



USO DE PROBIÓTICOS EN LA PREVENCIÓN Y EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES DIGESTIVAS

Eugeni Doménech

Josep Mañé

Servicio del Aparato Digestivo

Fundació Institut de Investigació en Ciències de la Salut Germans Trias i Pujol

Hospital Germans Trias i Pujol (Badalona)

Resumen

Los probióticos son microorganismos vivos (bacterias o levaduras de la flora comensal intestinal) que, ingeridos en cantidades adecuadas, resultan beneficiosos para la salud o la fisiología humana. Aunque han sido extensamente estudiados, aún no se conoce detalladamente su mecanismo de acción, que puede variar, además, substancialmente entre los diferentes probióticos y también en función de las características del huésped. Parece ser que las acciones principales de estos microorganismos son la competitividad con los patógenos intestinales por la adhesión al epitelio intestinal o por los nutrientes lumbales, la producción y secreción de sustancias antimicrobianas que inhiben o lisan los patógenos (bacteriocinas) y, fundamentalmente, una gran variedad de acciones sobre la respuesta de la inmunidad intestinal innata y adquirida. Las aplicaciones clínicas estudiadas han sido mayoritariamente algunas enfermedades digestivas de naturaleza infecciosa o inmunoinflamatoria. Mientras que la utilidad de los probióticos ha quedado reflejada en situaciones como la malabsorción de lactosa, el tratamiento y la prevención de la gastroenteritis aguda infantil (adquirida en la comunidad o nosocomial) o de la diarrea asociada al uso de antibióticos, aún son necesarios más datos en otros campos como la diarrea del viajero, la mayoría de indicaciones para la enfermedad inflamatoria intestinal, el síndrome del intestino irritable o la diarrea por irradiación.

Palabras clave: probiótico, diarrea, gastroenteritis, enfermedad inflamatoria intestinal, flora intestinal.

Introducción

Clásicamente se habían definido los probióticos como aquellos suplementos o componentes dietéticos en forma de microorganismos viables que afectan al huésped de forma beneficiosa mediante sus efectos en el tracto gastrointestinal. Más recientemente, y sólo con relación a los humanos, se ha optado por **definir los probióticos como microorganismos vivos que, administrados en cantidades adecuadas, benefician la salud del huésped**¹. Hay que diferenciarlos del término prebiótico, que se refiere a aquellos ingredientes no digeribles de los alimentos que afectan al huésped estimulando el crecimiento o la actividad de un número limitado de bacterias del colon. Algunos autores prefieren la utilización del concepto *alimentos funcionales*, que serían aquellos alimentos que contienen componentes (pueden ser nutrientes o no) que afectan una o diversas funciones del organismo de forma selectiva y en beneficio de la salud, o que tienen efectos fisiológicos o psicológicos más allá de los efectos nutricionales². **Los objetivos terapéuticos de los probióticos han sido, fundamentalmente, los trastornos digestivos con relación a procesos inflamatorios crónicos de la pared intestinal o a infecciones del tracto gastrointestinal.**

Los probióticos más estudiados y utilizados hasta ahora han sido ***lactobacilos, bifidobacterias y algunas levaduras como Saccharomyces***. A pesar del importante trabajo de investigación llevado a cabo en las últimas dos décadas, aún no se conocen detalladamente los mecanismos de acción por los que actúan los probióticos. Además de la eficacia más o menos demostrada en las diferentes situaciones clínicas que se comentan a continuación, uno de las principales ventajas de los probióticos es su perfil de seguridad, ya que los efectos adversos asociados a su administración son prácticamente nulos.

