

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD  
LICENCIATURA EN NUTRICIÓN

**“Uso de prebióticos y probióticos para el tratamiento del  
Síndrome de Intestino Irritable en adultos: Revisión  
bibliográfica.”**

Tutora: Lic. de la Rúa, Natália Marcela.

Autora: Jesus dos Montes, Hanna.

Carrera/Matrícula: 1201/2985.

Firma del estudiante: 

## Agradecimientos

En primer lugar, me gustaría expresar mi más sincero reconocimiento y agradecimiento a todos aquellos que han sido parte de mi trayectoria durante mis años de estudios. Cada compañero, profesor y amigo que tuve el privilegio de conocer en esta carrera dejó una huella indeleble en mi vida. En particular, quiero destacar y expresar un especial cariño hacia aquellos que me acogieron cuando llegué como una extranjera, enfrentando el desafío de comunicarme en español y adaptarme a un nuevo entorno. Su generosidad, amistad y disposición para ayudarme fueron pilares fundamentales en mi proceso de crecimiento personal. Estoy profundamente agradecida por la forma en que abrieron sus corazones y me brindaron una sensación de pertenencia en momentos en que más lo necesitaba.

También quiero dedicar un agradecimiento especial a mi familia. Aunque a veces fue abrumador lidiar con las expectativas y demandas que tenían, siempre estuvieron ahí para mí, su presencia y su confianza en mí fueron fundamentales para llegar a este momento tan importante en mi vida académica. Estoy verdaderamente agradecida por su sacrificio y apoyo incondicional, ya que gracias a ellos, me convertí en la primera licenciada de nuestra familia.

A mi pareja, deseo expresar mi más profundo agradecimiento. Tu presencia ha sido mi ancla en los momentos de incertidumbre y frustración, incluso cuando pensé en abandonar la carrera. Tu apoyo, tus palabras de aliento y tu comprensión han sido mi motivación constante para seguir adelante a lo largo de esta travesía.

Quiero agradecer sinceramente a mi tutora, Natália, por su orientación y su dedicación durante todo el proceso de investigación y escritura de la tesis. Estoy enormemente agradecida por su compromiso en cada etapa del desarrollo de este trabajo. Su guía y mentoría han enriquecido enormemente mi proceso de aprendizaje.

Por último, quiero expresar mi agradecimiento a la vida misma. Agradezco por todas las oportunidades y bendiciones que he recibido a lo largo de mi trayectoria académica. Cada obstáculo superado, cada lección aprendida y cada logro alcanzado. Me siento verdaderamente agradecida por todas las experiencias vividas y por todas las personas maravillosas que he conocido en este camino.

Gracias de corazón,

Hanna Jesus dos Montes



# Índice

<b>Resumen.....</b>	<b>4</b>
<b>1. Introducción.....</b>	<b>5</b>
<b>1.1 Marco teórico.....</b>	<b>6</b>
1.1.1. Definición y epidemiología.....	6
1.1.2. Criterios diagnósticos.....	7
1.1.3. Fisiopatología.....	9
<b>1.2 Objetivos.....</b>	<b>14</b>
1.2.1. Objetivo general:.....	14
1.2.2. Objetivos específicos:.....	14
<b>2. Metodología.....</b>	<b>14</b>
2.1 Tipo de estudio y diseño:.....	14
2.2 Criterios de inclusión:.....	14
2.3 Criterios de exclusión:.....	14
2.4 Repositorios a consultar:.....	15
2.5 Palabras clave y estrategias de búsqueda:.....	15
2.6 Búsqueda en otras fuentes de información:.....	15
2.7 Selección de artículos:.....	15
2.8 Análisis de datos:.....	15
<b>3. Probióticos.....</b>	<b>17</b>
3.1 Definición.....	17
3.2 Clasificación.....	17
3.3 Probióticos y microbiota intestinal.....	17
<b>4. Prebióticos.....</b>	<b>20</b>
4.1 Definición.....	20
4.2 Prebióticos y microbiota intestinal.....	21
4.3 Clasificación.....	21
4.4 Prebióticos y fibra dietética.....	23
<b>5. Análisis de los estudios.....</b>	<b>24</b>
5.1 Participantes y diseño.....	24
5.2 Intervención.....	24
5.3 Resultados individuales.....	25
5.4 Manifestación de efectos adversos.....	26
<b>6. Discusión.....</b>	<b>33</b>
6.1 Limitaciones del estudio.....	34
<b>7. Conclusiones.....</b>	<b>35</b>
<b>8. Bibliografía.....</b>	<b>36</b>

## Resumen

**Introducción:** El síndrome del intestino irritable (SII) es un trastorno gastrointestinal funcional crónico y recidivante que se caracteriza por síntomas como dolor abdominal, cambios en los hábitos intestinales y malestar. Aunque los mecanismos exactos de los probióticos en el cuerpo humano no se comprenden completamente, se cree que tanto los probióticos como los prebióticos podrían mejorar los síntomas del SII mediante la manipulación de la microbiota intestinal.

**Objetivo:** Analizar la evidencia científica disponible sobre el uso de prebióticos y probióticos para el tratamiento del SII en pacientes adultos.

**Metodología:** Se realizó una búsqueda bibliográfica en PubMed y Biblioteca Virtual em Saúde desde enero de 2018 hasta enero de 2023, utilizando palabras clave en inglés, portugués y español. Se incluyeron ensayos controlados aleatorios (ECA) en adultos con diagnóstico de SII tratados con prebióticos o probióticos de cualquier cepa y dosis. Se excluyeron estudios con niños, mujeres embarazadas o en período de lactancia, pacientes menores de 18 años, pacientes con otras patologías asociadas al trastorno, estudios realizados en animales o aquellos que no evaluaron síntomas intestinales.

**Resultados:** La evidencia actual respalda los beneficios de los probióticos en la mejora de los síntomas generales del SII. Los géneros más investigados fueron *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*. No se observaron efectos adversos significativos. Se reconoce la importancia de la microbiota intestinal en la fisiopatología del SII. Los datos sobre prebióticos fueron limitados.

**Conclusiones:** Determinadas combinaciones, especies o cepas de probióticos demuestran ser efectivas en el tratamiento de los síntomas del SII en pacientes adultos. No obstante, debido a la alta heterogeneidad y la posibilidad de sesgos en algunos ensayos, no se pudo llegar a una conclusión definitiva. Se necesita más investigación para comprender mejor el papel de la microbiota intestinal en la patogenia del SII y determinar su potencial terapéutico.

**Palabras clave:** Síndrome de intestino irritable, probióticos, prebióticos, microbiota intestinal.

# 1. Introducción

El Síndrome de Intestino Irritable (SII) es un trastorno intestinal funcional recidivante que se caracteriza por dolor o molestias abdominales, asociado a la defecación y alteración del hábito intestinal (1). Se subclasifica según el patrón de heces predominante: SII con predominio de estreñimiento (SII-E), SII con predominio de deposiciones diarreicas (SII-D), SII mixto (SII-M), que alteran entre deposiciones duras y diarreicas, y un subtipo SII no tipificado (2). Puede estar asociado a otros trastornos digestivos como la dispepsia funcional o la pirosis funcional, y también trastornos no digestivos como la Fibromialgia o la Cistitis Intersticial (3).

Según la Organización Mundial de Gastroenterología (WGO, por sus siglas en inglés), resulta difícil estimar con precisión la prevalencia de esta enfermedad debido a que algunas regiones no disponen de datos. En Europa y América del Norte se estima una prevalencia de entre 10 al 15%, y se presenta con mayor frecuencia entre los 15 y 65 años de edad, con un predominio en el sexo femenino (2,4).

Los datos en América del Sur aún son poco conocidos. Un estudio realizado en México demostró que eso puede estar dado debido a la escasez de los recursos para realizar las investigaciones, o que no se citan los artículos en las bases de datos utilizadas frecuentemente, como por ejemplo Medline (5). En Argentina se estima que la prevalencia es aproximadamente 12% (6) y la predominancia de la diarrea es más frecuente que la predominancia del estreñimiento (3).

El diagnóstico se basa en la exclusión de enfermedades orgánicas y el cumplimiento de los criterios de Roma (7), que se consideran como el estándar de oro de los criterios basados en síntomas (8). Asimismo, se establece una subclasificación basada en la consistencia de las heces del paciente siguiendo la Escala de Deposiciones de Bristol.

La fisiopatología del SII no se comprende completamente y se sugiere que es de naturaleza multifactorial, afectada por factores ambientales, hereditarios y psicosociales. Algunos mecanismos propuestos incluyen hipersensibilidad visceral, disfunción en el eje intestino-cerebro, alteraciones en la integridad de la barrera intestinal que conducen a una permeabilidad intestinal anormal de la mucosa, motilidad gastrointestinal alterada, inflamación de bajo grado y la disbiosis de la microbiota intestinal, que en los últimos años se ha convertido en un importante foco de investigación en el tratamiento del SII (9).

La biodiversidad, riqueza y abundancia de la microbiota intestinal se han identificado como factores clave en el desarrollo del SII (9). En el ámbito terapéutico, el enfoque principal

consiste en mejorar el síntoma predominante experimentado por cada paciente. Diversas investigaciones han sugerido la utilización de probióticos y prebióticos como opciones de tratamiento, con el propósito de influir en la composición y/o funciones de la microbiota intestinal (9,10,11).

La Asociación Científica Internacional para Probióticos y Prebióticos (ISAAP) estableció el concepto de probiótico como microorganismos vivos que, cuando son administrados en cantidades adecuadas, confieren un beneficio para la salud del hospedador (12). El término prebiótico se estableció a partir del concepto de probiótico, y hace referencia a un sustrato que es utilizado selectivamente por los microorganismos del hospedador confiriendo un beneficio para la salud (13).

El objetivo de esta revisión es recabar y hacer un análisis de la evidencia actualmente disponible en relación al uso de prebióticos y probióticos como alternativas terapéuticas propuestas para el SII, y de esta forma, tener una perspectiva más científica al elegir un tratamiento.

## **1.1 Marco teórico**

### **1.1.1. Definición y epidemiología**

El SII es un trastorno gastrointestinal funcional crónico y recidivante caracterizado por dolor o malestar abdominal recurrente, asociado con un cambio en la frecuencia y la consistencia de las deposiciones, y en ausencia de causas orgánicas detectables (1). Pueden ser clasificados en cuatro subtipos conforme las características de las deposiciones de los pacientes: predominio de estreñimiento (SII-E), predominio de diarrea (SII-D), SII mixto (SII-M), que alteran entre deposiciones duras y diarreicas, y un subtipo SII no tipificado. Existe una considerable tendencia en superponer los subtipos de SII, pero se debe recordar que, con el tiempo, los pacientes pueden ir variando sus síntomas predominantes, y por lo tanto, cambiar de subtipo (14).

Los datos de la prevalencia es compleja y varía sustancialmente entre los países. Parte de esto se explica a través de las diferencias en la metodología del estudio y el muestreo, y el uso de diferentes criterios de diagnóstico para definir el SII, por ejemplo, en 2020 un metaanálisis ha demostrado una prevalencia mundial del 9,2% cuando se utilizaron los criterios de Roma III, y del 3,8% cuando se utilizaron los criterios de Roma IV (15). De la población occidental, se estima que entre el 9 y el 22% tienen síntomas compatibles con el SII y, excepto

en Argentina, la predominancia de estreñimiento es más frecuente que de la diarrea (6). A nivel internacional, existe un predominio femenino en la prevalencia del SII, en Europa y América del Norte está estimada en 10-15% (1), en Argentina la prevalencia es de aproximadamente 12%, siendo 15% mujeres (6), en Venezuela, una prevalencia de 16,8%, siendo 81,6% mujeres y 18,4% hombres (15). Ocurre fundamentalmente entre los 15 y 65 años de edad, sin embargo los primeros síntomas suceden antes de los 35 años y la prevalencia es un 25% menor en los mayores de 50 años que en los más jóvenes (2,4,6,16).

### 1.1.2. Criterios diagnósticos

El diagnóstico del SII habitualmente se sospecha sobre la base de la anamnesis y el estado físico del paciente, y se requiere excluir cualquier enfermedad orgánica para su confirmación. Algunas características deben ser parte de la evaluación para apoyar al diagnóstico: la historia clínica, el examen físico, los exámenes de laboratorio y, cuando es clínicamente apropiado, otras pruebas diagnósticas específicas (1,17).

