivas. Consideran que todavía es controvertido que los probióticos puedan prevenir las recurrencias de la CVV, aunque parece que existe una base fisiopatológica que apoya su efectividad en la prevención de la vaginosis bacteriana. Algunos estudios in vitro y algunos ensayos clínicos tienen resultados positivos sobre la efectividad de algunas cepas específicas de lactobacilos contra *C. albicans*. Sin embargo, la mayoría de los

ensayos incluyen un pequeño tamaño muestral, o mujeres con episodios no confirmados de CVV o no son ensayos controlados con placebo. Además, hay diferencias entre los ensayos en cuanto a las cepas de probióticos usados, su dosis y la duración del tratamiento. Los probióticos, especialmente *L. acidophilus*, *L. rhamnosus* GR-1 y *L. fermentum* RC-14, se deben considerar potenciales agentes preventivos empíricos en mujeres que presentan episodios frecuentes de CVV.

No se han encontrado metaanálisis (Medline, Cochrane) realizados sobre la eficacia de los probióticos en la CVV.

Autor	Probiótico	N	Diseño estudio	Grupos	Duración estudio	Resultado medido	Resultado
Martínez (2009)	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GR-1, <i>Lactobacillus reuteri</i> RC-14	55	Aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo	- Fluconazol 150 mg oral dosis única + Placebo - Fluconazol 150 mg oral dosis única + Dos cápsulas con <i>Lactobacillus rhamnosus</i> GR-1 y <i>Lactobacillus reuteri</i> RC-14 orales al día	4 semanas	Clínica, cultivos	Menor flujo vaginal con menos síntomas vaginales en grupo probiótico, y menor presencia de hongos en cultivos, ambos significativos.

Tabla 4.1.1. Estudios sobre los efectos de los probióticos en el tratamiento de la candidiasis vulvovaginal.

Autor	Probiótico	N	Diseño estudio	Grupos	Duración estudio	Resultado medido	Resultado
Williams (2001)	<i>L. acidophilus</i>	164 (VIH+)	Aleatorizado, doble ciego	- <i>L. acidophilus</i> vaginal semanal -Clotrimazol vaginal semanal -Placebo	21 meses	Riesgo relativo de episodio de CVV	Con probiótico 0.5, con clotrimazol 0.4.
Reid (2003)	<i>L. rhamnosus</i> GR-1 + <i>L. fermentum</i> RC-14	64	Aleatorizado	-Placebo - <i>L. rhamnosus</i> GR-1 + <i>L. fermentum</i> RC-14 oral una vez al día	60 días	Restauración fora microbiana de lactobacilos Disminución de Candida vaginal	Diferencia significativa
Reid (2001)	<i>L. rhamnosus</i> GR-1, <i>L. fermentum</i> RC-14	42	Aleatorizado	-GR-1+RC-14 (8 x10 ⁹ /día oral) -GR-1+RC-14 (1.6 x10 ⁹ /día oral) -GR-1+RC-14 (6 x10 ⁹ /día oral) -GG 10 ¹⁰ /día oral	28 días	Restauración fora vaginal normal	Mayor en los 3 primeros grupos
Hilton (1992)	<i>L. acidophilus</i>	33	Aleatorizado, cruzado	-8 Oz de yogur con <i>L. acidophilus</i> /día	1 año	Número de CCV Colonización por Candida	Disminución significativa

Autor	Probiótico	N	Diseño estudio	Grupos	Duración estudio	Resultado medido	Resultado
Pirotta (2004)	<i>L. rhamnosus</i> , <i>Bifidobacterium longum</i> , <i>L. delbrueckii</i> , <i>L. acidophilus</i> , <i>Streptococcus thermophilus</i>	278	Aleatorizado, placebo, doble-ciego	- <i>L. rhamnosus</i> + <i>Bifidobacterium longum</i> orales ± <i>L. rhamnosus</i> + <i>L. delbrueckii</i> + <i>L. acidophilus</i> + <i>Streptococcus thermophilus</i> vaginales -Placebo	14 días	Síntomas vaginales Cultivos con Candida	Falta de evidencia
Shalev (1996)	<i>L. acidophilus</i>	46	Aleatorizado, cruzado	-150 ml de yogur con <i>L. acidophilus</i>	6 meses	Colonización por <i>L. acidophilus</i> . Cultivos con Candida.	Aumento significativo No diferencia significativa

Tabla 4.1.2. Estudios sobre los efectos de los probióticos en la prevención de la candidiasis vaginal recurrente.

Conclusiones

Existen resultados prometedores sobre el empleo de cepas de probióticos tanto en el tratamiento de la candidiasis vulvovaginal como en la prevención de la candidiasis vaginal recurrente aunque se precisan más estudios.

