



## Ús de probiòtics en la prevenció i el tractament de malalties digestives

**Eugeni Domènech<sup>1</sup>, Josep Mañé<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Servei d'Aparell Digestiu  
Hospital Universitari Germans Trias i Pujol  
<sup>2</sup> Servei d'Aparell Digestiu  
Fundació Institut d'Investigació en Ciències de la Salut  
Germans Trias i Pujol  
Badalona

### Resum

Els probiòtics són microorganismes vius (bacteris o llevats de la flora comensal intestinal) que, ingerits en quantitats adequades, resulten beneficiosos per a la salut o la fisiologia humana. Tot i que han estat extensament estudiats, encara no es coneix detalladament el seu mecanisme d'acció, que pot variar, a més, substancialment entre els diferents probiòtics i també en funció de les característiques de l'hoste. Sembla que les accions principals d'aquests microorganismes són la competitivitat amb els patògens intestinals per l'adhesió a l'epiteli intestinal o pels nutrients luminals, la producció i secreció de substàncies antimicrobianes que inhibeixen o lisen els patògens (bacteriocines) i, fonamentalment, una gran varietat d'accions sobre la resposta de la immunitat intestinal innata i adquirida. Les aplicacions clíniques estudiades han estat majoritàriament algunes malalties digestives de naturalesa infecciosa o immunoinflamatòria. Mentre que la utilitat dels probiòtics ha quedat palesa en situacions com la malabsorció de lactosa, el tractament i la prevenció de la gastroenteritis aguda infantil (adquirida en la comunitat o nosocomial) o de la diarrea associada a l'ús d'antibiòtics, encara són necessàries més dades en altres camps com la diarrea del viatger, la majoria d'indicacions per a la malaltia inflamatòria intestinal, la síndrome de l'intestí irritable o la diarrea per irradiació.

**Paraules clau: probiòtic, diarrea, gastroenteritis, malaltia inflamatòria intestinal, flora intestinal.**

### Introducció

Clàssicament s'havia definit els *probiòtics* com aquells suplementos o components dietètics en forma de microorganismes viables que afecten l'hoste de forma beneficiosa mitjançant els seus efectes en el tracte gastrointestinal. Més recentment, i només amb relació als humans, s'ha optat per **definir els probiòtics com a microorganismes vius que, administrats en quantitats adequades, beneficien la salut de l'hoste.**<sup>1</sup> Cal diferenciar-los del terme *prebiòtic*, que es refereix a aquells ingredients no digeribles dels aliments que afecten l'hoste estimulants el creixement o l'activitat d'un nombre limitat de bacteris del còlon. Alguns autors prefereixen la utilització del concepte *aliments funcionals*, que serien aquells aliments que contenen components (poden ser nutrients o no) que afecten una o diverses funcions de l'organisme de forma selectiva i en benefici de la salut, o que tenen efectes fisiològics o psicològics més enllà dels efectes nutricionals.<sup>2</sup> **Els objectius terapèutics dels probiòtics han estat, fonamentalment, els trastorns digestius amb relació a processos inflamatoris crònics de la paret intestinal o a infeccions del tracte gastrointestinal.**

Els probiòtics més estudiats i emprats fins ara han estat ***Lactobacils, Bifidobacteris i alguns llevats com Saccharomyces***. Malgrat la important tasca d'investigació portada a terme en les darreres dues dècades, encara no es coneixen detalladament els mecanismes d'acció pels quals actuen els probiòtics. A més de l'eficàcia més o menys demostrada en les diferents situacions clíniques que es comenten a continuació, un dels principals avantatges dels probiòtics és el seu perfil de seguretat, ja que els efectes adversos associats a la seva administració són pràcticament nuls.