A lo largo del tiempo se desarrollaron diversos criterios clínicos para diagnosticar el SII. En el año de 1978 se formularon los criterios de Manning (tabla 1) para el diagnóstico basado en síntomas positivos. Aunque fue muy útil para su época, se desarrollaron utilizando datos de tan solo 32 pacientes con SII y otros 33 con enfermedades orgánicas, y arrojaron dudas sobre su grado de prueba (18). En 1984, Kruis et al. (19) proponen nuevos criterios a los cuales se asignaba un sistema de puntuación a varios de los síntomas funcionales, manifestaciones de alarma y valores de laboratorio, pero fue solamente en el año 1992 que un grupo de trabajo internacional, en un intento para estandarizar los protocolos de investigación clínica, diseñó los criterios Roma, los cuales fueron revisados en 1999 (Roma II), 2006 (Roma III), y nuevamente en 2016 (Roma IV).

**Tabla 1. Criterios diagnósticos previos según Manning y Kruis**

<b>Manning (1978)</b>	<b>Kruis (1984)</b>
El número de síntomas que deben estar presentes para diagnosticar el SII no se informa en el documento, pero el umbral de tres positivos es el más utilizado.	Se define mediante un modelo de regresión logística que describe la probabilidad de SII. Los síntomas deben estar presentes por más de dos años.
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Heces sueltas al inicio del dolor.</li> <li>2. Movimientos intestinales más frecuentes al</li> </ol>	<b>Puntaje positivo:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dolor abdominal, flatulencia o</li> </ul>

<p>inicio del dolor.</p> <p>3. Dolor que alivia después de defecar.</p> <p>4. Distensión abdominal visible.</p> <p>5. Moco en heces.</p> <p>6. Sensación de evacuación incompleta.</p>	<p>irregularidad intestinal.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Características de dolor abdominal.</li> <li>● Alternancia de estreñimiento y diarrea.</li> <li>● Patrón alternante de síntomas.</li> </ul> <p><b>Puntaje negativo:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Hallazgos físicos anormales y/o historia patognomónica para cualquier diagnóstico que no sea SII.</li> <li>● Hallazgos de laboratorio anormales: anemia, leucocitosis, sangre en heces.</li> </ul>
--	---

Fuente: Elaboración propia.

Algunos estudios que evaluaron la precisión de los criterios de Manning sugirieron una sensibilidad del 78% y una especificidad del 72%, mientras que Kruis proporciona una sensibilidad de 77% y una especificidad del 89%. Se ha demostrado que no hay diferencias consistentes entre la sensibilidad o especificidad entre Manning, Roma I y Roma II (20,21).

**Tabla 2. Criterios de Roma IV para el diagnóstico de síndrome de intestino irritable**

Dolor abdominal recurrente, como media, al menos un día a la semana en los últimos tres meses relacionados con dos o más de los siguientes criterios:

- Se relaciona con la defecación
- Se asocia a un cambio en la frecuencia de las deposiciones.
- Se asocia a un cambio en la forma (apariencia) de las deposiciones.

Los criterios deben cumplirse al menos durante los últimos tres meses y los síntomas deben haberse iniciado como mínimo seis meses antes del diagnóstico.

Fuente: Elaboración propia.

A su vez, se utiliza la Escala de Bristol para evaluar el patrón defecatorio predominante y, a partir de éste, establecer el subtipo de SII.

**Tabla 3: Subclasificación del SII según Escala de Bristol**

<b>SII-E:</b>	<b>SII-D</b>	<b>SII-M:</b>
25% de las deposiciones duras (Bristol 1-3) y < 25% de las deposiciones líquidas (Bristol 6-7).	>25% de las deposiciones líquidas (Bristol 6-7) y < 25% de las deposiciones duras (Bristol 1-2).	>25% de las deposiciones líquidas (Bristol 6-7) y > 25% de las deposiciones duras (Bristol 1-2).
El hábito intestinal predominante se basa en la forma de las heces en los días con al menos una deposición alterada.	El hábito intestinal predominante se basa en la forma de las heces en los días con al menos una deposición alterada.	<b>SII-No clasificado:</b>
El predominio de estreñimiento solo puede ser establecido cuando el paciente es evaluado sin tomar medicación para tratar alteraciones del hábito intestinal.	El predominio de diarrea solo puede ser establecido cuando el paciente es evaluado sin tomar medicación para tratar alteraciones del hábito intestinal.	<25% de las deposiciones líquidas (Bristol 6-7) y <25% de las deposiciones duras (Bristol 1-2).

Fuente: Elaboración propia.

Todos estos criterios diagnósticos comparten la característica común de dolor abdominal y/o molestias relacionadas con cambios en el hábito intestinal. Además, todos requieren una duración y frecuencia específicas de los síntomas para cumplir con los criterios diagnósticos del SII.

### 1.1.3. Fisiopatología

A pesar de la alta prevalencia del SII, todavía no se ha establecido una base fisiopatológica clara para esta condición. Sin embargo, se ha sugerido que ciertos factores patogénicos podrían generar respuestas anormales en el organismo y contribuir al desarrollo del trastorno. Estos factores incluyen la predisposición genética, la alteración de la microbiota intestinal, la hipersensibilidad visceral, la alteración del eje intestino-cerebro, los cambios en la motilidad y permeabilidad intestinal, la disfunción de la inmunidad innata y la disbiosis (22). Aunque no se conoce el factor desencadenante exacto o cómo estos factores convergen para iniciar el SII, es importante destacar que no todos ellos están necesariamente presentes en cada paciente. A continuación, se describirán detalladamente cada uno de estos factores.

Factores genéticos y ambientales: Factores genéticos y ambientales: Aunque el gen responsable del SII aún no ha sido identificado (23), los estudios en gemelos sugieren que este trastorno tiene una base hereditaria, con los factores genéticos contribuyendo al 56,9% de los casos, mientras que los factores ambientales contribuyen al 43,1% (24,25). Además, se ha observado que hasta un 33% de los pacientes con SII tienen antecedentes familiares de la condición, en comparación con solo un 2% de los controles (26). A pesar de esto, se ha planteado que los factores ambientales podrían desempeñar un papel más relevante que los genéticos en el desarrollo del SII (27). En definitiva, aunque el gen responsable aún se desconoce, se considera que tanto los factores genéticos como los ambientales pueden contribuir al desarrollo de este trastorno gastrointestinal.

Los factores ambientales, como el uso de antibióticos durante los primeros años de vida y el modo de parto al nacer, están relacionados con el desarrollo de la microbiota intestinal (25). En particular, se ha observado que los bebés nacidos por parto vaginal tienen una mayor presencia de bacterias como Staphylococcus, Streptococcus y Clostridium en su microbiota intestinal en comparación con los bebés nacidos por cesárea (28). Además, la lactancia materna desempeña un papel crucial, especialmente cuando se inicia en la primera hora después del nacimiento, ya que aporta oligosacáridos específicos y factores inmunológicos que pueden tener efectos beneficiosos en el desarrollo del sistema inmunológico del bebé (28).

Hipersensibilidad visceral (HV): La HV se considera uno de los factores patológicos más relevantes en el desarrollo del SII. Se define como una respuesta exagerada del sistema nervioso entérico y central a estímulos en el intestino, incluyendo las contracciones intestinales propias del complejo motor migratorio durante el ayuno y la ingesta (29). Esta respuesta exagerada al dolor, conocida como hiperalgesia, es el principal factor involucrado en la HV (30).

La HV en el SII puede estar influenciada por diversos factores, tanto genéticos como ambientales. Estudios han demostrado que la HV puede ser causada por alteraciones en la barrera intestinal y en la microbiota intestinal, lo que resulta en un aumento de la permeabilidad intestinal y la translocación bacteriana (31). Esto podría desencadenar una respuesta inflamatoria y activar las terminaciones nerviosas sensoriales, generando una mayor sensibilidad y percepción del dolor en el intestino.

Además, se ha observado que ciertos factores ambientales, como infecciones, alergias, factores psicológicos y emocionales, pueden desencadenar esta respuesta exagerada del sistema nervioso (32). Estos factores pueden influir en la comunicación entre el intestino y el cerebro a través del eje intestino-cerebro, afectando así la percepción del dolor y los síntomas del SII.

En resumen, la HV desempeña un papel importante en el desarrollo del SII, y se cree que está influenciada por alteraciones en la barrera intestinal, la microbiota intestinal y factores ambientales.

Cambios en la motilidad y permeabilidad intestinal: La permeabilidad intestinal (PI) se refiere a la capacidad de la barrera intestinal para mantener la estabilidad del entorno intestinal. Su alteración se considera un evento temprano en el desarrollo del SII y está asociada con la infiltración de células del sistema inmunológico en la mucosa intestinal. Esta disfunción se ha relacionado principalmente con la presencia de diarrea y la intensidad del dolor en el SII postinfeccioso (SII-PI) y en el subtipo SII-D, aunque también puede ocurrir en los subtipos SII-E y SII-M (33).

Además, los cambios en las uniones estrechas, tanto mediados por bacterias como por proteasomas, desempeñan un papel en estos procesos. Específicamente, la degradación de la ocludina, causada principalmente por proteasomas, aumenta debido a estos cambios. Como resultado, los mediadores inflamatorios como los eicosanoides, la histamina y las proteasas contribuyen al aumento de la permeabilidad intestinal (34).

Se ha observado que los pacientes con SII-D tienen acelerado el tránsito intestinal y colónico, mientras que los pacientes con SII-E presentan un tránsito enlentecido. Además, una gran proporción de los pacientes retienen gas, lo cual se correlaciona con la intensidad de los síntomas de malestar y distensión abdominal, que aparecen incluso con cantidades mínimas de retención (35).

La serotonina es una hormona que ha ganado especial énfasis en el control de la motilidad intestinal, ya que puede influir en la función gastrointestinal a través de los polimorfismos genéticos que regulan la recaptación de serotonina (SERT) (36). Estos polimorfismos SERT no están relacionados con el desarrollo o aparición de SII, sino con una mayor percepción del dolor abdominal y una mayor insatisfacción con los hábitos defecatorios. Se han observado niveles altos de serotonina en pacientes con SII-D, mientras que los niveles bajos se asociaron con SII-E (37,38).

Disfunción de la inmunidad: Existe una fuerte evidencia de un mayor estado de activación de las células inmunitarias en aproximadamente la mitad de los pacientes con SII (39). Los mastocitos se han identificado como componentes clave para inducir y mantener la activación inmunitaria de bajo grado en el SII. Por ejemplo, biopsias de colon de pacientes con SII han revelado proporciones más altas de mastocitos en un estado de desgranulación en comparación con muestras de control, lo que sugiere una mayor activación de los mastocitos en el SII (39, 40).



Se ha argumentado que las infecciones gastrointestinales agudas pueden promover la activación de las células inmunitarias, incluidos los linfocitos T y mastocitos, a través de cambios en la PI. Esta activación de las células inmunitarias puede conducir a la liberación de citoquinas que, a su vez, pueden modificar el control neural de las funciones motoras, sensoriales y secretoras gastrointestinales. Estas alteraciones fisiopatológicas pueden persistir durante años, como lo demuestra un estudio que muestra que en el SII-PI, la señalización neuronal permaneció sensibilizada hasta 2 años después de la infección (41). Además, se han informado recuentos elevados de células inmunitarias y aumento de la PI en pacientes con SII sin una etiología infecciosa (42). Estos hallazgos destacan la complejidad de la disfunción inmunológica en el SII y la necesidad de investigar más sobre los mecanismos subyacentes a esta disfunción para identificar nuevas estrategias terapéuticas.

Alteración del eje intestino-cerebro: En el SII, las funciones intestinales, la permeabilidad del epitelio, la composición de la microbiota y la función inmunológica, que son influenciadas por el cerebro a través del sistema nervioso autónomo (SNA), están desreguladas y pueden afectar la estructura y funcionamiento del cerebro.

La disfunción en la motilidad y secreción de fluidos intestinales pueden provocar diarrea, estreñimiento o ambos, lo que puede afectar la absorción de nutrientes y la eliminación de toxinas (43). La alteración de la función inmunológica puede permitir la invasión de microorganismos que causan inflamación y daño en los tejidos y órganos, incluyendo el cerebro. Además, el desequilibrio en la composición de la microbiota, como se observa en personas con SII que tienen una menor diversidad microbiana, puede afectar la producción de neurotransmisores en el intestino, y por lo tanto, influir en la función cognitiva y el estado de ánimo (44, 45).