4.2. Mastitis

Inge Silveira Alonso Larruscain, Jimena Pérez Moreno

Definición

La mastitis es la inflamación de uno o más lóbulos de la glándula mamaria, y generalmente tiene un origen infeccioso. Es una patología común durante la lactancia y constituye la principal causa de destete precoz. Existe una importante laguna en el conocimiento de las mastitis humanas. Ante la ausencia de un diagnóstico etiológico y la frecuente prescripción de un tratamiento inadecuado, las mujeres con este problema suelen enfrentarse al dilema de tener que elegir entre continuar dando el pecho a su hijo (lo que supone soportar el dolor y el resto de síntomas) o abandonar la lactancia. Sin embargo, en el mundo de la Veterinaria, esto supone un problema con repercusión económica importante al repercutir en los sistemas de producción láctea. De ahí que haya muchos estudios en este campo.

Epidemiología

La mastitis se produce con mayor frecuencia en la segunda y tercera semanas posparto, aunque puede ocurrir en cualquier momento de la lactancia. Su incidencia oscila, según fuentes, entre el 3 y 33% de las mujeres que lactan a sus hijos, estando en nuestro país en torno al 10%. En cualquier caso, se trata de una patología frecuente entre las madres que lactan y que, frecuentemente, conduce a un abandono precoz e innecesario de la lactancia.

Etiología

Los estudios dedicados a aspectos microbiológicos de la lactancia materna se han centrado en general en la detección de bacterias potencialmente patógenas en leche almacenada en bancos o en casos de mastitis. Hay pocos estudios sobre la microbiología de la leche humana en mujeres sanas. En general coinciden en que las bacterias aisladas con mayor frecuencia son del género de *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Enterococcus*, *Lactococcus*, *Lactobacillus* y *Leuconostoc*.

Por otro lado, la diversidad bacteriana en la leche materna es una característica individual, de manera que cada mujer muestra un patrón distinto a las demás. El *S. epidermidis* es la especie bacteriana más representativa en la leche humana. Es por ello que es también la especie predominante en las heces de niños amamantados y su presencia constituye un rasgo diferencial de la lactancia materna respecto a los niños lactados con fórmulas artificiales.

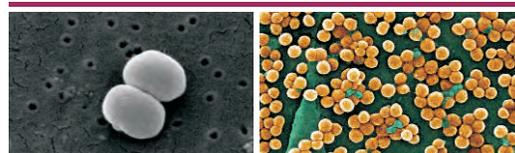
También se ha visto que ciertas cepas se pueden comportar como patógenos. Se considera que el *S. epidermidis* y otros estafilococos coagulasa negativos pueden ser agentes etiológicos de una gran variedad de infecciones (osteomielitis, infecciones del tracto urinario, endocarditis, etc.). En general, las propiedades que di-

ferencian a las cepas potencialmente patógenas frente a las no patógenas son su resistencia a antibióticos y la capacidad para formar biocapas (comunidad microbiana estructurada adherida a una superficie y rodeada de una matriz polimérica extracelular).

Los principales agentes etiológicos de la mastitis infecciosa pertenecen a los géneros *Staphylococcus* y *Streptococcus*. Tradicionalmente se ha considerado que el agente etiológico principal de las mastitis agudas era el *Staphylococcus aureus*. Sin embargo, la mejora en las técnicas de diagnóstico está poniendo de manifiesto la creciente implicación de los estafilococos coagulasa negativos (fundamentalmente el *Staphylococcus epidermidis*) en estos procesos. De hecho, actualmente son la primera causa de mastitis humanas.

Es preocupante el número de cepas de *S. aureus* resistentes a meticilina aisladas en los casos de mastitis, que ha ido en aumento en los últimos años. Esto se ha observado a la par que un aumento importante en el porcentaje de mastitis asociadas a antibioterapia. Éstas suelen tener una presentación más precoz que las mastitis "tradicionales", apareciendo los primeros síntomas incluso entre el primer y el séptimo día posparto.

Hay dos factores fundamentales que favorecen el desarrollo de una mastitis infecciosa. Éstos son la respuesta del sistema inmunitario y la administración de antibióticos sin una base racional. Para el sistema inmunitario, el control de las infecciones intramamarias es más complicado que el de otro tipo de infecciones: por ello, es fundamental el correcto funcionamiento del sistema de neutrófilos/anticuerpos para prevenir o minimizar los síntomas locales y sistémicos de infección.



Staphylococcus epidermidis

Staphylococcus aureus

Además, algunas cepas bacterianas causantes de esta patología pueden "copiar" ciertas secuencias que forman parte de los antígenos leucocitarios humanos (HLA) para poder así eludir el sistema inmunitario. Por otro lado, el uso indiscriminado de antibióticos durante el último tercio del embarazo, parto y/o lactancia pueden hacer que se produzca una disbiosis de la microbiota mamaria, seleccionando a bacterias resistentes de la glándula mamaria.

Diagnóstico

El diagnóstico de las mastitis clásicamente se hace en base al cuadro clínico. Este cuadro puede oscilar desde una inflamación local sin signos de afectación sistémica (como fiebre) hasta una sepsis, pasando por la presencia de abscesos. Por tanto, clásicamente, la clínica cardinal es la de dolor en el pecho o pezón. Algunos de los microorganismos causantes de las mastitis tienen factores de virulencia capaces de dar lugar a una obstrucción de conductos y/o grietas. Por ello, se descono-

ce si estas situaciones predisponen a un proceso infeccioso o si realmente son las primeras manifestaciones de una mastitis infecciosa.