En els apartats següents es revisen breument els mecanismes d'acció dels probiòtics, així com els resultats dels assaigs controlats en diferents patologies digestives i la seva aplicabilitat en la pràctica clínica diària. **Els estudis que han avaluat els efectes dels probiòtics sobre l'estat general o de benestar en individus sans són escassos i de resultats variables,<sup>3</sup> per la qual cosa no està justificat el seu consum sistemàtic amb l'objectiu de "millorar l'estat general".** Un aspecte no tractat en la present revisió, però sens dubte de gran interès, és la disponibilitat de probiòtics en el nostre entorn i la composició real d'aquests productes, que ha estat qüestionada recentment en altres països.<sup>4-6</sup>

## Mecanisme d'acció

La flora comensal intestinal té com a funcions principals: 1) prevenir la colonització intestinal per part de microorganismes oportunistes o patògens (competint pels llocs d'adhesió i pels nutrients); 2) actuar com a font d'energia dels colonòcits (mitjançant la fermentació de carbohidrats i la formació consegüent d'àcids grassos de cadena curta), i 3) estimular i regular la resposta immune intestinal. La mucosa intestinal constitueix la major superfície de l'organisme humà exposada a l'exterior, i el tracte gastrointestinal, l'òrgan més ric en cèl·lules immunitàries. La pèrdua de l'equilibri entre la proporció de bacteris "beneficiosos" i "nocius" de la microbiota intestinal comporta una predisposició al desenvolupament d'infeccions i/o malalties immunoinflamatòries. D'altra banda, **les respostes immunològiques que es produeixen en el budell** (de les quals dependran futures respostes en altres teixits i òrgans) **poden ser de dos tipus: les mediades per la immunitat innata i les produïdes per la immunitat adquirida.** Les primeres es produeixen de forma espontània i tenen com a cèl·lules efectores aquelles amb capacitat fagocítica (monòcits, macròfags, polimorfonuclears) i cèl·lules NK, juntament amb un component humoral representat pel complement, reactants de fase aguda i algunes citocines com els interferons. La immunitat innata és imprescindible per a la iniciació i regulació de la immunitat adquirida, que es basa en l'activació de limfòcits T i B, i la secreció corresponent d'anticossos i citocines.

Els probiòtics han demostrat que **milloren els mecanismes de la resposta immune innata** i n'augmenten la capacitat fagocítica, l'expressió de receptors implicats en la fagocitosis i del complement, la capacitat microbicida, el nombre i l'activitat de cèl·lules NK en la sang perifèrica, i regulen la producció de citocines per part de les cèl·lules dendrítiques (peces fonamentals per a una posterior resposta immune adquirida). **L'administració de probiòtics també interfereix en certs aspectes de la resposta immune adquirida,** com la producció d'anticossos inespecífics i específics, la secreció d'immunoglobulines

IgG, IgA i IgM, o la producció d'un ampli ventall de citocines (IL-1, IL-2, IL-6, IL-10, IL-12, IL-18, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , ...).<sup>7</sup>

Cal dir, però, que **no tots els microorganismes probiòtics indueixen el mateix tipus d'efectes ni amb la mateixa intensitat sobre la resposta immune o els microorganismes presents en la llum intestinal.** De fet, s'han descrit alguns mecanismes d'acció propis de determinats probiòtics com la inhibició de l'adhesió i el creixement d'*E.coli* enteroinvasiva per part de soques no patògenes d'*E.coli*,<sup>8</sup> o la interferència amb les toxines de *Clostridium difficile* per les proteases produïdes per *Saccharomyces boulardii*.<sup>9</sup> A més, **els efectes dels diferents probiòtics poden variar depenent de l'hoste** (cal recordar que la flora comensal queda establerta a partir dels 2 anys d'edat -varia segons diversos factors com el tipus de lactància- i, a partir d'aleshores, varia molt poc en cada individu) **i de les característiques de la seva malaltia. De moment, es desconeix quin és el mecanisme d'acció precís per a cadascun dels probiòtics.** Per aquest motiu, juntament amb la variabilitat de les característiques de l'hoste al qual s'administri (nadons, nens, adults o vells) i del seu estat de salut (persones sanes, amb malalties infeccioses, immunoinflamatòries, neoplàstiques), resulta difícil avaluar quin és el probiòtic més idoni per a cada situació.