La PI anormal permite el ingreso de sustancias no deseadas al cuerpo, lo que provoca inflamación y daña el SNE (33). Además, se ha observado que la pérdida de la función de barrera epitelial intestinal puede estar relacionada con la relación entre el estrés y la microbiota. Se sospecha que el intestino permeable puede ser tanto la causa como la consecuencia del estrés psicológico, y que el estrés puede disminuir la diversidad y alterar la composición del microbioma intestinal, además de provocar cascadas inflamatorias, autoinmunidad y dolor (46).

Microbiota intestinal y disbiosis: La microbiota intestinal es un conjunto de microorganismos que habitan el tracto gastrointestinal, y está compuesta por hongos, bacterias, arqueas, eucariotas y virus (47). Su composición es única para cada individuo y está influenciada por factores como la colonización inicial al nacer, los hábitos alimenticios y el uso de fármacos, así como la región geográfica (27,28). Aunque se ha demostrado que la

microbiota intestinal difiere entre los pacientes con SII y los controles sanos (48), el concepto de lo que constituye una microbiota saludable sigue siendo poco claro.

La disbiosis hace referencia a una alteración en la biodiversidad, la riqueza y la composición de la microbiota intestinal, y puede ser causada por el crecimiento excesivo o la falta de especies bacterianas específicas, alteraciones en la riqueza de bacterias y por anomalías genéticas (mutación o transferencia de genes) (49). Esta disbiosis puede contribuir a la patogenia del trastorno a través de una mayor permeabilidad, un perfil inmunitario alterado, efectos sobre el eje intestino-cerebro y modulación de la función neuromuscular intestinal (50).

Las bacterias que residen en el tracto gastrointestinal se clasifican principalmente en cuatro filos: Firmicutes, Bacteroidetes, Proteobacteria y Actinobacteria (51). En los pacientes con SII, se han descrito una reducción de butirato (52), una proporción desequilibrada de Firmicutes a Bacteroidetes (53), un aumento de Clostridium XIVa y Ruminococcus (54), y una reducción de Bifidobacterium (54,55). La disminución de Lactobacillus y Bifidobacterias provoca alteraciones en la producción de ácidos grasos de cadena corta (AGCC) y en la actividad inmunológica y bactericida, con un efecto negativo sobre la función y la estabilidad de la microbiota (22,56,57).

Un estudio observó el aumento en el número de bacterias pertenecientes a los filos Firmicutes, incluidos los géneros Lactobacillus y Ruminococcus, así como una disminución de la abundancia de Erysipelotrichaceae y metanógenos en pacientes con SII (58).

Mei et al. (2021), quienes analizaron sólo pacientes con SII-D en China, observaron una elevada abundancia de bacterias pertenecientes a la familia Enterobacteriaceae, así como Proteobacteria phyla, y una menor prevalencia de Firmicutes, Fusobacteria phyla y Alloprevotella, género Fusobacterium (59).

Tap et al. (2017) observaron la correlación entre la gravedad del SII y el número de Methanobacteriales capaces de producir metano, lo que está relacionado con la aparición de estreñimiento. Además, observaron la reducción del número de bacterias del género Prevotella en pacientes con SII en comparación con sujetos sanos (60).

A pesar de los esfuerzos de los investigadores por encontrar patrones de disbiosis en la microbiota de personas que padecen SII, aún existen muchas inconsistencias en los resultados obtenidos. Estas inconsistencias podrían deberse a factores como la variabilidad en las partes del intestino de las que se recolectaron las muestras, los diferentes métodos analíticos utilizados o incluso las diferencias en la composición de la población estudiada (61). Por lo tanto, es importante seguir investigando para obtener una comprensión más completa de

cómo la disbiosis intestinal puede estar asociada con el SII y cómo se puede abordar esta alteración para mejorar la salud de los pacientes.

## 1.2 Objetivos

### 1.2.1. Objetivo general:

- Analizar la evidencia científica disponible en los últimos 5 años sobre el uso de prebióticos y probióticos para el tratamiento del Síndrome de Intestino Irritable en adultos.

### 1.2.2. Objetivos específicos:

- Revisar la importancia de la modulación de la microbiota intestinal en el manejo terapéutico del SII.
- Analizar los efectos de la utilización de probióticos y prebióticos en la reducción de los síntomas intestinales asociados al SII.

## 2. Metodología

### 2.1 Tipo de estudio y diseño:

Revisión bibliográfica, descriptivo.

### 2.2 Criterios de inclusión:

Se incluyeron todos aquellos artículos que cumplieron los siguientes criterios:

- Estudios experimentales: ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECA).
- Estudios realizados en adultos mayores a 18 años de edad de ambos sexos y que hayan sido diagnosticados con SII según los criterios de Roma.
- Tratamiento con el uso de prebióticos o probióticos de cualquier cepa y dosis.

### 2.3 Criterios de exclusión:

Se excluyeron de la revisión todos aquellos artículos que:

- Incluyeron en la muestra niños y mujeres embarazadas o en período de lactancia.
- Aquellos que fueron realizados en pacientes menores de 18 años de edad.
- Incluyeron a pacientes con otras patologías asociadas al trastorno.

- Se realizaron en animales.
- Fueron realizados en pacientes que reciben nutrición enteral.
- Que no hayan evaluado síntomas intestinales.

#### **2.4 Repositorios a consultar:**

Se realizaron consultas en las bases de datos electrónicas PubMed y Biblioteca Virtual em Saúde. Se excluyó la base de datos Cochrane Library debido a la falta de acceso a textos gratuitos.

#### **2.5 Palabras clave y estrategias de búsqueda:**

Se consideraron estudios realizados hasta los 5 años de antigüedad, desde enero de 2018 a enero de 2023, delimitando la búsqueda a textos completos gratuitos en los idiomas inglés, portugués y español, utilizando las siguientes palabras clave:

Inglés: "Irritable bowel syndrome AND probiotics AND adults". "Irritable bowel syndrome AND prebiotics AND adults".

Portugués: "Síndrome do intestino irritável, probióticos, adultos". "Síndrome do intestino irritável, prebióticos, adultos".

Español: "Síndrome de intestino irritable, probióticos, adultos". "Síndrome de intestino irritable, prebióticos, adultos".

#### **2.6 Búsqueda en otras fuentes de información:**

No se utilizaron otras fuentes de información para recabar datos.

#### **2.7 Selección de artículos:**

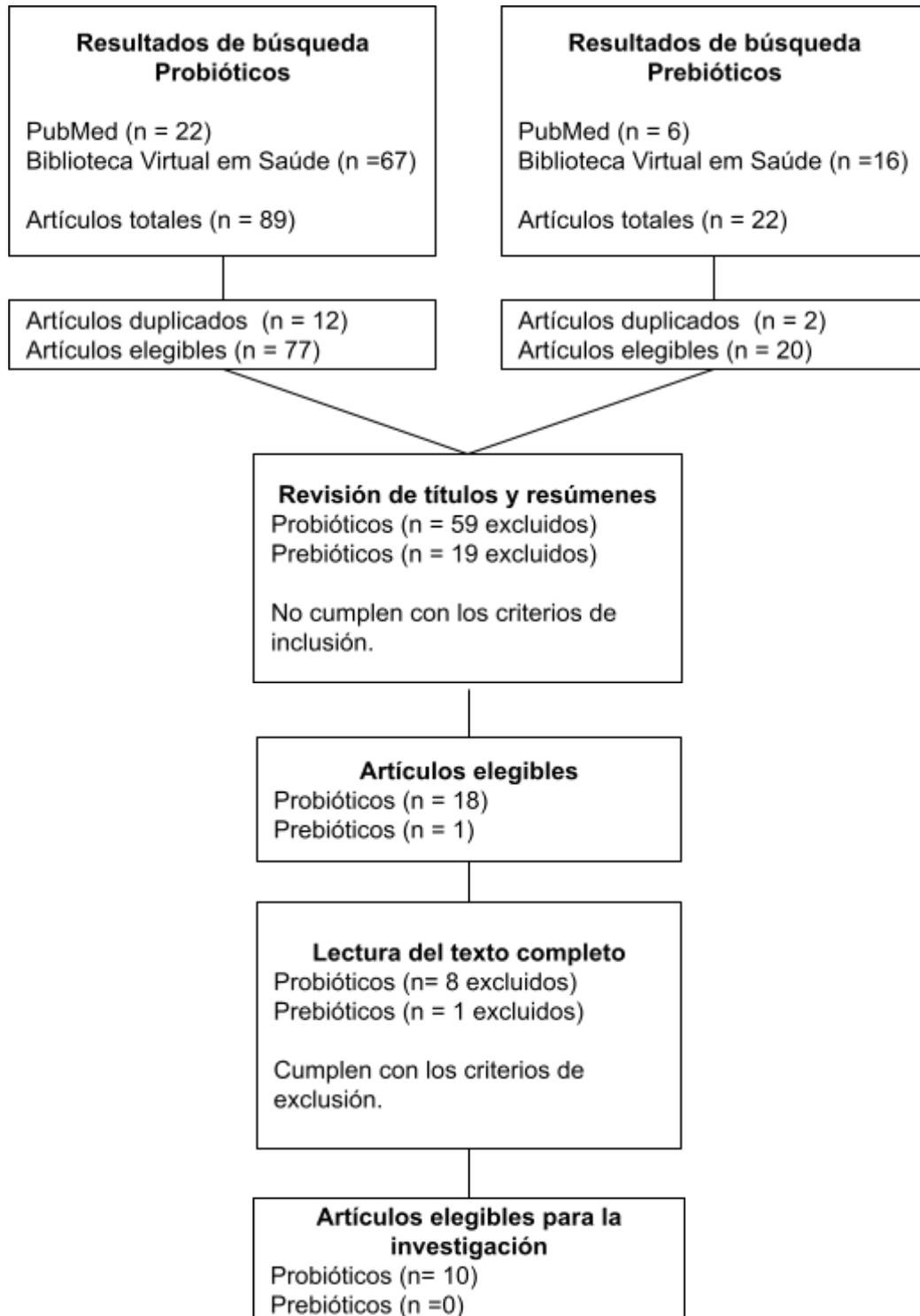
Después de realizar la búsqueda y aplicar los filtros en las bases de datos mencionadas previamente, se procedió a la revisión de los títulos y resúmenes de los artículos por parte de la autora de este trabajo para identificar aquellos que cumplieran con los criterios de inclusión establecidos. Luego, se llevó a cabo una segunda selección a partir de la lectura completa del texto para verificar la existencia de los criterios de exclusión y evaluar la inclusión final de cada artículo en esta revisión.

Para ilustrar el proceso de búsqueda y selección de los estudios se presenta un diagrama de flujo en la Figura 1.

#### **2.8 Análisis de datos:**

Se han recopilado los datos más relevantes en una tabla diseñada específicamente para este fin (Tabla 4).

**Figura 1:** Diagrama de flujo del proceso de búsqueda y selección de los estudios



## 3. Probióticos

### 3.1 Definición

La definición del término "probiótico" fue establecida en el año 2001 por la Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura (FAO) y la Organización Mundial de la Salud (OMS). Un año después, estas organizaciones crearon directrices y criterios objetivos para evaluar la eficacia de los probióticos. En 2013, la Asociación Científica Internacional de Probióticos y Prebióticos (ISAPP) revisó el término y estableció una definición más precisa que ha sido ampliamente adoptada en todo el mundo y se define como "microorganismos vivos que, cuando se administran en cantidades adecuadas, confieren beneficios para la salud del huésped" (12).

### 3.2 Clasificación

Según el artículo 1389 del Código Alimentario Argentino (62) para que una cepa pueda ser utilizada como ingrediente probiótico para alimentos, se deben cumplir una serie de requisitos mínimos:

- Nomenclatura específica del microorganismo (género/especie/cepa).
- Llegar y permanecer vivos en el colon. Deben resistir a la destrucción por secreciones gástricas/biliares y a la destrucción tecnológica (liofilización).
- Realización de estudios controlados de eficacia en seres humanos.
- Ser seguros para la salud. No patógenos, ni tóxicos y libres de efectos adversos.