A toda mujer lactante que presente dolor en el pecho se le debería recoger una muestra de leche lo antes posible para confirmar o descartar una mastitis infecciosa. Sin embargo, a pesar de los repetidos llamamientos a la necesidad de analizar y cultivar la leche ante la sospecha de una mastitis, la realidad es que no se hace de forma rutinaria. Además, en muchos centros hospitalarios el análisis de la leche humana no está en el listado de muestras biológicas sobre las cuales se puede efectuar un análisis microbiológico. La recogida de muestras de leche para su cultivo es recomendable que se realice mediante expresión manual en un envase estéril previo lavado de manos. No es recomendable que se extraiga la leche para este fin mediante bombas extractoras, puesto que muchas bacterias pueden persistir a pesar de seguir las recomendaciones de limpieza.

La presencia de estafilococos o estreptococos en las muestras de leche de mujeres con mastitis no debería considerarse una mera contaminación, aunque se haya visto que en la leche se encuentran de forma fisiológica estafilococos y estreptococos. Por esto, surge la duda de cómo interpretar los resultados de los análisis microbiológicos.



En realidad, el diagnóstico etiológico de las mastitis suele ser sencillo porque se produce una disbiosis en la glándula mamaria, con un aumento importante de la concentración del agente causal, que se puede objetivar en estas situaciones muy por encima de los límites normales, desplazando además al resto de las bacterias habituales de la leche (que llegan a desaparecer).

El cultivo de la leche es importante para hacer un diagnóstico más certero de mastitis infecciosa. Y es que existen otros problemas más allá de esta patología que pueden cursar con dolor al amamantar, con los que hay que realizar un diagnóstico diferencial. Para ello, hay ciertos signos que nos pueden orientar a la hora de dirigir el diagnóstico. Por ejemplo, una causa frecuente de dolor es la presencia de grietas, fundamentalmente por la postura incorrecta del niño al pecho o problemas en el neonato (frenillo corto, micrognatia, etc.). Sin embargo, esta valoración (tanto de la presencia de grietas como de la postura en las tomas) no debería sustituir a la toma de muestras para el análisis microbiológico.



Otro problema con el que hay que hacer diagnóstico diferencial es el síndrome de Raynaud por vasoespasmo en el pezón al estar los pechos expuestos a temperatura ambiental y estimulación mecánica; la mastitis tuberculosa con nódulos irregulares en la mama, similares a los presentes en el carcinoma de mama; y el herpes.

Tratamiento general

Aunque ya se ha aclarado que sería fundamental realizar un análisis microbiológico de la leche de la mujer con la sospecha clínica de mastitis, para confirmar el agente causal y su sensibilidad a antibióticos, la realidad es que no se lleva a cabo esta prueba en la gran mayoría de los casos. Por ello, se tiende a desaconsejar la lactancia (por miedo a perjudicar al niño) o bien a prescribir un antibiótico betalactámico (tópico u oral). Dado que un elevado porcentaje de los gérmenes etiológicos de las mastitis suelen ser resistentes a estos antibióticos, frecuentemente la evolución de las mastitis es hacia una infección crónica o recurrente.

El tratamiento de las mastitis reposa fundamentalmente en el momento actual sobre dos pilares: el uso de antibióticos y el de antiinflamatorios. No obstante, en los últimos años se está defendiendo el uso de otras armas terapéuticas, entre ellas probióticos y bacteriocinas.



En primer lugar, la elección de un antibiótico correcto es fundamental para la buena evolución de esta patología. Como ya se ha mencionado, gran parte de las cepas de estafilococos implicadas son resistentes a distintos antibióticos (entre ellos, los que más frecuentemente se suelen prescribir en estos casos: betalactámicos, eritromicina, clindamicina, oxacilina, cloxacilina). Por otro lado, una vez se tiene el antibiograma del cultivo de la le-

che, se puede orientar mejor el tratamiento antibiótico. Generalmente, las cepas causales suelen ser sensibles a sulfametoxazol/trimetoprim y ciprofloxacina. También suelen ser sensibles prácticamente todas a vancomicina, pero este antibiótico se ha de administrar vía intravenosa, lo que implica su uso a nivel hospitalario. La implantación de un tratamiento sin una base racional puede dar lugar a un crecimiento selectivo del microorganismo causal y un empeoramiento del problema. Actualmente, el tratamiento antibiótico habitual sólo logra la curación del 10-30% de las mastitis causadas por *S. aureus*.

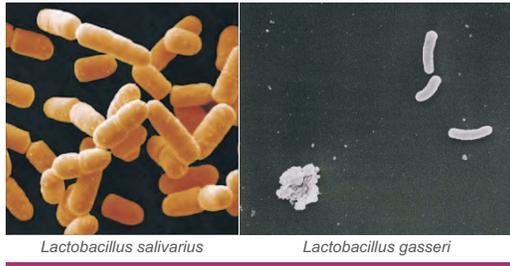
Por otro lado, como tratamiento de soporte, es conveniente añadir un antiinflamatorio puesto que la inflamación forma parte de la fisiopatología en estos cuadros. El ibuprofeno sería un fármaco ideal para este fin. En algunos casos puntuales, puede llegar a ser necesario el uso de corticoides o ácido acetilsalicílico.