## Intolerància a la lactosa

Els làctics constitueixen la principal font de calci dietètic. Una ingesta insuficient de calci pot comportar una disminució de la densitat mineral òssia i incrementar el risc de fractures òssies. Una proporció important de la població adulta (variable depenent fonamentalment de l'ètnia) presenta intolerància a la lactosa (diarrea, flatulència, dolor còlic), per la qual cosa exclou els làctics de la dieta. **És sabut que els individus que no toleren la llet, amb freqüència toleren el iogurt. Això passa perquè aquest aliment conté probiòtics (lactobacils) que contenen lactases, les quals són alliberades quan les secrecions biliars lisen la paret bacteriana,** i perquè a més el iogurt té un trànsit intestinal més lent amb relació a la llet, que també afavoreix el primer mecanisme.<sup>10</sup> Aquest senzill efecte probiòtic és fàcilment aplicable no només en individus amb malabsorció primària de lactosa, sinó també en d'altres situacions on pot existir un dèficit adquirit de lactases ja sigui transitori (p.e. gastroenteritis aguda en nens) o crònic (p.e. síndrome del budell curt).

## Diarrea associada a l'ús d'antibiòtics

La diarrea associada a l'ús d'antibiòtics (DAA) apareix aproximadament en un 20% dels individus que

**Taula 1. Principals indicacions, grau d'eficàcia i transcendència clínica de l'ús de probiòtics.**

Indicació	Eficàcia	Interès en la pràctica clínica
Intolerància / malabsorció lactosa	Demostrada	Permetre el consum de làctics (font principal de calci dietètic)
Diarrea associada a antibiòtics	Demostrada en estudis controlats	Facilitar l'adherència a tractament antibiòtic quan això sigui determinant de l'eficàcia o en pacients amb al·lèrgies medicamentoses múltiples
Gastroenteritis aguda	Demostrada en estudis controlats	Prevenió i tractament precoç en grups de risc (nens immunocompmesos, pacients neoplàsics, ancians)
Colitis ulcerosa	Dades inicials (estudis controlats)	Alternativa a fàrmacs amb pitjor perfil de seguretat
Reservoritis	Demostrada en estudis controlats	Control de la reservoritis crònica o recidivant
Diarrea del viatger	Dades insuficients	Alternativa a l'ús indiscriminat d'antibiòtics
Sd. budell irritable	Dades insuficients	Manca de tractaments en l'actualitat

consumeixen aquests fàrmacs. Es creu que la DAA és deguda a la reducció de la microbiota intestinal per acció del fàrmac, de forma que s'afavoreix la proliferació de patògens i es redueix la capacitat de fermentació del còlon. **Diversos estudis han demostrat que l'ús de probiòtics associat a l'administració d'antibiòtics redueix la incidència o la durada de la DAA** secundària a eritromicina, clindamicina o ampicil·lina, entre d'altres.<sup>11</sup> Cal destacar els resultats obtinguts en tres assaigs controlats amb cegament doble efectuats en sèries grans de pacients utilitzant *Saccharomyces boulardii*, en els quals aquest llevat va aconseguir reduir la incidència de DAA en un 50-70% respecte al grup control.<sup>3</sup> En dos assaigs controlats amb placebo en pacients que rebien tractament antibiòtic estàndard es va demostrar que aquest mateix llevat reduïa la recurrència d'infecció per *Clostridium difficile* en subjectes amb l'antecedent de diversos episodis de colitis pseudomembranosa.<sup>12-13</sup>