### 3.3 Probióticos y microbiota intestinal

Es importante tener en cuenta que no todos los alimentos que contienen microorganismos vivos son considerados como probióticos, y que el efecto de un probiótico es específico de la cepa utilizada, e incluso diferentes cepas de la misma especie pueden tener diferentes efectos en diferentes poblaciones, estadios y tipos de enfermedades (63). Los productos que se consideran probióticos son aquellos que se puede demostrar científicamente la viabilidad de las cepas probióticas utilizadas, como los suplementos dietarios, los yogures y las fórmulas infantiles. Por otro lado, algunos alimentos fermentados, como el kimchi o la kombucha, aunque contienen microorganismos vivos, no cumplen con el nivel de evidencia científica requerido para ser considerados probióticos y, por lo tanto, no deben ser confundidos como tales.

Las técnicas modernas de secuenciación genética han permitido una clasificación más precisa de las bacterias, lo que ha llevado a una mejor comprensión de su diversidad y evolución en términos de su taxonomía. En microbiología, las bacterias se clasifican en diferentes categorías taxonómicas:

Filo: Es el nivel más alto de clasificación taxonómica utilizado para agrupar a las bacterias que comparten características estructurales y funcionales similares. Los filos bacterianos se definen por su estructura celular, tipo de pared celular, formas de nutrición y otros rasgos compartidos. Por ejemplo, las bacterias Gram-positivas y Gram-negativas se ubican en diferentes filos debido a diferencias en su estructura de pared celular (64).

Especie: Se define como un grupo de bacterias que comparten un alto grado de similitud genética y fenotípica, lo que les permite reproducirse entre ellas y tener descendencia fértil. Las especies bacterianas se diferencian entre sí por diferencias genéticas y fenotípicas, como su forma, tamaño, forma de nutrición, capacidad para producir ciertas enzimas, entre otros rasgos (65).

Cepa: Se refiere a una variante específica de una especie bacteriana que puede tener características únicas, como la capacidad para producir ciertas enzimas, la resistencia a ciertos antibióticos, la capacidad de crecer en diferentes ambientes, etc. Las cepas pueden ser utilizadas en estudios de epidemiología o en la producción de alimentos, medicamentos y productos químicos (66).

En el intestino de personas sanas, se encuentran cuatro filos principales de bacterias residentes: Firmicutes, Bacteroidetes, Proteobacteria, Actinobacteria (51,67):

1. Firmicutes: Este filo, predominantemente gram-positivo, es el más abundante en el intestino humano y abarca numerosas especies diferentes, incluyendo aquellas que se consideran beneficiosas para la salud, como *Lactobacillus* y *Streptococcus*. No obstante, también se ha observado que ciertas especies de Firmicutes están asociadas con enfermedades, como la obesidad y la diabetes tipo 2 (68).
2. Bacteroidetes: Es un filo de bacterias gram-negativas altamente especializado en la digestión de carbohidratos. Entre sus especies se encuentra *Prevotella* spp., un género importante en la digestión de polisacáridos complejos y la producción de AGCC. Además de su papel en la digestión, las especies de Bacteroidetes también han sido implicadas en la modulación de la respuesta inmune y la prevención de enfermedades inflamatorias crónicas, como la enfermedad inflamatoria intestinal (68).

3. Proteobacteria: Aunque es menos abundante que los dos filos anteriores, este filo bacteriano gram-negativo incluye una amplia variedad de bacterias, muchas de las cuales son patógenas y pueden causar enfermedades en humanos, como *Escherichia coli*, *Salmonella* y *Helicobacter pylori*. No obstante, también hay especies de Proteobacteria que se consideran beneficiosas para la salud, como aquellas que producen ácido butírico, importante para la salud intestinal (69).
4. Actinobacteria: Este filo, predominantemente gram-positivo, es menos abundante que los tres anteriores. Algunas especies son usadas en la producción de antibióticos, como la estreptomicina. Sin embargo, otras especies pueden causar enfermedades, como la tuberculosis, causada por *Mycobacterium tuberculosis*. A pesar de su menor abundancia en comparación con otros filos bacterianos, Actinobacteria desempeña un papel crucial en la salud humana, especialmente a través de bacterias beneficiosas como *Bifidobacterium*, que protege contra infecciones y alergias (70).

La proporción Firmicutes/Bacteroidetes es una métrica que ha ganado relevancia en la investigación de la microbiota intestinal, ya que se ha observado que estos dos grupos bacterianos son los más prevalentes en el intestino humano y puede proporcionar información importante sobre la salud intestinal (53,71). En el caso de pacientes con SII, estudios han descrito una relación más alta de Firmicutes en comparación con Bacteroidetes (60,71). Esto puede estar asociado con la alteración de la función intestinal y la inflamación observada en pacientes con SII (9).

Diversos estudios han demostrado que los pacientes con SII tienen una menor diversidad microbiana y una composición microbiana alterada en comparación con individuos sanos, lo que sugiere un posible papel de la microbiota intestinal en la patogénesis de la enfermedad y su potencial como objetivo terapéutico en el manejo del SII. (9,10,11). En particular, se ha observado una disminución en la cantidad de especies de *Faecalibacterium* (71), *Bifidobacterium* (72) y *Lactobacillus* (73) en pacientes con SII, mientras que se observa un aumento de especies proinflamatorias como *Enterobacteriaceae* (72). Esta alteración en la composición bacteriana provoca cambios en la producción AGCC, así como en la actividad inmunológica y bactericida, lo que sugiere una relación entre el SII y la disbiosis intestinal. Esta disbiosis podría afectar negativamente la función y estabilidad de la microbiota, lo que a su vez puede tener graves consecuencias en la salud intestinal.

Los probióticos son capaces de ejercer su efecto beneficioso a través de diferentes mecanismos de acción, entre los cuales se encuentran principalmente los efectos antimicrobianos, efectos sobre la función de barrera intestinal y efectos inmunomoduladores.

Los efectos antimicrobianos se logran a través de la producción de metabolitos antimicrobianos, como ácidos orgánicos, peróxido de hidrógeno, bacteriocinas y biosurfactantes, que les permiten inhibir el crecimiento y la colonización de patógenos en el intestino, y además compiten con las bacterias patógenas por nutrientes y espacio disponible, lo que contribuye a disminuir la población de estos patógenos y a mantener un equilibrio en la microbiota. Asimismo, los probióticos también son capaces de reforzar la integridad de la barrera intestinal mediante la producción de mucina, la estimulación de la síntesis de IgA y la mejora de la integridad de las células epiteliales intestinales, lo que previene la translocación de patógenos y toxinas y disminuye la inflamación en el intestino (74). Finalmente, los probióticos tienen un efecto inmunomodulador, estimulando o inhibiendo la producción de citoquinas inflamatorias y aumentando la actividad de células inmunitarias, como los macrófagos, células dendríticas y linfocitos T, lo que ayuda a combatir infecciones y a reducir la inflamación (75).

En conclusión, los probióticos representan una estrategia prometedora en el tratamiento del SII, aunque se requiere más investigación para comprender completamente su mecanismo de acción y su efectividad en diferentes pacientes. La selección cuidadosa de la cepa y especie bacteriana, la dosis adecuada y la duración del tratamiento son factores cruciales para obtener resultados efectivos en la mejora de los síntomas del SII. Además, la estrecha relación entre los probióticos, la microbiota intestinal y el SII sugiere que su uso puede ser una herramienta valiosa en la búsqueda de terapias más efectivas para esta enfermedad. Por lo tanto, es esencial seguir investigando cómo los probióticos pueden influir en la microbiota intestinal y su relación con el SII, a fin de optimizar su uso y maximizar sus beneficios terapéuticos en el futuro.

## 4. Prebióticos

### 4.1 Definición

En 1995, Gibson propuso la primera definición de prebióticos, los cuales se definen como ingredientes alimentarios no digeribles que benefician al huésped al estimular selectivamente el crecimiento y/o la actividad de un número limitado de bacterias que residen en el colon. No obstante, en 2016, la Sociedad Internacional de Probióticos y Prebióticos (ISAPP) actualizó esta definición para incluir sustancias que no son carbohidratos, estableciéndolos como "un sustrato que es utilizado selectivamente por los microorganismos del huésped que confiere un beneficio para la salud" (13).

A diferencia de los probióticos, los prebióticos son sustratos no digeribles que sirven como nutrientes para los microorganismos beneficiosos alojados en el intestino grueso,

incluyendo cepas probióticas, y así ayudan a estimular su crecimiento y sobrevivencia. Para considerar a una sustancia como prebiótica, deben cumplirse los siguientes criterios:

- Ser un ingrediente no digerible.
- Resistir la digestión y la absorción en el tracto digestivo superior, lo cual incluye la exposición a la acidez gástrica, hidrólisis enzimática y procesos de absorción gastrointestinal.
- Ser selectivamente utilizado y metabolizado por bacterias específicas en el colon.
- Mejorar la población y/o actividad de bacterias beneficiosas en el colon.
- Ser seguro para el consumo humano y no causar efectos adversos.

#### **4.2 Prebióticos y microbiota intestinal**

Para poder estimular el crecimiento y/o la actividad metabólica de las bacterias intestinales del huésped, los prebióticos deben resistir al proceso digestivo, llegar intactos al colon y ser fermentados selectivamente por poblaciones bacterianas benéficas, principalmente Lactobacilos y Bifidobacterias (76,77). Durante la fermentación, se producen AGCC, especialmente acetato, propionato y butirato, que son conocidos por sus propiedades antiinflamatorias y sirven como fuente de energía y carbono para las bacterias intestinales. Estos AGCC son absorbidos y pueden influir en la respuesta inflamatoria al actuar sobre diferentes tipos de células inmunitarias y regular la producción de citoquinas inflamatorias. El acetato se utiliza en el organismo para generar energía en el tejido muscular, el propionato interviene en la regulación de la síntesis de colesterol y el butirato juega un papel importante en los procesos de proliferación y diferenciación de los colonocitos, mostrando propiedades antiinflamatorias (78).

La fermentación de los prebióticos en el colon no solo tiene efectos positivos sobre la microbiota intestinal, sino que también puede mejorar la absorción de minerales en el intestino. Durante la fermentación, se produce ácido láctico, lo que reduce el pH del colon y favorece la solubilidad de los minerales, especialmente del calcio y el magnesio, y facilita su absorción a través de la mucosa intestinal (79). Esta mejora en la absorción de minerales puede tener un impacto significativo en la salud ósea y otros procesos corporales que requieren estos minerales. Además, el ambiente ácido creado por los AGCC favorece el crecimiento de bacterias beneficiosas, como los lactobacilos y las bifidobacterias, que por sus características celulares, tienen una mayor resistencia a este ambiente ácido en comparación con las bacterias patógenas (68,70).

#### **4.3 Clasificación**

Los prebióticos establecidos son principalmente carbohidratos no digeribles, siendo los más estudiados y reconocidos actualmente la inulina, los fructooligosacáridos (FOS), el disacárido lactulosa y los galactooligosacáridos (GOS) (78). A continuación, se describen sus principales características:

Inulina y FOS: La inulina es una fibra soluble compuesta por un polímero de fructosa. Su grado de polimerización varía según la planta y la parte utilizada. La inulina de alto grado de polimerización es más efectiva en el desarrollo y mantenimiento de una microbiota intestinal saludable que la de bajo grado. La inulina se encuentra naturalmente en la raíz de la achicoria, la cebolla, el espárrago, el puerro, el ajo, el trigo, la banana y el alcaucil (80).

Los FOS se pueden obtener a partir de la hidrólisis de la inulina o de la sacarosa, siendo la inulina una fuente natural de FOS con una hidrólisis más fácil y eficiente, mientras que la sacarosa puede ser una fuente menos eficiente y más costosa para obtener FOS de menor grado de polimerización. Algunos alimentos que contienen FOS son la achicoria, la cebolla, el ajo, los espárragos, la banana, la remolacha, los puerros, la alcachofa, la lechuga, la soja, el trigo y la miel. También se pueden encontrar en algunos alimentos procesados que se les ha agregado FOS como ingrediente, como por ejemplo algunas barras de cereales, bebidas y productos lácteos (81).