Papel de los probióticos

En los últimos años, existe un interés en el empleo de la bacterioterapia para prevenir o tratar la colonización del hospedador por parte de bacterias probióticas (microorganismos que confieren un beneficio al huésped si se administran en una dosis adecuada). Hay datos prometedores sobre el empleo de probióticos como una alternativa para el tratamiento de las mastitis bovinas. La leche materna parece una fuente idónea de bacterias probióticas con la que diseñar nuevas estrategias para la prevención y/o tratamiento de las mastitis humanas basadas en la bacterioterapia. De hecho, los estudios realizados hasta la fecha indican que podría ser un abordaje eficaz.

Se ha visto que las bacterias originarias del aparato digestivo de la madre aparecen en el meconio, placenta, líquido amniótico y/o sangre de cordón umbilical en niños en los que las membranas placentarias estaban intactas. Por otro lado, la microbiota del intestino de la madre también influye en las bacterias que aparecen en la leche materna. Por eso, la administración de probióticos a las mujeres que están lactando podría influir en los microorganismos de la leche materna. La transferencia entre el aparato digestivo y la glándula mamaria de las madres sería parte del mecanismo de acción de estas bacterias. Una vez en la glándula mamaria, podrían desplazar a las causantes de mastitis. Hay en este sentido varios trabajos que postulan esta ruta endógena por la cual bacterias del intestino materno llegarían a la glándula mamaria, sin que se conozcan bien los mecanismos (si bien parece haber implicación de las células dendríticas y macrófagos).

La disponibilidad de cepas de lactobacilos procedentes de leche humana con potencial probiótico ha llevado a realizar algún ensayo en el que se ha aplicado vía oral para tratamiento de las mastitis lactacionales. Se trata además de cepas que se sabe tienen elevada resistencia durante su tránsito digestivo, interacciones con las células dendríticas e importante actividad frente a los principales agentes etiológicos de mastitis (por mecanismos competitivos de exclusión con los *streptococcus* y *staphylococcus* causantes de mastitis).



Evidencia científica

El uso de *Lactobacillus salivarius* CECT5713 y de *Lactobacillus gasseri* CECT5714 se ha visto útil para el tratamiento de la mastitis causadas por staphylococcus en un ensayo clínico reciente, objetivándose una evolución clínica favorable con desaparición de la fiebre, dolor y/o grietas de forma estadísticamente significativa en el grupo de madres que recibieron estos probióticos como terapia que apoyaba el tratamiento antibiótico frente a las que recibieron únicamente dicho tratamiento antibiótico. De forma paralela a esta mejoría clínica, se pudo objetivar además una reducción en los recuentos de staphylococcus en los cultivos de leche en estas pacientes que recibieron probióticos.

Otro estudios sugiere el uso de *L. salivarius* CECT 5713 y *L. fermentum* CECT5716 como una alternativa efectiva a los antibióticos (probióticos elegidos por su origen, seguridad, y propiedades antiinfecciosas e inmunomoduladoras), con una mayor reducción en las escalas de dolor y en los recuentos de bacterias potencialmente patógenas en la leche.

Por último, mencionar las bacteriocinas (péptidos antimicrobianos producidos por bacterias), que también se postula podrían ser muy útiles para combatir las mastitis infecciosas. Bacteriocinas como la nisina, la lactacina 3147 o la uberolisina, son activas frente a la mayoría de las especies productoras de mastitis (como *S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. agalactiae* o *S. uberis*) y se han utilizado, con buen resultado, en algunos casos de mastitis estafilococicas humanas refractarias a la antibioterapia.

No obstante, tanto en este campo como en el de los probióticos, queda mucho por estudiar y son necesarios más ensayos clínicos que probablemente abran el abanico de opciones terapéuticas en las mastitis infecciosas en un futuro.

A continuación se resume en la tabla la evidencia científica sobre el uso de probióticos en la mastitis.

Ensayos clínicos sobre el uso de probióticos en la mastitis						
Estudio	Uso clínico	Probiótico	Comparación	Dosis	Tiempo (semanas)	Resultados
Kostermann et al (2008)	Mastitis bovinas	<i>Lactococcus lactis</i> DPC3147 (N=25)	ATB (N=25)			Igual eficacia frente a ATB
Jimenez E et al (2008)	Mastitis humanas	<i>Lactococcus salivarius</i> CECT5713 + <i>Lactobacillus gasseri</i> CECT5713 (N=20)	Placebo (N=20)	10 x 10 ¹⁰ CFU/día	4 semanas	<i>Lactobacillus salivarius</i> y <i>gasseri</i> son eficaces para el tratamiento de la mastitis infecciosa
Arroyo R et al (2010)	Mastitis humanas	<i>Lactobacillus fermentum</i> CECT5716 (N=124) + <i>Lactobacillus salivarius</i> CECT5713 (N=127)	ATB (N=101)	9 x 10 ¹⁰ CFU/día	3 semanas	Menor dolor con probióticos (p<0,001) Menor recurrencia con probióticos (p<0,001) No diferencia entre estos probióticos