Recentment, tres revisions han confirmat l'eficàcia dels probiòtics en la prevenció de la DAA.<sup>14-16</sup> S'ha proposat que l'eficàcia dels probiòtics en la reducció de la incidència de DAA podria ser especialment útil en situacions en què el compliment del tractament antibiòtic és essencial, com en el cas de l'eradicació de la colonització per *Helicobacter pylori*. En aquest context, si bé els probiòtics no han demostrat que augmentin les taxes d'eradicació,<sup>17</sup> sí que redueixen els efectes secundaris derivats de la triple teràpia eradicadora, i milloren la tolerància i, potencialment, el compliment del tractament.<sup>18</sup>

## Gastroenteritis

La gastroenteritis és la causa més freqüent de diarrea aguda i constitueix un problema especialment important en els nens, per la seva freqüència i per la morbiditat associada. Tot i que pot ser d'etiologia vírica o bacteriana, en l'edat pediàtrica la causa més habitual és la infecció per rotavirus. El tractament es limita, fins ara, a la rehidratació. En aquest context, l'administració de *Lactobacillus rhamnosus* soca GG

ha demostrat en múltiples assaigs controlats la seva utilitat en el tractament de la gastroenteritis pediàtrica, ja que redueix de forma significativa la durada de la diarrea; a més, l'efecte d'aquest lactobacil és superior quan l'agent etiològic del quadre és el rotavirus.<sup>3</sup> **Quatre metaanàlisis de recent publicació confirmen la utilitat dels probiòtics en aquesta situació, pel fet que redueixen la clínica en 24 hores com a mitjana.**<sup>19-22</sup> Alguns assaigs controlats han demostrat que els probiòtics també són útils en la prevenció de la diarrea aguda nosocomial en els nens hospitalitzats o de la diarrea infantil adquirida en la comunitat, incloent-hi també la causada per rotavirus.<sup>7</sup> Alguns autors, però, creuen que el benefici és qüestionable des del punt de vista de cost-eficàcia i que encara són necessaris assaigs d'aquest tipus per decidir l'aplicació sistemàtica de tractament probiòtic en la gastroenteritis infantil.<sup>17</sup>

**La utilitat dels probiòtics en el tractament de la gastroenteritis de l'adult ha estat menys estudiada.** Tot i així, en diversos assaigs controlats, alguns probiòtics com l'*Enterococcus faecium* SF 68 han demostrat també la seva eficàcia per reduir la durada de la diarrea.<sup>3</sup>

## Diarrea del viatger

Aproximadament la meitat dels individus que viatgen a àrees d'alt risc presenten diarrea aguda. Els agents etiològics són variables, però els més habituals són *E.coli*, *Salmonella spp*, *Shigella spp* i *Campylobacter spp*. Tot i que acostuma a autolimitar-se en pocs dies, s'associa a una elevada morbiditat. **L'eficàcia demostrada per l'administració de probiòtics en la prevenció d'aquest quadre ha estat molt heterogènia** en els diferents assaigs controlats efectuats fins ara, per la qual cosa no se'n pot recomanar l'ús amb les dades disponibles.<sup>3-17</sup> Cal tenir en compte que els agents etiològics d'aquesta entitat varien depenent de l'àrea geogràfica visitada. En aquest sentit, alguns assaigs han demostrat que l'eficàcia dels probiòtics pot variar en funció de la

destinació.<sup>23,24</sup> Un altre aspecte que cal considerar és el compliment del tractament en aquestes circumstàncies, que ha resultat molt baix en alguns dels assaigs controlats duts a terme.<sup>17</sup>

## Malaltia inflamatòria intestinal

La malaltia inflamatòria intestinal (MII) aplega diferents entitats (malaltia de Crohn, colitis ulcerosa i colitis indeterminada) caracteritzades pel que actualment es creu que és una resposta inflamatòria exagerada i autoperpetuada de la paret intestinal, en subjectes genèticament susceptibles, en resposta a la pròpia flora intestinal comensal. A més, s'han descrit diferents alteracions en la microbiota intestinal dels pacients amb MII, com la disbiosi (pèrdua del balanç entre espècies bacterianes beneficioses i nocives), el predomini de clostridis, o canvis en la proporció de bacteris adherits a l'epiteli intestinal. Per aquestes raons, l'administració de probiòtics resulta una estratègia terapèutica atractiva.