Un estudio demostró que la administración combinada de inulina y FOS mejoró significativamente la absorción de calcio y la mineralización ósea en adolescentes jóvenes (82). Además, una revisión sistemática reciente reveló que la suplementación de inulina y oligofruktosa (un tipo de FOS) puede reducir el riesgo de enfermedades crónicas y la mejora en la absorción de calcio y el magnesio (83).

Otros estudios han investigado sobre los efectos de los FOS e inulina en pacientes con SII. Por ejemplo, un estudio publicado en el American Journal of Clinical Nutrition encontró que la suplementación con oligofruktosa mejoró la sensibilidad visceral y redujo los síntomas del SII en pacientes con esta condición (84). Otro estudio, publicado en la revista Gastroenterology, encontró que la suplementación con inulina redujo significativamente los síntomas del SII en pacientes con esta enfermedad (85).

Lactulosa: Es un disacárido sintético que se produce a partir de la isomerización de la lactosa o la acción enzimática de la lactosa y la fructosa. Se utiliza en productos alimentarios para mejorar la textura, sabor y durabilidad. Se encuentra en productos lácteos fermentados, fórmulas infantiles, barras y bebidas energéticas, productos de panadería y repostería, salsas y aderezos para ensaladas, alimentos para diabéticos, suplementos dietéticos y alimentos fortificados (86).

Un artículo que se centró en los efectos de la lactulosa en la microbiota intestinal en un modelo de rata con esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) demostró que la lactulosa aumentó la diversidad de la microbiota intestinal y promovió la proliferación de bacterias beneficiosas en el intestino, como las Bifidobacterias y Lactobacilos. También disminuyó la cantidad de bacterias patógenas, como las Enterobacterias (87).

GOS: Los GOS se encuentran de forma natural en la leche materna, y también pueden ser producidos industrialmente a partir de la lactosa. Son utilizados en la elaboración de productos lácteos como fórmulas infantiles, yogures y leches. En las fórmulas infantiles, los GOS son añadidos para imitar la composición de los oligosacáridos de la leche materna, que se ha demostrado que tienen efectos prebióticos y pueden ser beneficiosos para el sistema inmunológico y la salud digestiva de los bebés (28, 88).

Otros prebióticos que han sido objeto de estudio en la investigación científica sobre la salud intestinal y la microbiota son los xilooligosacáridos (XOS) (89), el almidón resistente (90), los Isomaltooligosacáridos (IMOs) (91) y los  $\beta$ -glucanos (92). Los IMOs se encuentran en alimentos como la miel y el almidón de tapioca, mientras que los  $\beta$ -glucanos se encuentran en la avena y la cebada. Los XOS se encuentran en la corteza y la madera de abedul, así como en ciertos alimentos como el maíz, la cebada, el trigo, la avena y la soja. En cuanto al almidón resistente, se encuentra en alimentos como las bananas verdes, las papas y legumbres cocidas y enfriadas, especialmente en garbanzos y porotos negros.

Además de los carbohidratos, se han identificado otros compuestos no carbohidratos, como los polifenoles, que podrían tener efectos prebióticos. Sin embargo, se requiere más investigación para determinar su capacidad para mejorar la composición y la función de la microbiota intestinal y, por lo tanto, su efecto en la salud intestinal (93).

#### **4.4 Prebióticos y fibra dietética**

Los términos prebióticos y fibra dietética no son sinónimos. Mientras que las fibras dietéticas son sustratos para la mayoría de los microorganismos intestinales, los prebióticos son fibras solubles específicas que fermentan microorganismos beneficiosos. La fibra dietética abarca todas las formas de fibras solubles e insolubles en alimentos, mientras que los prebióticos son un subgrupo específico de fibras solubles con impacto positivo en la microbiota intestinal. En resumen, los prebióticos son un tipo específico de fibra dietética, pero no todas las fibras dietéticas son prebióticas.

## 5. Análisis de los estudios

Se realizó una búsqueda bibliográfica en diversas bases de datos biomédicas para evaluar tanto el efecto de los probióticos como de los prebióticos en el tratamiento del SII. En total, se identificaron 89 artículos sobre probióticos, de los cuales 10 cumplieron con los criterios de elegibilidad. Del mismo modo, se encontraron 22 artículos sobre prebióticos, pero ninguno de ellos cumplió con los criterios de inclusión preestablecidos. Uno de los motivos fue que uno de los estudios incluía pacientes que recibieron nutrición enteral por fórmula, lo que no se ajustaba a los criterios de elegibilidad. Además, otro estudio no trataba específicamente con pacientes diagnosticados con SII según los criterios de Roma. Asimismo, uno de los estudios era solo un protocolo de investigación, mientras que los demás se enfocaban en simbióticos. En resumen, debido a estos motivos, no se incluyeron artículos sobre prebióticos en esta revisión bibliográfica.

### 5.1 Participantes y diseño

Los participantes fueron adultos mayores de 18 años de ambos sexos, quienes fueron sometidos a la intervención con probióticos con el objetivo de evaluar sus efectos en la reducción de los síntomas intestinales asociados al SII. Solo tres de los estudios proporcionaron información sobre la nacionalidad de los participantes, los cuales eran de origen francés (98), indio (101) y vietnamita (102).

En cuanto al diseño metodológico de los estudios incluidos, todos ellos fueron ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo, a excepción del estudio de Catinean et al. (2019) que por su parte, es de tipo abierto y controlado con diferentes grupos de control entre sí.

### 5.2 Intervención

En todos los estudios analizados, las intervenciones se llevaron a cabo mediante la administración de probióticos en forma de productos farmacéuticos, tales como cápsulas o sobres, y no mediante el consumo de alimentos. Además, la mayoría de los estudios sugieren la ingesta de probióticos en proximidad de las comidas. Tres estudios indican su consumo preprandial (98,99,103), mientras que otros dos estudios recomiendan su consumo postprandial (101,95). Cuatro estudios no especifican el momento adecuado para su ingesta (96,97,100,102), y un estudio recomienda su ingesta durante el desayuno (95). Estos hallazgos son relevantes para establecer recomendaciones más precisas acerca del consumo de probióticos en el contexto de la alimentación.

El género *Lactobacillus* fue el más utilizado (70%), seguido del género *Bifidobacterium* (40%), *Bacillus* (30%) y *Streptococcus* (20%) y *Lactococcus* (10%). Cada género de bacterias incluyó diferentes especies y cepas. Los géneros más prevalentes de *Lactobacillus* fueron *Plantarum* (95,97,102,103), *Acidophilus* (97,98,99,103) y *Paracasei* (94,97,102). El género *Bifidobacterium* se compuso principalmente de la especie *Longum* (94,97,103). El género *Bacillus* fue representado por la especie *Coagulans* (96,100,101). En cuanto al género *Streptococcus*, solo se identificó la especie *Thermophilus* (97) y en el género *Lactococcus* se identificó sólo la especie *lactis* (103).

La dosis de probióticos utilizada varió de  $1 \times 10^9$  UFC a  $15 \times 10^9$  UFC por día. De los diez estudios, el 50% utilizaron maltodextrina como placebo (95,96,97,99,101), mientras que el resto utilizó diferentes sustancias, como aceite de oliva y aceite de pino (102), celulosa microcristalina (103), almidón de papa y estearato de magnesio (94), y un estudio que no declaró la sustancia utilizada como placebo. Además, en otro estudio no se incluyó un grupo de control con placebo debido a que el objetivo principal fue comparar los diferentes grupos de control entre sí. En cuanto al periodo de tratamiento, este varió de 4 a 12 semanas, con una duración media de tratamiento de 8 semanas.

En cuanto a las cepas, el 50% de los estudios investigaron el efecto de múltiples cepas bacterianas (97,98,100,102,103), mientras que otros 50% se centraron en el uso de cepas únicas (94,95,96,99,101). Para determinar si los pacientes incluidos en cada estudio tenían SII, se utilizaron los criterios de Roma III (94,97,98,100,101,102,103) y Roma IV (94,96,99).

### **5.3 Resultados individuales**

Es importante tener en cuenta que la variabilidad en las cepas y dosis de los probióticos utilizados en los diferentes estudios analizados dificulta una comparación directa entre los resultados obtenidos. Por lo tanto, se requiere precaución al interpretar los hallazgos, lo cual implica considerar esta heterogeneidad para evaluar adecuadamente la eficacia de los probióticos en el tratamiento del SII.

Los resultados del estudio de Lewis et al. (2020), que incluyó a 60 participantes, mostraron una significativa mejoría en los síntomas de dolor abdominal, distensión abdominal y diarrea en el grupo que recibió el suplemento de *Lactobacillus paracasei* HA-196 y *Bifidobacterium longum* R0175. También se observó un aumento en la abundancia de los géneros *Bifidobacterium* y *Faecalibacterium* en la microbiota intestinal de los pacientes tratados con el probiótico (94).

En estudio de Yang et al. (2021) evaluó el efecto de un suplemento con *Lactobacillus plantarum* CCFM1143 en 54 pacientes con diarrea crónica durante 8 semanas. Los resultados indicaron una disminución significativa en la frecuencia de las evacuaciones y una mejora en la consistencia de las heces, junto con una tendencia a la disminución de la motilina (MTL), la interleucina-10 (IL-10) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) (95). En el estudio de Gupta et al. (2021), se evaluó la eficacia y seguridad de un suplemento con *Bacillus coagulans* LBSC en 40 pacientes durante 12 semanas, y los resultados mostraron una mejora significativa en el dolor abdominal, diarrea, estreñimiento, ruidos estomacales, náuseas y vómitos en el grupo que recibió el probiótico (96). Ambos estudios informaron un cambio en la composición de la microbiota intestinal de los pacientes tratados con el probiótico, con un aumento en la abundancia de los filos Firmicutes y Actinobacteria, y una disminución en la abundancia de los filos Bacteroidetes y Proteobacteria.

Además, Madempudi et al. (2019) también evaluaron la eficacia y seguridad de *Bacillus coagulans* en 108 pacientes durante 8 semanas, y encontraron resultados similares en cuanto al alivio de los síntomas de dolor abdominal, hinchazón, urgencia y esfuerzo, y la mejora en la consistencia de las heces y el factor antiinflamatorio sérico IL-10 (101).

En el estudio de Catinean et al. (2019), que evaluó la efectividad y seguridad de esporas de *Bacillus* spp. en 90 sujetos, no se encontraron diferencias en la puntuación de IBS-SSS entre aquellos que recibieron el suplemento probiótico y aquellos que recibieron una dieta baja en FODMAPs más antibiótico (100). A diferencia, tanto Skrzydlo-Radomska et al. (2021) como Ishaque et al. (2018) utilizaron la herramienta IBS-SSS para evaluar la gravedad de los síntomas de SII-D, y encontraron que los pacientes en el grupo de probióticos reportaron estadísticamente menos dolor y una mejor calidad de vida después de 8 y 12 semanas de tratamiento, respectivamente (97,103). Asimismo, el estudio de Oh et al. (2019) quienes evaluaron la eficacia y seguridad de cepas de *Lactobacillus* en 50 sujetos vietnamitas por 4 semanas, mostraron una mejora significativa en la puntuación IBS-SSS y en la calidad de vida relacionada con la salud (102).

Finalmente, tanto el estudio de Martoni et al. (2020) como el de Sadrin et al. (2020) evaluaron la eficacia de cepas de *Lactobacillus acidophilus*, y encontraron una reducción significativa en la gravedad del dolor abdominal y en la frecuencia de las deposiciones en el grupo tratado con probióticos en comparación con el grupo placebo (99,98).

#### **5.4 Manifestación de efectos adversos**

Solo el estudio de Skrzydlo-Radomska et al. (2021) reportó eventos adversos, como dolor de cabeza y flatulencia, pero no se observó una diferencia significativa en su incidencia



entre el grupo que recibió probióticos y el grupo de placebo. Este estudio sugiere que las flatulencias son síntomas que pueden presentarse en personas con SII, por lo que no se puede descartar la posibilidad de que estos efectos secundarios sean atribuibles a la ingesta de un preparado probiótico, dado que también se presentaron con una frecuencia similar en el grupo placebo (97).

Con el objetivo de sintetizar y organizar los resultados de los ECAs relacionados con el uso de probióticos, se ha elaborado una tabla (Tabla 4) que resume los principales hallazgos obtenidos en los diferentes estudios.