Tabla 4.2.1. Ensayos clínicos sobre el uso de probióticos en la mastitis

(ATB: antibioterapia)

Conclusiones

Las mastitis son una causa frecuente de abandono de la lactancia. El tratamiento tradicional ha sido hasta ahora con antibióticos y antiinflamatorios, consiguiendo su curación en un porcentaje bajo. Se considera importante la realización de un cultivo de la leche materna previo al inicio del tratamiento para hacer un diagnóstico más certero y afinar mejor con el tratamiento antibiótico. En los últimos tiempos, se está abriendo el abanico terapéutico, estudiándose la utilización de probióticos y bacteriocinas, con buen resultado en los estudios.

Bibliografía

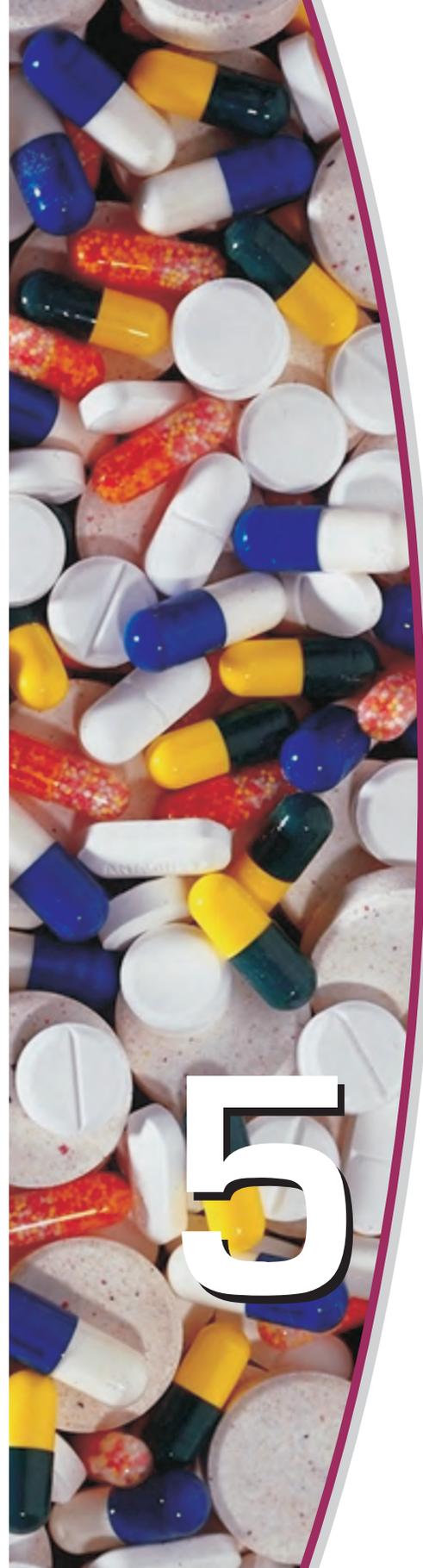
capítulo 4

Bibliografía -4.1

- Falagas ME, Betsi GI, Athanasiou S. Probiotics for prevention of recurrent vulvovaginal candidiasis: a review. *J Antimicrob Chemother.* 2006; 58:266-72.
- Hilton E, Isenberg HD, Alperstein P. Ingestion of yogurt containing *Lactobacillus acidophilus* as prophylaxis for candida vaginitis. *Ann Intern Med* 1992; 116:353-7.
- Martínez RC, Franceschini SA, Patta MC, Quintana SM, Cándido RC, Ferreira JC, De Martinis EC, Reid G. Improved treatment of vulvovaginal candidiasis with fluconazole plus probiotic *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 and *Lactobacillus reuteri* RC-14. *Lett Appl Microbiol.* 2009; 48:269-74.
- Pirotta M, Gunn J, Chondros P et al. Effect of lactobacillus in preventing post-antibiotic vulvovaginal candidiasis: a randomised controlled trial. *BMJ* 2004; 329:548-52.
- Pirotta M, Gunn J, Chondros P. 'Not thrush again!' Women's experience of post-antibiotic vulvovaginitis. *MJA* 2003; 179:43-6.
- Reid G, Beurerman D, Heinemann C et al. Probiotic *Lactobacillus* dose required to restore and maintain a normal vaginal flora. *FEMS Immun Med Microbiol* 2001; 32: 37-41.
- Reid G, Charbonneau D, Erb J et al. Oral use of *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 and *L. fermentum* RC-14 significantly alters vaginal flora: randomized, placebo-controlled trial in 64 healthy women. *FEMS Immun Med Microbiol* 2003; 35:131-4.
- Shalev E, Battino S, Weiner E et al. Ingestion of yogurt containing *Lactobacillus acidophilus* compared with pasteurized yogurt as prophylaxis for recurrent candida vaginitis and bacterial vaginosis. *Arch Fam Med* 1996; 5: 593-6.
- Watson C, Calabretto H. Comprehensive review of conventional and non-conventional methods of management of recurrent vulvovaginal candidiasis. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2007; 47:262-72.
- Williams AB, Yu C, Tashima K et al. Evaluation of two self-care treatments for prevention of vaginal candidiasis in women with VIH. *J. Assoc Nurses AIDS Care* 2001; 12:51-7.