Cal distingir tres situacions diferents en la utilització de probiòtics en la MII. **En la reservoritis** (inflamació de la mucosa del reservori ileoanal - que es construeix en pacients amb colitis ulcerosa sotmesos a proctocolectomia per manca de resposta al tractament mèdic intensiu- molt similar a la colitis ulcerosa), **és on es disposa de més evidències sobre l'eficàcia dels probiòtics.** Un còctel de diferents lactobacils, bifidobacteris i estreptococs (VSL-3), s'ha mostrat clarament eficaç en la seva prevenció tant primària com secundària.<sup>25-27</sup>

**En la colitis ulcerosa, només un parell d'assaigs han avaluat l'eficàcia de l'administració del probiòtic *Escherichia coli* Nissle 1917 per mantenir**

la remissió de la malaltia i han obtingut resultats superiors al placebo i similars a la mesalazina.<sup>28,29</sup>

**En la malaltia de Crohn, el resultat obtingut han estat majoritàriament negatius,** tant en la prevenció de la recurrència postquirúrgica (aparició de lesions en segments intestinals prèviament no afectats, després d'una resecció quirúrgica dels segments afectats),<sup>30-33</sup> com en el manteniment de la remissió induïda per tractament mèdic.<sup>34,35</sup>

Tot i que existeixen alguns estudis sobre la utilitat dels probiòtics com a teràpia coadjuvant al tractament convencional dels brots aguts de MII, s'estan efectuant actualment assaigs controlats per avaluar l'eficàcia de la monoteràpia amb probiòtics en aquesta situació. Aviat se'n disposarà dels resultats.

## Altres indicacions potencials

L'efecte dels probiòtics sobre la síndrome de l'intestí irritable ha estat investigat en alguns assaigs controlats, amb resultats molt heterogenis. Algunes de les hipòtesis patogèniques (p.e. l'inici postinfecció d'una proporció dels pacients) i de les alteracions que poden presentar aquests pacients (p.e. trastorns en la fermentació dels residus dietètics) fan raonable la terapèutica amb probiòtics. Sens dubte, calen assaigs amb grups de pacients homogenis respecte a la simptomatologia, ja que aquesta entitat inclou manifestacions clíniques molt diverses (diarrea, restrenyiment, dolor abdominal, flatulència) que poden respondre de forma diferent al tractament probiòtic.<sup>36,37</sup>

L'administració de probiòtics podria ser també d'utilitat per prevenir o reduir la diarrea induïda per

**Taula 2. Productes que contenen probiòtics, disponibles en el mercat \*.**

Nom comercial	Composició de probiòtics (per unitat)	Descripció	Règim d'aportació
<b>Ultralevura</b>	<i>Saccharomyces boulardii</i> (1x10 <sup>9</sup> )	Càpsules	EFP
<b>Casenfilus</b>	<i>Lactobacillus acidophilus</i> (1x10 <sup>9</sup> ) <i>Bifidobacterium bifidum</i> (1x10 <sup>9</sup> )	Sobres	EFP
<b>Infloran</b>	<i>Lactobacillus acidophilus</i> (1x10 <sup>9</sup> ) <i>Bifidobacterium bifidum</i> (1x10 <sup>6</sup> )	Càpsules	EFP
<b>Lacteol del Dr Bouchard</b>	<i>Lactobacillus acidophilus</i> (1x10 <sup>10</sup> )	Càpsules o sobres	EFP
<b>Lacteol del Dr Bouchard</b>	<i>Lactobacillus acidophilus</i> (6x10 <sup>6</sup> )	comprimits	EFP
<b>Lactofilus</b>	<i>Lactobacillus acidophilus</i> (120x10 <sup>6</sup> )	Pols	EFP
<b>Salvacolon</b>	<i>Bacillus subtilis</i>	Líquid	EFP