En los apartados siguientes se revisan brevemente

los mecanismos de acción de los probióticos, así como los resultados de los ensayos controlados en diferentes patologías digestivas y su aplicabilidad en la práctica clínica diaria. **Los estudios que han evaluado los efectos de los probióticos sobre el estado general o de bienestar en individuos sanos son escasos y de resultados variables³, por lo que no está justificado su consumo sistemático con el objetivo de “mejorar el estado general”.** Un aspecto no tratado en la presente revisión, pero sin duda de gran interés, es la disponibilidad de probióticos en nuestro entorno y la composición real de estos productos, que ha sido cuestionada recientemente en otros países⁴⁻⁶.

Mecanismo de acción

La flora comensal intestinal tiene como funciones principales: 1) prevenir la colonización intestinal por parte de microorganismos oportunistas o patógenos (compitiendo por los lugares de adhesión y por los nutrientes); 2) actuar como fuente de energía de los colonocitos (mediante la fermentación de carbohidratos y la formación consiguiente de ácidos grasos de cadena corta), y 3) estimular y regular la respuesta inmune intestinal. La mucosa intestinal constituye la mayor superficie del organismo humano expuesta al exterior, y el tracto gastrointestinal, el órgano más rico en células inmunitarias. La pérdida del equilibrio entre la proporción de bacterias “beneficiosas” y “nocivas” de la microbiota intestinal comporta una predisposición al desarrollo de infecciones y/o enfermedades inmunoinflamatorias. Por otro lado, **las respuestas inmunológicas que se producen en el intestino** (de las que dependerán futuras respuestas en otros tejidos y órganos) **pueden ser de dos tipos: las mediadas por la inmunidad innata y las producidas por la inmunidad adquirida.** Las primeras se producen de forma espontánea y tienen como células efectoras aquellas con capacidad fagocítica (monocitos, macrófagos, polimorfonucleares) y células NK, junto con un componente humoral representado por el complemento, reactantes de fase aguda y algunas citoquinas como los interferones. La inmunidad innata es imprescindible para la iniciación y regulación de la inmunidad adquirida, que se basa en la activación de linfocitos T y B, y la secreción correspondiente de anticuerpos y citoquinas.

Los probióticos han demostrado que **mejoran los mecanismos de la respuesta inmune innata** y aumentan la capacidad fagocítica, la expresión de receptores implicados en la fagocitosis y del complemento, la capacidad microbicida, el número y la actividad de células NK en la sangre periférica, y regulan la producción de citoquinas por parte de las células dendríticas (piezas fundamentales para una posterior respuesta inmune adquirida). **La administración de probióticos también interfieren en ciertos aspectos de la respuesta inmune adquirida,** como la producción de anticuerpos inespecíficos y específicos, la secreción de inmunoglobulinas IgG,

IgA y IgM, o la producción de un amplio abanico de citoquinas (IL-1, IL-2, IL-6, IL-10, IL-12, IL-18, TNF- α , IFN- γ , ...)⁷.

Aunque hay que decir que **no todos los microorganismos probióticos inducen el mismo tipo de efectos ni con la misma intensidad sobre la respuesta inmune o los microorganismos presentes en la luz intestinal.** De hecho, se han descrito algunos mecanismos de acción propios de determinados probióticos como la inhibición de la adhesión y el crecimiento de *E.coli* enteroinvasiva por parte de colonias no patógenas de *E.coli*⁸, o la interferencia con las toxinas de *Clostridium difficile* por las proteasas producidas por *Saccharomyces boulardii*⁹. Además, **los efectos de los diferentes probióticos pueden variar dependiendo del huésped** (hay que recordar que la flora comensal queda establecida a partir de los 2 años de edad -varía según diversos factores como el tipo de lactancia- y, a partir de entonces, varía muy poco en cada individuo) **y de las características de su enfermedad. De momento, se desconoce cual es el mecanismo de acción preciso para cada uno de los probióticos.** Por este motivo, junto con la variabilidad de las características del huésped al que se administre (recién nacidos, niños, adultos o ancianos) y de su estado de salud (personas sanas, con enfermedades infecciosas, inmunoinflamatorias, neoplásicas), resulta difícil evaluar cual es el probiótico más idóneo para cada situación.