Bibliografía -4.2

- Arroyo R, Martín V, Maldonado A, Jiménez E, Fernández L, Rodríguez JM. Treatment of infectious mastitis during lactation: antibiotics versus oral administration of Lactobacilli isolated from breast milk. *Clinical Infectious Diseases* 2010; 50(12):1551-1558.
- Delgado S, Arroyo R, Jiménez E, Marín M, Campo R, Fernández L, Rodríguez J. Staphylococcus epidermidis strains isolated from breast milk of women suffering infectious mastitis: potential virulence traits and resistance to antibiotics. *BMC Microbiology.* 2009; 9: 82.
- Espeche MC, Pellegrino M, Frola I, Larriestra A, Bogni C, Nader-Macías ME. Lactic acid bacteria from raw milk as potentially beneficial strains to prevent bovine mastitis. *Anaerobe.* 2012 Feb; 18(1): 103-9.
- Fernández L, Langa S, Martín V, Maldonado A, Jiménez E, Martín R, Rodríguez JM. The human milk microbiota: Origin and potential roles in health and disease. *Pharmacological Research* 69 (2013) 1–10.
- Heikkilä MP, Saris PE. Inhibition of Staphylococcus aureus by the commensal bacteria of human milk. *J Appl Microbiol.* 2003;95(3):471-8.
- Jiménez E, Delgado S, Arroyo R, Fernández L, Rodríguez JM. Mastitis infecciosas durante la lactancia: un problema infravalorado. *Acta Pediátrica Española.* 2009; 67(3): 125-132.
- Jiménez E, Delgado S, Maldonado A, Arroyo R, Albújar M, García N, et al. Staphylococcus epidermidis: a differential trait of the fecal microbiota of breast-fed infants. *BMC Microbiology* 2008; 8: 143.
- Jiménez E, Fernández L, Maldonado A, et al. Oral administration of lactobacilli strains isolated from breast milk in women with lactational infectious mastitis. *BMC Infectious Diseases* 2008; 8:51.
- Klostermann K, Crispie F, Flynn J, Ross RP, Hill C, Meaney W. Intramammary infusion of a live culture of Lactococcus lactis for treatment of bovine mastitis: comparison with antibiotic treatment in field trials. *J Dairy Res* 2008; 75: 365-373.
- Kvist L, Wilde B, Hall-Lord ML, Steen. The role of bacteria in lactational mastitis and some considerations of the use of antibiotic treatment. *Int Breastfeed J.* 2008; 3:6.
- Rodríguez JM, Dalmau J. Probióticos para el binomio madre-hijo. *Acta Pediátrica Española.* 2007; 65(10): 513-518.
- Sanz Y. Gut microbiota and probiotics in maternal and infant health. *Am J Clin Nutr* 2011;94(suppl):2000S–5S.
- World Health Organization (WHO). Mastitis: causes and management. Geneva, Switzerland: WHO, 2000.



5

Vademecum

Con arreglo al sistema de clasificación **ATC** de sustancias farmacéuticas para uso humano ("The Anatomical, Therapeutic, Chemical Classification System") elaborado por el Centro Colaborador de la Organización Mundial de la Salud (OMS) en Metodología Estadística sobre Medicamentos ("WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology") (http://www.whocc.no/atc_ddd_index/), los probióticos incluidos en medicamentos de uso humano se clasifican del siguiente modo:

A TRACTO ALIMENTARIO Y METABOLISMO

A07 ANTIDIARREICOS, AGENTES ANTIINFLAMATORIOS/ANTIINFECCIOSOS INTESTINALES

A07F MICROORGANISMOS ANTIDIARREICOS

A07FA Microorganismos Antidiarreicos

Código ATC	Nombre
A07FA01	Ácido láctico, organismo productores de
A07FA02	<i>Saccharomyces boulardii</i>
A07FA51	Ácido láctico, organismos productores de, combinaciones con

En la actualidad, existen pocos medicamentos de uso humano con algún probiótico en España; por el contrario, existen numerosos productos en los que se incluyen uno o varios probióticos solos o en combinación con otras sustancias y potenciales efectos beneficiosos sobre la salud; en la mayor parte de los casos estos productos están registrados como complementos alimenticios. Las fuentes de información utilizadas para describir las principales características de los medicamentos de uso humano empleados como probióticos son el Centro de Información online de Medicamentos de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (<http://www.aemps.gob.es/cima>) y la Base de Datos del Conocimiento Sanitario (Bot PLUS) del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos (<https://botplusweb.portalfarma.com/botplus.asp> [acceso restringido]) mientras que el único documento fuente para la recogida de los productos que incluyen probióticos en su composición es la base de datos Bot PLUS.