EFP= especialitat farmacèutica publicitària

\* Productes inclosos en la Base de Datos del Medicamento y Parafarmacia 2005 del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos, com a microorganismes antidiarreics. No s'inclouen productes alimentaris enriquits amb probiòtics com iogurts o altres làctics.

radioteràpia,<sup>38,39</sup> però ha estat insuficientment avaluada.

## Seguretat

La ingestió d'un nombre elevat de microorganismes viables obliga a investigar-ne la seguretat. Des d'un punt de vista teòric, al tractar-se de microorganismes que normalment formen part de la nostra flora comensal, difícilment podrien causar problemes infecciosos. Tot i que s'ha descrit algun cas aïllat de translocació en pacients immunodeprimits i de bacterièmia per lactobacils en colitis ulcerosa,<sup>40</sup> el **perfil de seguretat dels probiòtics més emprats en el context d'assaigs controlats s'ha de considerar bo.**

## Conclusions

Els probiòtics constitueixen un camp d'interès creixent atesos els resultats clarament beneficiosos que han demostrat en la prevenció i el tractament de la diarrea infantil o la diarrea associada a antibiòtics. Encara que calen més assaigs controlats, tot sembla indicar que també poden tenir un paper important en el maneig de la colitis ulcerosa i la reservoritis. Queden, però, dues indicacions potencials en què el paper dels probiòtics no ha estat adequadament estudiat: la diarrea del viatger i la síndrome de l'intestí irritable.

El perfil de seguretat d'aquests tractaments fan encara més atractiva la seva utilització, si bé seria important abaratir els cost econòmic i incrementar la quantitat de microorganismes aportats en la majoria dels productes comercialitzats actualment en el nostre entorn.

## Bibliografia

- 1 FAO/WHO. Evaluation of health and nutritional properties of probiotics in food including powder milk with live lactic acid bacteria. Expert consultation report: Córdoba, Argentina: Food and agriculture organization of the United Nations and World Health Organization. 1-4 octubre 2001.
- 2 Roberfroid MB. Prebiotics and probiotics: are they functional foods? *Am J Clin Nutr* 2000; 71 (suppl): 1682S-7S.
- 3 Marteau PR, de Vrese M, Cellier CJ, Schrezenmeir J. Protection from gastrointestinal diseases with the use of probiotics. *Am J Clin Nutr* 2001; 73 (suppl): 430S-6S.
- 4 Hamilton-Miller JM, Shah S. Deficiencies in microbiologic quality and labelling of probiotic supplements. *Int J Food Microbiol* 2002; 72: 175-6.
- 5 Katz JA, Pirovano F, Matteuzzi D, et al. Commercially available probiotic preparations: are you getting what you pay for? (abstract) *Gastroenterology* 2002; 122: T1342.
- 6 Weese JS. Microbiologic evaluation of commercial probiotics. *J Am Vet Med Assoc* 2002; 220: 794-7.
- 7 Gill HS, Guarner F. Probiotics and human health: a clinical perspective. *Postgrad Med J* 2004; 80: 516-26.
- 8 Boudeau J, Glasser AL, Julien S, Colombel JF, Darfeuille-Michaud A.

Inhibitory effect of probiotic *Escherichia coli* strain Nissle 1917 on adhesion to and invasion of intestinal epithelial cells by adherent-invasive *E.coli* strains isolated from patients with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18: 45-56.

<sup>9</sup> Castagliuolo I, Riegler MF, Valenick L, La Mont JT, Pothoulakis C. *Saccharomyces boulardii* protease inhibits the effects of *Clostridium difficile* toxins A and B in human colonic mucosa. *Infect Immun* 1999; 67: 302-7.