Intolerancia a la lactosa

Los lácticos constituyen la principal fuente de calcio dietético. Una ingesta insuficiente de calcio puede comportar una disminución de la densidad mineral ósea e incrementar el riesgo de fracturas óseas. Una proporción importante de la población adulta (variable dependiente fundamentalmente de la etnia) presenta intolerancia a la lactosa (diarrea, flatulencia, dolor cólico), por lo que excluyen los lácticos de la dieta. **Es sabido que los individuos que no toleran la leche, con frecuencia toleran el yogur. Esto pasa porque este alimento contiene probióticos (lactobacilos) que contienen lactasas, las cuales son liberadas cuando las secreciones biliares lisan la pared bacteriana,** y porqué además el yogur tiene un tránsito intestinal más lento con relación a la leche, que también favorece el primer mecanismo¹⁰. Este sencillo efecto probiótico es fácilmente aplicable no sólo en individuos con malabsorción primaria de lactosa, sino también en otras situaciones donde puede existir un déficit adquirido de lactasas ya sea transitorio (p.e. gastroenteritis aguda en niños) o crónico (p.e. síndrome del intestino corto).

Diarrea asociada al uso de antibióticos

La diarrea asociada al uso de antibióticos (DAA) aparece aproximadamente en un 20% de los individuos

Tabla 1. Principales indicaciones, grado de eficacia y trascendencia clínica del uso de probióticos.

Indicación	Eficacia	Interés en la práctica clínica
Intolerancia/malabsorción lactosa	Demostrada	Permitir el consumo de lácticos (fuente principal de calcio dietético)
Diarrea asociada a antibióticos	Demostrada en estudios controlados	Facilitar la adherencia al tratamiento antibiótico cuando esto sea determinante de la eficacia o en pacientes con alergias medicamentosas múltiples
Gastroenteritis aguda	Demostrada en estudios controlados	Prevención y tratamiento precoz en grupos de riesgo (niños inmunocomprometidos, pacientes neoplásicos, ancianos)
Colitis ulcerosa	Datos iniciales (estudios controlados)	Alternativa a fármacos con peor perfil de seguridad
Reservoritis	Demostrada en estudios controlados	Control de la reservoritis crónica o recidivante
Diarrea del viajero	Datos insuficientes	Alternativa al uso indiscriminado de antibióticos
Sd intestino irritable	Datos insuficientes	Falta de tratamientos en la actualidad

que consumen estos fármacos. Se cree que la DAA es debida a la reducción de la microbiota intestinal por acción del fármaco, de forma que se favorece la proliferación de patógenos y se reduce la capacidad de fermentación del colon. **Diversos estudios han demostrado que el uso de probióticos asociado a la administración de antibióticos reduce la incidencia o la duración de la DAA** secundaria a eritromicina, clindamicina o ampicilina, entre otros¹¹. Hay que destacar los resultados obtenidos en tres ensayos controlados a doble ciego efectuados en series grandes de pacientes utilizando *Saccharomyces boulardii*, en los que esta levadura consiguió reducir la incidencia de DAA en un 50-70% respecto al grupo control³. En dos ensayos controlados con placebo en pacientes que recibían tratamiento antibiótico estándar se demostró que esta misma levadura reducía la recurrencia de infección por *Clostridium difficile* en sujetos con el antecedente de diversos episodios de colitis pseudomembranosa¹²⁻¹³.

Recientemente, tres revisiones han confirmado la eficacia de los probióticos en la prevención de la DAA¹⁴⁻¹⁶. Se ha propuesto que la eficacia de los probióticos en la reducción de la incidencia de DAA podría ser especialmente útil en situaciones en que el cumplimiento del tratamiento antibiótico es esencial, como en el caso de la erradicación de la colonización por *Helicobacter pylori*. En este contexto, si bien los probióticos no han demostrado que aumenten las tasas de erradicación¹⁷, sí que reducen los efectos secundarios derivados de la triple terapia erradicadora, y mejoran la tolerancia y, potencialmente, el cumplimiento del tratamiento¹⁸.