**Tabla 4. Estudios sobre el efecto de los probióticos en pacientes con SII.**

<b>Autores, año y país de publicación</b>	<b>Tipo de estudio</b>	<b>Criterios de selección y subtipo</b>	<b>Sujetos que completaron el estudio</b>	<b>Preparación y dosage</b>	<b>Placebo</b>	<b>Duración del tratamiento</b>	<b>Principales hallazgos</b>
Lewis et al. (2021), Canadá (94)	Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y paralelo	Roma III (todos los subtipos del SII)	264 sujetos  (No se ha indicado la distribución de género de los participantes)	L. paracasei HA-196 o Bifidobacterium longum R0175 (10 x 10 <sup>9</sup> UFC/cada una de las cápsulas)  1 cápsula/día con el desayuno	Almidón de papa + estearato de magnesio	8 semanas	Mejora en la consistencia de las heces en SII-E. Disminución de la frecuencia de las heces en SII-D  L. paracasei es más eficaz para mejorar los síntomas del SII, en particular, el SII-C y el SII-D
Yang et al. (2021), (no se ha indicado) (95)	Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo	Roma IV (SII-D)	54 sujetos  (No se ha indicado la distribución de género de los participantes)	L. plantarum CCFM1143 (3.52 x 10 <sup>9</sup> UFC/cápsula)  1 cápsula/día 30 min. después de la comida	Maltodextrina	4 semanas	Disminución de la frecuencia y la duración de la diarrea crónica. Reducción de la inflamación intestinal
Gupta y Maity (2021), EE.UU. (96)	Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo	Roma IV (todos los subtipos del SII)	40 sujetos  (30% mujeres 70% hombres)	Bacillus coagulans LBSC (2 x 10 <sup>9</sup> UFC/sobre)  3 sobres/día en tomas separadas	Maltodextrina	80 días	Mejora del dolor abdominal, diarrea, estreñimiento, ruidos estomacales, náuseas, vómitos, dolor de cabeza y ansiedad

**Tabla 4. Continuación**

<b>Autores, año y país de publicación</b>	<b>Tipo de estudio</b>	<b>Criterios de selección y subtipo</b>	<b>Sujetos que completaron el estudio</b>	<b>Preparación y dosage</b>	<b>Placebo</b>	<b>Duración del tratamiento</b>	<b>Principales hallazgos</b>
Skrzydło-Radońska et al. (2021), Polonia (97)	Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo	Roma III (SII-D)	48 sujetos: 65% mujeres 35% hombres	L. rhamnosus LR110, L. paracasei LPC100, L. acidophilus LA120, L. casei LC130, L. plantarum LP140, B. breve BB010, B. longum BL020, B. bifidum BF030, B. lactis BL040, Streptococcus thermophilus ST250. Total de $2.5 \times 10^9$ UFC/cápsula)  2 cápsulas/día	Maltodextrina	8 semanas	Reducción en los síntomas relacionados con la intensidad del dolor y mejora de la calidad de vida
Sadrin et al. (2020), Francia (98)	Ensayo clínico aleatorizado, multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo	Roma III (No se ha indicado el subtipo del SII)	80 sujetos franceses  (No se ha indicado la distribución de género de los participantes)	L. acidophilus NCFM ( $2.5 \times 10^9$ UFC) + L. acidophilus subsp. helveticus LAFTI L10 ( $2.5 \times 10^9$ UFC)  2 cápsulas/día (mañana y noche, 30 min. antes de la comida)	No se ha proporcionado la información	8 semanas	Reducción del acúmulo excesivo de gas en el intestino, dolor y distensión abdominal

**Tabla 4. Continuación**

Autores, año y país de publicación	Tipo de estudio	Criterios de selección y subtipo del SII	Sujetos que completaron el estudio	Preparación y dosaje	Placebo	Duración del tratamiento	Principales hallazgos
Martoni et al. (2020), EE.UU. (99)	Ensayo clínico aleatorizado, prospectivo, doble ciego, controlado con placebo	Roma IV (No se ha indicado el subtipo del SII)	330 sujetos: 46,6% mujeres 52,3% hombres	L. acidophilus DDS-1 (5x10 <sup>9</sup> UFC) + B. lactis UABla-12 (10 x 10 <sup>9</sup> UFC)  1 cápsula/día antes de la comida	Maltodextrina	6 semanas	Mejora en la gravedad del dolor abdominal, la frecuencia de evacuaciones y la consistencia de las heces
Catinean et al. (2019), Rumanía (100)	Ensayo clínico aleatorizado, controlado y prospectivo	Roma III (todos los subtipos del SII)	90 sujetos totales separados en tres grupos de 30 personas cada grupo:  mujeres: G1: 53,3% G2: 70% G3: 56,7%  Hombres: G1: 46,7% G2: 30% G3: 43,3%	G1: Rifaximina (1.2 g/día) primeros 10 días, seguido de nutracéutico (B. longum W11 + fibra soluble + vit. B1, B2, B6 y B12)  G2: MegaSpore Biotic (esporas de cinco Bacillus spp: B. Indicus HU36, B. Clausii, B. Subtilis HU58, B. Licheniformis, B. Coagulans)  G3: Rifaximina (1.2 g/día) los primeros 10 días, seguido de dieta baja en FODMAP  1 cápsula/día en los primeros 7 días, seguido de 2 cápsulas/día durante 27 días.	No se incluyó un grupo de control con placebo debido a que el objetivo principal es comparar los diferentes grupos de control entre sí	G1: 24 días G2: 34 días G3: 34 días	MegaSpore Biotic disminuyó la puntuación de IBS-SSS de manera similar a la rifaximina combinado con dieta baja en FODMAPs  MegaSpore Biotic atenuó la puntuación de IBS-SSS mejor que la rifaximina más el agente nutracéutico

**Tabla 4. Continuación**

<b>Autores, año y país de publicación</b>	<b>Tipo de estudio</b>	<b>Criterios de selección y subtipo</b>	<b>Sujetos que completaron el estudio</b>	<b>Preparación y dosaje</b>	<b>Placebo</b>	<b>Duración del tratamiento</b>	<b>Principales hallazgos</b>
Madempudi et al. (2019), (No se ha indicado) (101)	Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo	Roma III	108 sujetos indios: 28% mujeres 72 %hombres	Bacillus coagulans Unique IS2 (2 x 10 <sup>9</sup> UFC/cápsula)  1 cápsula/día después de la comida	Maltodextrina	8 semanas	Efectivo en la restauración de la frecuencia de las deposiciones y en la reducción del dolor abdominal
Oh et al. (2019), Corea del Sur (102)	Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo	Roma III (todos los subtipos del SII, excepto SII-E)	50 sujetos vietnamitas  (No se ha indicado la distribución de género de los participantes)	Foodis Lactobacillus (L. paracasei LPC-S01, L. salivarius LSL-S03, y L. plantarum LPp-S04). Total de 1 x 10 <sup>9</sup> UFC/cápsula)  1 cápsula/día	Aceite de oliva + aceite de pino	4 semanas	Efectivo en el alivio de los síntomas abdominales
Ishaque et al. (2018), Reino Unido (103)	Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo	Roma III (SII-D)	360 sujetos: 22% mujeres 78% hombres	Bio-Kult (B. bifidum PXN 23, B. breve PXN 25, B. infantis PXN 27, B. longum PXN 30, L. acidophilus PXN 35, L. delbrueckii spp. Bulgaricus PXN39, L. casei PXN 37, L. plantarum PXN 47, L. rhamnosus PXN 54 , L. helveticus PXN 45, L. salivarius PXN 57, Lactococcus lactis PXN 63, Streptococcus	Celulosa microcristalina	16 semanas	Reducción del dolor abdominal y mejora de la calidad de vida

Autores, año y país de publicación	Tipo de estudio	Criterios de selección y subtipo	Sujetos que completaron el estudio	Preparación y dosage	Placebo	Duración del tratamiento	Principales hallazgos
				thermophilus PXN 66). Total de $2 \times 10^9$ UFC/cápsula)  4 cápsulas/día, (2 cápsulas por toma, antes o durante la comida)			

Fuente: Elaboración propia.



## 6. Discusión

La manipulación de la microbiota intestinal es un tema novedoso y prometedor para el tratamiento del SII, sin embargo, la falta de datos sólidos sobre las especies bacterianas, la duración del tratamiento, la especificidad de los síntomas y los posibles efectos secundarios hace difícil la selección de las cepas adecuadas. A pesar de estas limitaciones, los probióticos han demostrado ser efectivos en la mejora de la salud del huésped a través de cuatro mecanismos principales: Antagonismo, competencia, inmunomodulación e inhibición de la producción de toxinas bacterianas (74,75).

*Lactobacillus paracasei* ha demostrado tener una actividad antimicrobiana de amplio espectro y la producción de lactato podría ser una de las razones detrás de su capacidad para inhibir los enteropatógenos (104). Además, es capaz de inhibir la adherencia de patógenos al epitelio intestinal a través de mecanismos de competencia y exclusión, lo que concuerda con los resultados de los estudios de Lewis et al. (2021) y Oh et al. (2019).

*Lactobacillus salivarius*, por su parte, puede influir positivamente en la regulación inmunitaria al aumentar la producción de IL-10, y disminuir la secreción de citocinas proinflamatorias, como el TNF- $\alpha$ , IL-12 e interferón gamma IFN- $\gamma$  (105). Estos efectos se respaldan en los estudios de Oh et al. (2019) e Ishaque et al. (2018), quienes encontraron que el suplemento probiótico que contenía *L. salivarius* redujo la inflamación y mejoró la calidad de vida de los pacientes con SII. *Lactobacillus plantarum* es otro probiótico con propiedades antiinflamatorias, efectivo en la reducción de los niveles de IL-6 y TNF- $\alpha$  (95).

La eficacia de los probióticos multicepa que contienen una combinación de *Streptococcus thermophilus*, *Lactobacillus acidophilus* y *Lactobacillus paracasei* para reducir los síntomas del SII-D, han sido demostrado en los estudios de Ishaque et al. (2018) y Skrzydło-Radomańska et al. (2021). Estas cepas son conocidas por sus propiedades antiinflamatorias, su capacidad para mejorar la digestión de la lactosa en personas intolerantes y para aumentar la inmunidad, lo que puede explicar su efectividad en el tratamiento de los síntomas del SII-D (104). De manera similar, Oh et al. (2019) ha evaluado la combinación de *Lactobacillus acidophilus* y *Lactobacillus paracasei*, obteniendo resultados que coinciden con los hallazgos de los dos estudios mencionados anteriormente.

*Bacillus coagulans*, por su parte, ha sido objeto de estudio debido a su capacidad para modular la microbiota intestinal y reducir la inflamación a través del aumento de la producción de IL-10 (96). Varios de los estudios han demostrado los efectos beneficiosos de este probiótico, en particular en la mejora del dolor abdominal (96,100,101).

La duración del tratamiento con probióticos parece ser un factor crucial para mejorar los síntomas del SII. Estudios indican que después de 4 semanas de tratamiento, hay una reducción significativa en la puntuación del IBS-SSS, sin embargo, se requiere más de 4 semanas de tratamiento con probióticos para lograr mejoras significativas en los síntomas del SII, ya que las diferencias estadísticamente significativas solo se observan después de 8 semanas de tratamiento (94,96,97,98,101,103).

Hay estudios que sugieren que la relación de la abundancia de los filos Firmicutes y Bacteroidetes (F/B) puede estar asociada con el SII (95, 96). Sin embargo, aún no está claro si esta relación es causal o simplemente una correlación observada. Se necesitan más investigaciones para determinar la naturaleza exacta de la relación entre F/B y el SII. Según Yang et al. (2021) el tratamiento con *L. plantarum* CCFM1143 puede reducir significativamente la abundancia de Bacteroidetes y aumentar la abundancia de Firmicutes para restaurar la microbiota intestinal.

### **6.1 Limitaciones del estudio**

A pesar de la exhaustiva búsqueda realizada en varias bases de datos, se observa una marcada escasez de estudios sobre el uso de prebióticos en el tratamiento del SII, lo que impidió llevar a cabo la revisión y obtener conclusiones al respecto. Además, la heterogeneidad en las cepas y dosis utilizadas en los tratamientos con probióticos en los diferentes estudios es significativa, lo que dificulta la realización de comparaciones directas entre ellas. Adicionalmente, se evidencia la necesidad de contar con estudios que contemplen seguimientos más prolongados y una muestra más amplia de pacientes para una mejor comprensión del tema.