<sup>10</sup>De Vrese M, Stegelmann A, Richter B, Fenselau S, Laue C, Schrezenmeir J. Probiotics- compensation for lactase insufficiency. *Am J Clin Nutr* 2001; 73: 421S-9S.

<sup>11</sup>Tuohy KM, Probert HM, Smejkal CW, Gibson GR. Using probiotics and prebiotics to improve gut health. *Drugs Discovery Today* 2003; 8: 692-700.

<sup>12</sup>McFarland LV, Surawicz CM, Greenberg RN, et al. A randomized placebo-controlled trial of *Saccharomyces boulardii* in combination with standard antibiotics for *Clostridium difficile*. *JAMA* 1994; 271: 1913-8.

<sup>13</sup>Surawicz CM, McFarland LV, Greenberg RN, 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.

<sup>14</sup>D'Souza AL, Rajkumar C, Cooke J, et al. Probiotics in prevention of antibiotic associated diarrhea: meta-analysis. *BMJ* 2002; 324: 1361-6.

<sup>15</sup>Cremonini F, Di Caro S, Nista EC, et al. Meta-analysis: the effect of probiotic administration on antibiotic-associated diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 1461-7.

<sup>16</sup>Surawicz CM. Probiotics, antibiotic-associated diarrhea and *Clostridium difficile* diarrhea in humans. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2003; 17: 775-83.

<sup>17</sup>Sullivan A, Nord CE. Probiotics and gastrointestinal diseases. *J Int Med* 2005; 257: 78-92.

<sup>18</sup>Gotteland M, Bunter O, Cruchet S. Systematic review: are probiotics useful in controlling gastric colonization by *Helicobacter pylori*? *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23: 1077-86.

<sup>19</sup>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 Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001; 33: S17-S25.

<sup>20</sup>Van Niel CW, Feudtner C, Garison MM, et al. Lactobacillus therapy for acute infectious diarrhea in children: a meta-analysis. *Pediatrics* 2002; 109: 678-84.

<sup>21</sup>Huang JS, Bousvaros A, Lee JW, et al. Efficacy of probiotic use in acute diarrhea in children: a meta-analysis. *Dig Dis Sci* 2002; 47: 2625-34.

<sup>22</sup>Allen S, Okoko B, Martínez E, Gregorio G, Dans L. Probiotics for treating infectious diarrhoea. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; 2: CD003048.

<sup>23</sup>Oksanen PJ, Salminen S, Saxelin M, et al. Prevention of traveler's diarrhea by Lactobacillus GG. *Ann Int Med* 1990; 22: 53-6.

<sup>24</sup>Kollaristch H, Holst H, Grobara P, Wiedermann G. Prevention of traveler's diarrhea with *Saccharomyces boulardii*. Results of a placebo controlled double-blind study. *Fortschr Med* 1993; 111: 152-6.

<sup>25</sup>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.

<sup>26</sup>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; 119:305-9.

<sup>27</sup>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; 53:108-14.

<sup>28</sup>Rembacken BJ, Snelling AM, Hawkey PM, Chalmers DM, Axon ATM. Non-pathogenic *Escherichia coli* versus mesalazine for the treatment of ulcerative colitis: a randomised trial. *Lancet* 1999; 354:635-9.

<sup>29</sup>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.

<sup>30</sup>Prantera C, Scribano ML, Falasco G, Andreoli A, Luzi C. Ineffectiveness of probiotics in preventing recurrence after curative resection for Crohn's disease: a randomised controlled trial with *Lactobacillus* GG. *Gut* 2002; 51:405-9.