Gastroenteritis

La gastroenteritis es la causa más frecuente de diarrea aguda y constituye un problema especialmente importante en los niños, por su frecuencia y por la morbilidad asociada. Aunque puede ser de etiología vírica o bacteriana, en la edad pediátrica la causa más habitual es la infección por rotavirus. El tratamiento se limita, hasta ahora, en la rehidratación. En este contexto, la administración de *Lactobacillus*

ramnosus colonia GG ha demostrado en múltiples ensayos controlados su utilidad en el tratamiento de la gastroenteritis pediátrica, ya que reduce de forma significativa la duración de la diarrea; además, el efecto de este lactobacilo es superior cuando el agente etiológico del cuadro es el rotavirus³. **Cuatro metaanálisis de reciente publicación confirman la utilidad de los probióticos en esta situación, por el hecho que reducen la clínica en 24 horas como media**¹⁹⁻²². Algunos ensayos controlados han demostrado que los probióticos también son útiles en la prevención de la diarrea aguda nosocomial en los niños hospitalizados o de la diarrea infantil adquirida en la comunidad, incluyendo también la causada por rotavirus⁷. Algunos autores piensan que el beneficio es cuestionable desde el punto de vista de coste-eficacia y que aún son necesarios ensayos de este tipo para decidir la aplicación sistemática de tratamiento probiótico en la gastroenteritis infantil¹⁷.

La utilidad de los probióticos en el tratamiento de la gastroenteritis del adulto ha sido menos estudiada. Sin embargo, en diversos ensayos controlados, algunos probióticos como el *Enterococcus faecium* SF 68 han demostrado también su eficacia en reducir la duración de la diarrea³.

Diarrea del viajero

Aproximadamente la mitad de los individuos que viajan en áreas de alto riesgo presentan diarrea aguda. Los agentes etiológicos son variables, pero los más habituales son *E.coli*, *Salmonella spp*, *Shigella spp* y *Campylobacter spp*. Aunque acostumbra a autolimitarse en pocos días, se asocia a una elevada morbilidad. **La eficacia demostrada por la administración de probióticos en la prevención de este cuadro ha sido muy heterogénea** en los diferentes ensayos controlados efectuados hasta ahora, por lo que no se puede recomendar el uso con los datos disponibles³⁻¹⁷. Hay que tener en cuenta que los agentes etiológicos de esta entidad varían dependiendo del área geográfica visitada. En este sentido, algunos ensayos han demostrado que la eficacia de los probióticos puede variar en fun-

ción del destino^{23,24}. Otro aspecto que hay que considerar es el cumplimiento del tratamiento en estas circunstancias, que ha resultado muy bajo en algunos de los ensayos controlados llevados a cabo¹⁷.

Enfermedad inflamatoria intestinal

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) agrupa diferentes entidades (enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa y colitis indeterminada) caracterizadas por lo que actualmente se cree que es una respuesta inflamatoria exagerada y autoperpetuada de la pared intestinal, en sujetos genéticamente susceptibles, en respuesta a la propia flora intestinal comensal. Además, se han descrito diferentes alteraciones en la microbiota intestinal de los pacientes con EII, como la disbiosis (pérdida del balance entre especies bacterianas beneficiosas y nocivas), el predominio de clostridios, o cambios en la proporción de bacterias adheridas al epitelio intestinal. Por estas razones, la administración de probióticos resulta una estrategia terapéutica atractiva.