MEDICAMENTOS DE USO HUMANO

CASENFILUS POLVO

Presentación: CASENFILUS 2g POLVO 10 SOBRES. Cada sobre contiene: *Lactobacillus Acidophilus*, 240 millones.

INFLORAN CAPSULAS

Presentación: Infloran cápsulas (envase con 20 cápsulas de 250 mg). *Lactobacillus Acidophilus* 1000x10⁶ gérmenes vivos liofilizados/cápsula y *Lactobacillus Biphidus (Bifidobacterium bifidum)* 1000x10⁶ gérmenes vivos liofilizados/cápsula

LACTEOL

Presentaciones: Lacteol cápsulas (envase con 10 cápsulas de 340 mg de polvo liofilizado). Lacteol sobres (envase con 10 sobres de 340 mg de polvo liofilizado). *Lactobacillus Acidophilus* muertos (polvo liofilizado de cuerpos bacterianos de *Lactobacillus acidophilus* cepa Lacteol (LB), muertos en su medio de cultivo, fermentado y neutralizado): 1000x10⁶/cápsula o sobre.

LACTOFILUS

Presentación: LACTOFILUS, 1 frasco de 20 g de polvo liofilizado oral. *Lactobacillus Acidophilus* 120x10⁶/gramo.

ULTRA LEVURA

Presentaciones: ULTRA LEVURA, 20 y 50 cápsulas. *Saccharomyces boulardii* 17 (cepa resistente a los antibióticos): 1.00x10⁶ de gérmenes vivos: 56,5 mg.

ALIMENTOS FUNCIONALES PROBIÓTICOS (PRODUCTOS DE PARAFARMACIA):

+DEFENS - (10 VIALES)
+DEFENS JUNIOR - (10 VIALES)
ACTIDIGEST - (40 COMP)
ACTIVECOMPLEX FLORA - (60 CAPS)
ALOE VERA COLON CLEANSE + PREBIOTICOS - (30 CAPSULAS)
ARKOBIOTICS DEFENSAS - (ADULTOS 7 UNIDOSIS)
ARKOBIOTICS DEFENSAS - (NIÑOS 7 UNIDOSIS)
ARKOENZIMAS GLUTEN DIGEST - (30 CAPS)
ARKOENZIMAS LIPO DIGEST - (30 CAPS)
ARKOPROBIOTICS ENERGIA Y DEFENSAS JALEA REAL - (ADULTOS 7 UNIDOSIS)
ARKOPROBIOTICS ENERGIA Y DEFENSAS JALEA REAL - (NIÑOS 7 UNIDOSIS)
ARKOPROBIOTICS FLORA VAGINAL - (20 CAPS)
ARKOPROBIOTICS FLORA Y BIENESTAR INTESTINAL - (7 SOBRES)
ARKOPROBIOTICS TRANSITO INTESTINAL - (80 COMP)
ARKOPROBIOTICS VIT 7 MINERALES DEFENSAS PROPOLIS - (30 COMP TRICAPA)
ARKOPROBIOTICS VIT Y DEFENSAS - (ADULTOS 7 UNIDOSIS)
ARKOPROBIOTICS VIT Y DEFENSAS - (NIÑOS 7 UNIDOSIS)
AXIBOULARDI - (12 CAPS)
AXIBOULARDI JUNIOR - (14 SOBRES)
AXIDOPHILUS - (30 CAPS)
AXIDOPHILUS - (JUNIOR 14 SOBRES 1.5 G)
BACILAC FORTE - (30 CAPS)
BACILAC INFANTIL - (16 SOBRES)
BACILAC INSTANT - (28 STICK)
BACTOLIFE - (60 CAPS)
CANDINORM - (40 CAPS)
CASENBIOTIC - (10 COMPLIMON)
CASENBIOTIC - (10 COMP SABOR FRESA)
CASENBIOTIC - (10 SOBRES 4 G)
CASENBIOTIC - (30 COMP SABOR LIMON)
CHEWY VITES PROBIOTICAS - (60 U)
COFILAC DESCAFEINADO - (14 SOBRES)
COFILAC DESCAFEINADO - (40 SOBRES)
COFILAC NATURAL - (14 SOBRES)
COFILAC NATURAL - (40 SOBRES)
COLAGEN PLUS ANTIAGING - (30 SOBRES)
CUME ENFANT - (1 G 10 STICKS)
CUME ENFANT - (1 G 30 STICKS)
CUME ENFANT PLUS - (1 G 30 STICKS + 60 CAPS)
CUME FLORA - (2.5 G 10 STICKS)
CUME FLORA - (2.5 G 30 STICKS)
CUME FLORA PLUS - (2.5 G 30 STICKS + 60 CAPS)
CUMLAUDE LAB: DRENAQUA - (30 CAPS)
DASYM PASCOE - (20 G 50 BOLSITAS)
DASYM PASCOE (20 G 50 BOLSITAS)
DIETAVIVALACTU LINE - (15 SOBRES 30 G)
DIGESTIVAIID NO ACID - (12 TAB)
DIGESTIVAIID NO ACID - (60 TAB)