## 7. Conclusiones

La patogénesis del SII es un tema complejo y multifactorial, y se cree ampliamente que la microbiota intestinal desempeña un papel central en su desarrollo. Aunque aún hay mucho por entender en términos del desequilibrio de la microbiota en el SII y los mecanismos precisos a través de los cuales las terapias pueden ayudar a restaurar el equilibrio, la evidencia científica respalda el uso de probióticos como una opción terapéutica prometedora.

En esta revisión se ha podido observar que varias cepas de probióticos, especialmente del género *Lactobacillus*, pueden reducir significativamente los síntomas del SII, como el dolor abdominal, la flatulencia, la distensión, los trastornos digestivos y la urgencia de defecar. Además, se ha encontrado que los probióticos mejoran la calidad de vida de los pacientes al reducir el número de deposiciones por día, mejorar la consistencia de las heces y aliviar los síntomas generales del SII. Sin embargo, para determinar su potencial terapéutico, se necesitan investigaciones más rigurosas y ensayos clínicos a largo plazo con una muestra amplia de pacientes.

En resumen, el uso de probióticos en el tratamiento del SII es una opción terapéutica prometedora, aunque se necesita más investigación para comprender mejor el papel de la microbiota intestinal en la patogenia del SII y determinar su potencial terapéutico.

En cuanto al uso de prebióticos, la revisión no pudo establecer recomendaciones concluyentes debido a la escasez de información en la literatura científica actual. Es necesario contar con más estudios e investigaciones para determinar de manera concluyente la eficacia de los prebióticos en el tratamiento del SII.

## 8. Bibliografía

1. Organización Mundial de Gastroenterología [internet]. c2015 [citado 12 sep 2021]. Síndrome de intestino irritable: una perspectiva mundial; [aprox. 28 p.]. Disponible en: <https://www.worldgastroenterology.org/guidelines/global-guidelines/irritable-bowel-syndrome-ibs/irritable-bowel-syndrome-ibs-spanish>
2. Longstreth GF, Thompson WG, Chey WD, Houghton LA, Mearin F, Spiller RC. Functional bowel disorders. *Gastroenterology*. 2006;130(5):1480-91.
3. Sperber AD, Dekel R. Irritable Bowel Syndrome and Co-morbid Gastrointestinal and Extra-gastrointestinal Functional Syndromes. *J Neurogastroenterol Motil*. 2010;16(2):113-9.
4. Mendoza-López G, Becerra-Torres EC. Síndrome de intestino irritable: un enfoque integral. *Aten Fam*. 2020;27(3):150-154.
5. Porras R, López-Colombo A, Schmulson M. Incremento en las publicaciones científicas sobre síndrome de intestino irritable en México y Latinoamérica. *Rev Gastroenterol Mex*. 2015;80(3):228-235.
6. Sociedad Argentina de Gastroenterología [internet]. c2021 [citado 14 ago de 2021] Síndrome de intestino irritable (SII); [aprox. 1 p.]. Disponible en: <https://sage.org.ar/pacientes/intestino-delgado-colon/sindrome-de-intestino-irritable-sii/#toggle-id-3>
7. Thompson WG. The road to rome. *Gastroenterology*. 2006;130(5):1552-6.
8. Mearin F, Lacy BE, Chang L, Chey WD, Lembo AJ, Simren M, et al. Bowel Disorders. *Gastroenterology*. 2016 Feb 18:S0016-5085(16)00222-5.
9. Mari A, Abu Baker F, Mahamid M, Sbeit W, Khoury T. The Evolving Role of Gut Microbiota in the Management of Irritable Bowel Syndrome: An Overview of the Current Knowledge. *J Clin Med*. 2020;9(3):685.
10. Menees S, Chey W. The gut microbiome and irritable bowel syndrome. *F1000Res*. 2018;7:F1000 Faculty Rev-1029.

11. Simrén M, Barbara G, Flint HJ, Spiegel BM, Spiller RC, Vanner S, et al. Intestinal microbiota in functional bowel disorders: a Rome foundation report. *Gut*. 2013;62(1):159-76.
12. Hill C, Guarner F, Reid G, Gibson GR, Merenstein DJ, Pot B, et al. Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014;11(8):506–514.
13. Gibson GR, Hutkins R, Sanders ME, Prescott SL, Reimer RA, Salminen SJ, et al. Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017;14(8):491–502.
14. Enck P, Aziz Q, Barbara G, Farmer AD, Fukudo S, Mayer EA, et al. Irritable bowel syndrome. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;24(2):16014.
15. Veitia G, Pernalet B, Cachima L, Manuitt J, La Cruz M, Da Farias A, et al. Prevalencia del síndrome intestino irritable en la población adulta venezolana. *Rev GEN*. 2013;67:139-44.
16. Oka P, Parr H, Barberio B, Black CJ, Savarino EV, Ford AC. Global prevalence of irritable bowel syndrome according to Rome III or IV criteria: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020;5(10):908-917.
17. Saha L. Irritable bowel syndrome: pathogenesis, diagnosis, treatment, and evidence-based medicine. *World J Gastroenterol*. 2014;20(22):6759-6773.
18. Manning AP, Thompson WG, Heaton KW, Morris AF. Towards positive diagnosis of the irritable bowel. *Br Med J*. 1978;2(6138):653-4.
19. Kruis W, Thieme C, Weinzierl M, Schussler P, Holl J, Paulus W. A diagnostic score for the irritable bowel syndrome. Its value in the exclusion of organic disease. *World J Gastroenterol*. 1984;87(1):1-7.
20. Whitehead WE, Drossman DA. Validation of symptom-based diagnostic criteria for irritable bowel syndrome: a critical review. *Am J Gastroenterol*. 2010;105(4):814-20; quiz 813, 821.
21. Jellema P, van der Windt DA, Schellevis FG, van der Horst HE. Systematic review: accuracy of symptom-based criteria for diagnosis of irritable bowel syndrome in primary care. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009;30(7):695-706.

22. Bellini M, Gambaccini D, Stasi C, Urbano MT, Marchi S, Usai-Satta P. Irritable bowel syndrome: a disease still searching for pathogenesis, diagnosis and therapy. *World J Gastroenterol*. 2014;20(27):8807-8820.
23. El-Salhy M. Recent developments in the pathophysiology of irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol*. 2015;21(25):7621-7636.
24. Bengtson MB, Ronning T, Vatn MH, Harris JR. Irritable bowel syndrome in twins: genes and environment. *Gut*. 2006;55(12):1754-1759.
25. Morris-Yates A, Talley NJ, Boyce PM, Nandurkar S, Andrews G. Evidence of a genetic contribution to functional bowel disorder. *Am J Gastroenterol*. 1998;93(8):1311-1317.
26. Whorwell PJ, McCallum M, Creed FH, Roberts CT. Non-colonic features of irritable bowel syndrome. *Gut*. 1986;27(1):37-40.
27. Mohammed I, Cherkas LF, Riley SA, Spector TD, Trudgill NJ. Genetic influences in irritable bowel syndrome: a twin study. *Am J Gastroenterol* 2005;100(6):1340-4.
28. Coelho GDP, Ayres LFA, Barreto DS, Henriques BD, Prado MRMC, Passos CMD. Adquisición de la microbiota según el tipo de parto: una revisión integradora. *Rev Lat Am Enfermagem*. 2021;29:e3446.
29. Asociación Española de Gastroenterología [internet].[citado en 01/07/2022]. Guía de práctica clínica. Manejo del paciente con SII. Disponible en: <http://es.cochrane.org/sites/es.cochrane.org/files/uploads/sii.pdf>
30. Farzaei MH, Bahramsoltani R, Abdollahi M, Rahimi R. The role of visceral hypersensitivity in irritable bowel syndrome: pharmacological targets and novel treatments. *J Neurogastroenterol Motil*. 2016;22(4):558-574.
31. Dorn SD, Palsson OS, Thiwan SI, Kanazawa M, Clark WC, van Tilburg MA, et al. Increased colonic pain sensitivity in irritable bowel syndrome is the result of an increased tendency to report pain rather than increased neurosensory sensitivity. *Gut*. 2007;56(9):1202-9.
32. Kellow JE, Eckersley CM, Jones MP. Enhanced perception of physiological intestinal motility in the irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 1991;101(6):1621-1627.

33. Bischoff SC, Barbara G, Buurman W, Ockhuizen T, Schulzke JD, Serino M, et al. Intestinal permeability - a new target for disease prevention and therapy. *BMC Gastroenterol.* 2014;14:189.
34. Coëffier M, Gloro R, Boukhattala N, Aziz M, Lecleire S, Vandaele N, et al. Increased proteasome-mediated degradation of occludin in irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol.* 2010;105(5):1181-8.
35. Serra J, Azpiroz F, Malagelada JR. Impaired transit and tolerance of intestinal gas in the irritable bowel syndrome. *Gut.* 2001;48(1):14-19.
36. Colucci R, Gambaccini D, Ghisu N, Rossi G, Costa F, Tuccori M, et al. Influence of the serotonin transporter 5HTTLPR polymorphism on symptom severity in irritable bowel syndrome. *PLoS One.* 2013;8(2):e54831.
37. Camilleri M. Serotonin in the gastrointestinal tract. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2009;16(1):53-59.
38. Crowell MD. Role of serotonin in the pathophysiology of the irritable bowel syndrome. *Br J Pharmacol.* 2004;141(8):1285-1293. doi:10.1038/sj.bjp.0705762.
39. Barbara G, Stanghellini V, De Giorgio R, Cremon C, Cottrell GS, Santini D, et al. Activated mast cells in proximity to colonic nerves correlate with abdominal pain in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology.* 2004;126(3):693-702.
40. Barbara G, Cremon C, Carini G, Bellacosa L, Zecchi L, De Giorgio R, et al. The immune system in irritable bowel syndrome. *J Neurogastroenterol Motil.* 2011;17(4):349-59.
41. Balemans D, Mondelaers SU, Cibert-Goton V, Stakenborg N, Aguilera-Lizarraga J, Dooley J, et al. Evidence for long-term sensitization of the bowel in patients with post-infectious-IBS. *Sci Rep.* 2017;7(1):13606.
42. Ortiz-Lucas M, Saz-Peiró P, Sebastián-Domingo JJ. Hipótesis inmune del síndrome del intestino irritable primera parte: papel de los linfocitos y mastocitos. *Rev Esp Enferm Dig.* 2010;102(11):637-647.
43. Mayer EA, Bradesi S, Chang L, Spiegel BM, Bueller JA, Naliboff BD. Functional GI disorders: from animal models to drug development. *Gut.* 2008;57(3):384-404.

44. Mayer EA, Savidge T, Shulman RJ. Brain-gut microbiome interactions and functional bowel disorders. *Gastroenterology*. 2014;146(6):1500-12.
45. Mayer EA, Labus JS, Tillisch K, Cole SW, Baldi P. Towards a systems view of IBS. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015;12(10):592-605.
46. Chang YM, El-Zaatari M, Kao JY. Does stress induce bowel dysfunction? *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014;8(6):583-5.
47. Dominguez-Bello MG, Godoy-Vitorino F, Knight R, Blaser MJ. Role of the microbiome in human development. *Gut*. 2019;68(6):1108-1114.
48. Doré J, Simrén M, Buttle L, Guarner F. Hot topics in gut microbiota. *United European Gastroenterol J*. 2013;1(5):311-318.
49. Tiffany CR, Bäumler AJ. Dysbiosis: from fiction to function. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2019;317(5):G602-G608.
50. Hyland NP, Quigley EM, Brint E. Microbiota-host interactions in irritable bowel syndrome: epithelial barrier, immune regulation and brain-gut interactions. *World J Gastroenterol*. 2014;20(27):8859-8866.
51. Matsumoto N, Park J, Tomizawa R, Kawashima H, Hosomi K, Mizuguchi K, et al. Relationship between Nutrient Intake and Human Gut Microbiota in Monozygotic Twins. *Medicina (Kaunas)*. 2021;57(3):275.
52. Pozuelo M, Panda S, Santiago A, Mendez S, Accarino A, Santos J, et al. Reduction of butyrate- and methane-producing microorganisms in patients with Irritable Bowel Syndrome. *Sci Rep*. 2015;5:12693.
53. Pittayanon R, Lau JT, Yuan Y, Leontiadis GI, Tse F, Surette M, Moayyedi P. Gut Microbiota in Patients With Irritable Bowel Syndrome-A Systematic Review. *Gastroenterology*. 2019;157(1):97-108.
54. Rajilić-Stojanović M, Jonkers DM, Salonen A, Hanevik K, Raes J, Jalanka J, et al. Intestinal microbiota and diet in IBS: causes, consequences, or epiphenomena? *Am J Gastroenterol*. 2015;110(2):278-87.