Hay que distinguir tres situaciones diferentes en la utilización de probióticos en la EII. **En la reser-
voritis** (inflamación de la mucosa del reservorio íleo-anal - que se construye en pacientes con colitis ulcerosa sometidos a proctocolectomía por falta de respuesta al tratamiento médico intensivo- muy similar a la colitis ulcerosa), **es donde se dispone de más evidencias sobre la eficacia de los probióticos**. Un cóctel de diferentes lactobacilos, bifidobacterias y estreptococos (VSL-3), se ha mostrado claramente eficaz en su prevención tanto primaria como secundaria²⁵⁻²⁷.

En la colitis ulcerosa, sólo un par de ensayos han evaluado la eficacia de la administración del probiótico *Escherichia coli* Nissle 1917 para

mantener la remisión de la enfermedad y han obtenido resultados superiores al placebo y similares a la mesalazina^{28,29}.

En la enfermedad de Crohn, los resultados obtenidos han sido mayoritariamente negativos, tanto en la prevención de la recurrencia postquirúrgica (aparición de lesiones en segmentos intestinales previamente no afectados, después de una resección quirúrgica de los segmentos afectados)³⁰⁻³³, como en el mantenimiento de la remisión inducida por tratamiento médico^{34,35}.

Aunque existen algunos estudios sobre la utilidad de los probióticos como terapia coadyuvante al tratamiento convencional de los brotes agudos de EII, se están efectuando actualmente ensayos controlados para evaluar la eficacia de la monoterapia con probióticos en esta situación. Pronto se dispondrá de los resultados.

Otras indicaciones potenciales

El efecto de los probióticos sobre el síndrome del intestino irritable ha sido investigado en algunos ensayos controlados, con resultados muy heterogéneos. Algunas de las hipótesis patogénicas (p.e. el inicio post-infeccioso de una proporción de los pacientes) y de las alteraciones que pueden presentar estos pacientes (p.e. trastornos en la fermentación de los residuos dietéticos) hacen razonable la terapéutica con probióticos. Sin duda, hacen falta ensayos con grupos de pacientes homogéneos respecto a la sintomatología, ya que esta entidad incluye manifestaciones clínicas muy diversas (diarrea, estreñimiento, dolor abdominal, flatulencia) que pueden responder de forma diferente al tratamiento probiótico^{36,37}.

La administración de probióticos podría ser también de utilidad para prevenir o reducir la diarrea

Tabla 2. Productos que contienen probióticos, disponibles en el mercado*.

Nombre comercial	Composición de probióticos (por unidad)	Descripción	Régimen de aportación
Ultralevura	<i>Saccharomyces boulardii</i> (1x10 ⁹)	Cápsulas	EFP
Casentillus	<i>Lactobacillus acidophilus</i> (1x10 ⁹) <i>Bifidobacterium bifidum</i> (1x10 ⁹)	Sobres	EFP
Infloran	<i>Lactobacillus acidophilus</i> (1x10 ⁹) <i>Bifidobacterium bifidum</i> (1x10 ⁶)	Cápsulas	EFP
Lacteol del Dr Bouchard	<i>Lactobacillus acidophilus</i> (1x10 ¹⁰)	Cápsulas o sobres	EFP
Lacteol del Dr Bouchard	<i>Lactobacillus acidophilus</i> (6x10 ⁶)	Comprimidos	EFP
Lactofilus	<i>Lactobacillus acidophilus</i> (120x10 ⁶)	Polvo	EFP
Salvacolon	<i>Bacillus subtilis</i>	Líquido	EFP

EFP= especialidad farmacéutica publicitaria

* Productos incluidos en la Base de Datos del Medicamento y Parafarmacia 2005 del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos, como microorganismos anti-diarreicos. No se incluyen productos alimentarios enriquecidos con probióticos como yogures u otros lácticos.

inducida por radioterapia^{38,39}, pero ha sido insuficientemente evaluada.