- <sup>31</sup>Gionchetti P, Amadini C, Rizzello F, Venturi A, Poggioli G, Campieri M. Probiotics for the treatment of postoperative complications following intestinal surgery. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2003; 17: 821-31.
- <sup>32</sup>Marteau P, Lémann M, Seksik P, et al. Ineffectiveness of *Lactobacillus johnsonii* LA1 for prophylaxis of postoperative recurrence in Crohn's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled GETAID trial. *Gut* 2005; 23: [Epub ahead of print].
- <sup>33</sup>Van Gossum A, Dewit O, Geboes K, et al. A randomized placebo-controlled clinical trial of probiotics (*L. johnsonii*, La1) on early endoscopic recurrence of Crohn's disease after ileo-caecal resection. *Gastroenterology* 2005; 128: A-17.
- <sup>34</sup>Schultz M, Timmer A, Herfarth HH, Sartor RB, Vanderhoof JA, Rath HC. *Lactobacillus GG* in inducing and maintaining remission of Crohn's disease. *BMC Gastroenterol* 2004; 4:1-4.
- <sup>35</sup>Guslandi M, Mezzi G, Sorghi M, Testoni PA. *Saccharomyces boulardii* in maintenance treatment of Crohn's disease. *Dig Dis Sci* 2000; 45:1462-4.
- <sup>36</sup>Madden JAJ, Hunter JO. A review of the gut microflora in irritable bowel syndrome and the effects of probiotics. *Br J Nutr* 2002; 88 (suppl 1): S67-S72.
- <sup>37</sup>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: 541-51.
- <sup>38</sup>Delia P, Sansotta G, Donato V, et al. Prevention of radiation-induced diarrhea with the use of VSL#3, a new high-potency probiotic preparation. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 2150-2.
- <sup>39</sup>Urbancsek H, Kazar T, Mezes I, Neumann K. Results of a double-blind, randomized study to evaluate the efficacy and safety of Antibiofilud in patients with radiation-induced diarrhoea. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001; 13: 391-6.
- <sup>40</sup>Hart AL, Stagg AJ, Kamm MA. Use of probiotics in the treatment of inflammatory bowel disease. *J Clin Gastroenterol* 2003; 36: 111-9.

**Fé d'errates:** En els números 1 i 2 el volum que consta és el 17, en realitat ha de constar el 18.

Data de redacció: **abril 2006**

En el proper número: **Dispossem de fàrmacs condroprotectors?**

**Butlletí d'informació terapèutica del Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya.**

**Director:** Rafael Manzanera i López. **Subdirector:** Joan Serra i Manetas. **Coordinadora general:** Neus Rams i Pla.

**Coordinador editorial:** Xavier Bonafont i Pujol

**Comitè científic:** Rafael Albertí, Joan Altimiras, Xavier Bonafont, Fina Camós, Arantxa Catalán, Joan Costa, Eduard Diogène, Begoña Eguileor, M<sup>a</sup> José Gaspar, Pilar López, Julio González, Carles Llor, Rosa Madridejos, M<sup>a</sup> Antònia Mangues, Eduard Mariño, Rosa Monteserin, Neus Rams, Emília Sánchez, Joan Serra.

**Avaluació fàrmaco-econòmica:** Lourdes Girona i Brumós

**Secretària tècnica:** Adela Perisé i Piquer

**CedimCat. Coordinador:** Josep Monterde i Junyent

**Composició i impressió:** Ampans - Dip. Legal B. 16.177-87

**ISSN** 0213-7801

**El Butlletí d'Informació Terapèutica és membre de la INTERNATIONAL SOCIETY OF DRUG BULLETINS**

Per a la reproducció total o parcial d'aquesta publicació, cal fer-ne la sol·licitud a la **Secretaria Tècnica de la Comissió d'Informació Terapèutica, Subdirecció General de Farmàcia i Productes Sanitaris**, Gran Via de les Corts Catalanes, 587, 08007 Barcelona.

Es poden consultar tots els números publicats des de l'any 1999 a:

<http://www.gencat.net/salut/depsan/units/sanitat/html/ca/publicacions/spbit.htm>