55. Mayer EA, Savidge T, Shulman RJ. Brain-gut microbiome interactions and functional bowel disorders. *Gastroenterology*. 2014;146(6):1500-12.
56. Carroll IM, Chang YH, Park J, Sartor RB, Ringel Y. Luminal and mucosal-associated intestinal microbiota in patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Gut Pathog*. 2010;2(1):19.
57. Kerckhoffs AP, Samsom M, van der Rest ME, de Vogel J, Knol J, Ben-Amor K, et al. Lower Bifidobacteria counts in both duodenal mucosa-associated and fecal microbiota in irritable bowel syndrome patients. *World J Gastroenterol*. 2009;15(23):2887-2892.
58. Chong PP, Chin VK, Looi CY, Wong WF, Madhavan P, Yong VC. The Microbiome and Irritable Bowel Syndrome - A Review on the Pathophysiology, Current Research and Future Therapy. *Front Microbiol*. 2019;10:1136.
59. Mei L, Zhou J, Su Y, Mao K, Wu J, Zhu C, et al. Gut microbiota composition and functional prediction in diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *BMC Gastroenterol*. 2021;21(1):105.
60. Tap J, Derrien M, Törnblom H, Brazeilles R, Cools-Portier S, Doré J, et al. Identification of an Intestinal Microbiota Signature Associated with Severity of Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology*. 2017;152:111-123.
61. Andrews CN, Sidani S, Marshall JK. Clinical Management of the Microbiome in Irritable Bowel Syndrome. *J Can Assoc Gastroenterol*. 2020;4(1):36-43.
62. Código Alimentario Argentino [internet]. c2021 [citado 18 oct 2021]. Capítulo XVII: Alimentos de régimen o dietéticos; [aprox. 83 p.]. Disponible en: [https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/anmat\\_caa\\_capitulo\\_xvii\\_dieteticosactualiz\\_2021-07.pdf](https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/anmat_caa_capitulo_xvii_dieteticosactualiz_2021-07.pdf)
63. McFarland LV, Evans CT, Goldstein EJC. Strain-Specificity and Disease-Specificity of Probiotic Efficacy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Med (Lausanne)*. 2018;5:124.
64. Madigan MT, Martinko JM, Bender KS, Buckley DH, Stahl DA. Brock biology of microorganisms. Pearson; 2018.
65. Bergey DH, Holt JG. Bergey's manual of determinative bacteriology. Lippincott Williams & Wilkins; 1994.

66. Garrity GM, Lilburn TG, Cole JR. The road map to the Manual. In: Bergey's Manual® of Systematic Bacteriology. Springer New York; 2007. p. 119-166.
67. Carnes RM, Kesterson RA, Korf BR, Mobley JA, Wallis D. Affinity Purification of NF1 Protein-Protein Interactors Identifies Keratins and Neurofibromin Itself as Binding Partners. *Genes (Basel)*. 2019;10(9):650.
68. Ley RE, Peterson DA, Gordon JI. Ecological and evolutionary forces shaping microbial diversity in the human intestine. *Cell*. 2006;124(4):837-848.
69. Sender R, Fuchs S, Milo R. Revised estimates for the number of human and bacteria cells in the body. *PLoS Biol*. 2016;14(8):e1002533.
70. Human Microbiome Project Consortium. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature*. 2012;486(7402):207-214. doi: 10.1038/nature11234.
71. Carroll IM, Chang YH, Park J, Sartor RB, Ringel Y. Luminal and mucosal-associated intestinal microbiota in patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Gut Pathog*. 2010;2(1):19.
72. Kerckhoffs AP, Samsom M, van der Rest ME, de Vogel J, Knol J, Ben-Amor K, et al. Lower Bifidobacteria counts in both duodenal mucosa-associated and fecal microbiota in irritable bowel syndrome patients. *World J. Gastroenterol*. 2009;15(23):2887-2892.
73. Herndon CC, Wang YP, Lu CL. Targeting the gut microbiota for the treatment of irritable bowel syndrome. *Kaohsiung J Med Sci*. 2020;36(3):160-170.
74. Salminen S, Bouley C, Boutron-Ruault MC, Cummings JH, Franck A, Gibson GR, et al. Functional food science and gastrointestinal physiology and function. *Br J Nutr*. 1998;80 Suppl 1:S147-71.
75. Marco ML, Heeney D, Binda S, Cifelli CJ, Cotter PD, Foligné B, et al. Health benefits of fermented foods: microbiota and beyond. *Curr Opin Biotechnol*. 2017 Apr;44:94-102.
76. Corzo N, Alonso JL, Azpiroz F, Calvo MA, Cirici M, Leis R, et al. Prebiotics: concept, properties and beneficial effects. *Nutr Hosp*. 2015;31(1):99-118.

77. Rastall RA, Gibson GR. Recent developments in prebiotics to selectively impact beneficial microbes and promote intestinal health. *Curr. Opin. Biotechnol.* 2015; 32(1): 42-46.
78. Roberfroid M, Gibson GR, Hoyles L, McCartney AL, Rastall R, Rowland I, et al. Prebiotic effects: metabolic and health benefits. *Br J Nutr.* 2010;104(Suppl2):S1-S63.
79. Scholz-Ahrens KE, Ade P, Marten B, Weber P, Timm W, Açil Y, et al. Prebiotics, probiotics, and synbiotics affect mineral absorption, bone mineral content, and bone structure. *J Nutr.* 2007;137(3):838S-46S.
80. Vandeputte D, Falony G, Vieira-Silva S, Wang J, Sailer M, Theis S, et al. Prebiotic inulin-type fructans induce specific changes in the human gut microbiota. *Gut.* 2017;66(11):1968-1974.
81. Kaur N, Gupta AK. Applications of inulin and oligofructose in health and nutrition. *J Biosci.* 2002;27(7):703-14.
82. Abrams SA, Griffin IJ, Hawthorne KM, Liang L, Gunn SK, Darlington G, Ellis KJ. A combination of prebiotic short- and long-chain inulin-type fructans enhances calcium absorption and bone mineralization in young adolescents. *Am J Clin Nutr.* 2005;82(2):471-476.
83. Flamm G, Glinsmann WH, Kritchevsky D, Prosky L, Roberfroid M. Inulin and oligofructose as dietary fiber: a review of the evidence. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2001;41(5):353-362.
84. Paineau D, Payen F, Panserieu S, Coulombier G, Sobaszek A, Lartigau I, et al. The effects of regular consumption of short-chain fructo-oligosaccharides on digestive comfort of subjects with minor functional bowel disorders. *Br J Nutr.* 2008;99(2):311-8.
85. Silk DB, Davis A, Vulevic J, Tzortzis G, Gibson GR. Clinical trial: the effects of a trans-galactooligosaccharide prebiotic on faecal microbiota and symptoms in irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009;29(5):508-18.
86. Gibson GR, Rastall RA. *Prebiotics: Development & Application.* John Wiley & Sons; 2017.
87. Sukhotnik I, Srugo I, Mogilner JG, Lurie M, Coran AG, Shaoul R. Effect of lactulose on bacterial translocation and intestinal adaptation in a rat model of short bowel syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2008;46(5):507-13.
88. Boehm G, Stahl B. Oligosaccharides from milk. *J Nutr.* 2007 Mar;137(3 Suppl 2):847S-9S.

89. Yang J, Summanen PH, Henning SM, Hsu M, Lam H, Huang J, et al. Xylooligosaccharide supplementation alters gut bacteria in both healthy and prediabetic adults: a pilot study. *Front Physiol.* 2015;6:216.
90. Birt DF, Boylston T, Hendrich S, Jane JL, Hollis J, Li L, et al. Resistant starch: promise for improving human health. *Adv Nutr.* 2013;4(6):587-601.
91. Slavin J. Fiber and prebiotics: mechanisms and health benefits. *Nutrients.* 2013;5(4):1417-35.
92. El Khoury D, Cuda C, Luhovyy BL, Anderson GH. Beta glucan: health benefits in obesity and metabolic syndrome. *J Nutr Metab.* 2012;2012:851362.
93. Cardona F, Andrés-Lacueva C, Tulipani S, Tinahones FJ, Queipo-Ortuño MI. Benefits of polyphenols on gut microbiota and implications in human health. *J Nutr Biochem.* 2013;24(8):1415-1422.
94. Lewis ED, Antony JM, Crowley DC, Piano A, Bhardwaj R, Tompkins TA, et al. Efficacy of *Lactobacillus paracasei* HA-196 and *Bifidobacterium longum* R0175 in alleviating symptoms of irritable bowel syndrome (IBS): A randomized, placebo-controlled study. *Nutrients.* 2020;12(4):1154.
95. Yang B, Yue Y, Chen Y, Ding M, Li B, Wang L, et al. *Lactobacillus plantarum* CCFM1143 Alleviates Chronic Diarrhea via Inflammation Regulation and Gut Microbiota Modulation: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study. *Front Immunol.* 2021;12:746585.
96. Gupta AK, Maity C. Efficacy and safety of *Bacillus coagulans* LBSC in irritable bowel syndrome: A prospective, interventional, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical study [CONSORT Compliant]. *Medicine (Baltimore).* 2021;100(3):e23641.
97. Skrzydło-Radomańska B, Prozorow-Król B, Cichoż-Lach H, Majsiak E, Bierła JB, Kanarek E, et al. The Effectiveness and Safety of Multi-Strain Probiotic Preparation in Patients with Diarrhea-Predominant Irritable Bowel Syndrome: A Randomized Controlled Study. *Nutrients.* 2021;13(3):756.
98. Sadrin S, Sennoune S, Gout B, Marque S, Moreau J, Zinoune K, et al. A 2-strain mixture of *Lactobacillus acidophilus* in the treatment of irritable bowel syndrome: A placebo-controlled randomized clinical trial. *Dig Liver Dis.* 2020;52(5):534-540.

99. Martoni CJ, Srivastava S, Leyer GJ. Lactobacillus acidophilus DDS-1 and Bifidobacterium lactis UABla-12 Improve Abdominal Pain Severity and Symptomology in Irritable Bowel Syndrome: Randomized Controlled Trial. *Nutrients*. 2020;12(2):363.
100. Catinean A, Neag AM, Nita A, Buzea M, Buzoianu AD. Bacillus spp. Spores-A Promising Treatment Option for Patients with Irritable Bowel Syndrome. *Nutrients*. 2019;11(9):1968.
101. Madempudi RS, Ahire JJ, Neelamraju J, Tripathi A, Nanal S. Randomized clinical trial: the effect of probiotic Bacillus coagulans Unique IS2 vs. placebo on the symptoms management of irritable bowel syndrome in adults. *Sci Rep*. 2019;9(1):12210.
102. Oh JH, Jang YS, Kang D, Chang DK, Min YW. Efficacy and safety of new Lactobacilli probiotics for unconstipated irritable bowel syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Nutrients*. 2019;11(12):2863.
103. Ishaque SM, Khosruzzaman SM, Ahmed DS, Sah MP. A randomized placebo-controlled clinical trial of a multi-strain probiotic formulation (Bio-Kult®) in the management of diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *BMC Gastroenterol*. 2018;18(1):71.
104. Saez-Lara MJ, Gomez-Llorente C, Plaza-Diaz J, Gil A. The role of probiotic lactic acid bacteria and bifidobacteria in the prevention and treatment of inflammatory bowel disease and other related diseases: a systematic review of randomized human clinical trials. *Biomed Res Int*. 2015;2015:505878.
105. O'Mahony L, O'Callaghan L, McCarthy J, Shilling D, Scully P, Sibartie S, Kavanagh E, Kirwan WO, Redmond HP, Collins JK, Shanahan F. Differential cytokine response from dendritic cells to commensal and pathogenic bacteria in different lymphoid compartments in humans. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2006;290(4):G839-45.



Natalia de la Rúa  
Legajo docente: 2019151