Seguridad

La ingestión de un número elevado de microorganismos viables obliga a investigar la seguridad. Desde un punto de vista teórico, al tratarse de microorganismos que normalmente forman parte de nuestra flora comensal, difícilmente podrían causar problemas infecciosos. Aunque se ha descrito algún caso aislado de translocación en pacientes inmunodeprimidos y de bacteriemia por lactobacilos en colitis ulcerosa⁴⁰, el **perfil de seguridad de los probióticos más utilizados en el contexto de ensayos controlados se tiene que considerar bueno.**

Conclusiones

Los probióticos constituyen un campo de interés creciente debido a los resultados claramente beneficiosos que han demostrado en la prevención y el tratamiento de la diarrea infantil o la diarrea asociada a antibióticos. Aunque se requieren más ensayos controlados, todo parece indicar que también pueden tener un papel importante en el manejo de la colitis ulcerosa y la reservoritis. Quedan dos indicaciones potenciales donde el papel de los probióticos no ha sido adecuadamente estudiado: la diarrea del viajero y el síndrome del intestino irritable.

El perfil de seguridad de estos tratamientos hace aún más atractiva su utilización, si bien sería importante disminuir el coste económico e incrementar la cantidad de microorganismos aportados en la mayoría de los productos comercializados actualmente en nuestro entorno.

Bibliografía

- 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.
- 9 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.
- 10 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.
- 11 Tuohy KM, Probert HM, Smejkal CW, Gibson GR. Using probiotics and prebiotics to improve gut health. *Drugs Discovery Today* 2003; 8: 692-700.
- 12 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.
- 13 Surawicz CM, McFarland LV, Greenberg RN, et al. The search for a better treatment for recurrent *Clostridium difficile* disease: use of highdose vancomycin combined with *Saccharomyces boulardii*. *Clin Infect Dis* 2000; 31: 1012-7.
- 14 D'Souza AL, Rajkumar C, Cooke J, et al. Probiotics in prevention of antibiotic associated diarrhea: meta-analysis. *BMJ* 2002; 324: 1361-6.
- 15 Cremonini F, Di Caro S, Nista EC, et al. Meta-analysis: the effect of robotic administration on antibiotic-associated diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 1461-7.
- 16 Surawicz CM. Probiotics, antibiotic-associated diarrhea and *Clostridium difficile* diarrhea in humans. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2003; 17: 775-83.
- 17 Sullivan A, Nord CE. Probiotics and gastrointestinal diseases. *J Int Med* 2005; 257: 78-92.
- 18 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.
- 19 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.
- 20 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.
- 21 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.
- 22 Allen S, Okoko B, Martínez E, Gregorio G, Dans L. Probiotics for treating infectious diarrhoea. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; 2: CD003048.
- 23 Oksanen PJ, Salminen S, Saxelin M, et al. Prevention of traveler's diarrhea by *Lactobacillus GG*. *Ann Int Med* 1990; 22: 53-6.
- 24 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.
- 25 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.
- 26 Gionchetti P, Rizzello F, Venturi A, et al. Oral bacteriotherapy as maintenance treatment in patients with chronic pouchitis: a doubleblind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2000; 119:305-9.
- 27 Mimura T, Rizzello F, Helwig U, et al. Once daily high dose probiotic therapy (VSL#3) for maintaining remission in re-

- current or refractory pouchitis. Gut 2004; 53:108-14.
- 28 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.
- 29 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.
- 30 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.
- 31 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.
- 32 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].
- 33 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.
- 34 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.
- 35 Guslandi M, Mezzi G, Sorghi M, Testoni PA. Saccharomyces boulardii in 36Madden 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.
- 37 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.
- 38 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.
- 39 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.
- 40 Hart AL, Stagg AJ, Kamm MA. Use of probiotics in the treatment of inflammatory bowel disease. J Clin Gastroenterol 2003; 36: 111-9.

Fecha de redacció: **Abril 2006**

En el próximo número: **¿Disponemos de fármacos condroprotectores?**

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^a José Gaspar, Pilar López, Julio González, Carles Llor, Rosa Madrideojos, M^a Antònia Mangues, Eduard Mariño, Rosa Monteserín, 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>