DON REGULO VIENTRE PLANO - (10 SOBRES 5 G)
DON REGULO VIENTRE PLANO - (10 VIALES 10 ML)
DON REGULO VIENTRE PLANO - (45 CAPS)
ENTERIC ECOL - (10 CAPS)
FARMAVITAL DIGEST PROBIOTICO - (60 CAPS)
FAT CONTROL 7 DIAS - (70 ML 7 BOTELLAS)
FLONAL - (30 CAPS)
FLORAMAX 6000 - (10 ML 10 VIALES)
FLORINTESTIN - (30 CAPS)
GUM PERIOBALANCE - (30 TABLETAS)
ILITIA FLORAE - (30 CAPS)
IMMUN AGE - (30 SOBRES)
IMMUNILFLOR - (12 VIALES)
IMMUNILFLOR - (30 CAPSULAS)
IMMUNILFLOR - (JARABE 200 ML)
IMUNOGLUKAN - (120 ML)
IMUNOGLUKAN - (30 CAPS)
INUCIL TABLETS - (2 G 30 TABLETAS)
KYODOPHILUS - (90 CAPS)
KYODOPHILUS CON ENZIMAS - (30 CAPS)
LACTIBIANE CANDISIS 5M PILEJE - (40 CAPS)
LACTIBIANE ENFANT PILEJE - (2.5 G 30 SOBRES)
LACTIBIANE IKI PILEJE - (30 SOBRES)
LACTIBIANE PROTECT - (14 CAPS)
LACTIBIANE REFERENCE PILEJE - (2.5 G 30 CAPS)
LACTIBIANE REFERENCE PILEJE - (2.5 G 30 SOBRES)
LACTIBIANE TOLERANCE PILEJE - (2.5 G 30 CAPS)
LACTIBIANE TOLERANCE PILEJE - (2.5 G 30 SOBRES)
LACTOFLORA 100.000 MILLONES - (7 VIALES)
LACTOFLORA NIÑOS 25.000 MILLONES - (5 VIALES)
LACTOFLORA SENIOR - (7 VIALES)
LACTOLIDER - (60 CAPS)
LACTOSPORE - (30 COMP)
LACTOSPORE - (60 COMP)
LAVIPROBIOTIC - (14 SACHET)
LAXABON - (50 U 15 G)
MICROFLORANA - (150 ML)
MICROFLORANA - (500 ML)
MULTIFLORA - 11 - (30 COMP)
MUVAGYN PROBIOTICO CAPSULA VAGINAL (10 caps vaginales)
NEO-LACTOFILUS JUVENTUS - (10 SOBRES 2 G)
NORMOLIP 5 - (30 CAPSULAS)
OENOBIOIOL CONFORT DIGESTIF - (20 CAPS)
ORSADIN PROBIOTIC MONODOSIS - (5 G 20 SOBRES)
ORTHO COMPLEXE 013 BIFIDOACTIVA - (60 CAPS)
ORTHOMOLARTHRO PLUS - (30 SOBRES)
OSTEOLIDER - (20 COMP EFERVESCENTES)
OTC MASTER DYNAMIX L CASEI - (1 BARRITA)
PEARLSACIDOPHILUS - (10 CAPS)

PEARLS ACIDOPHILUS - (30 CAPS)
PEARLS IC - (10 CAPS)
PEARLS IC - (30 CAPS)
PEARLS WINTER+ - (10 CAPS)
PEARLS WINTER+ - (30 CAPS)
PEARLS YB - (10 CAPS)
PEARLS YB - (30 CAPS)
PECTILIGNE MINCEUR - (500 ML)
PRE PROBIOTICO - (15 SOBRES)
PROBIO-MIX - (60 CAPS)
PRODEFEN - (10 SOBRES)
PRO-DIGEST - (2.6 G 20 SOBRES)
PRODEFEN (10 SOBRES)
PROTRANSITUS LP - (10 CAPS)
PROTRANSITUS LP - (30 CAPS)
REUTERI GOTAS - (5 ML)
ROTAGERMINE - (9.52 G 10 U)
ROTAGERMINE BABY - (15 ML)
SIMBIOTICO NM - (20 COMP)
SOJAMAS VAINILLA - (750 G)
SYMBIOLACT COMP - (2 G 30 RACIONES SOBRES)
SYMBIORAM - (2.5 G 12 SOBRES)
VENTRELIS - (5 G 12 SOBRES)
VITANATUR EQUILIBRIO - (30 COMP)
VITANATUR SIMBIOTICS G - (2.5 G 14 SOBRES)
VSL#3 - (10 CAPS)
VSL#3 - (10 SOBRES GRANULADO MONODOSIS)
XEOLINT - (30 CAPS)
YOBALOX BALANCE POLVO ORAL - (15 DOSIS 50 G)
YOBALOX BALANCE POLVO ORAL - (30 DOSIS 100 G)