

Guía de actuación y documento de consenso sobre el manejo de preparados con **probióticos y/o prebióticos** en la farmacia comunitaria **SEFAC** y **SEPyP**

COORDINADORES
Guillermo Álvarez Calatayud
Presidente de la Sociedad Española de Probióticos y Prebióticos (SEPyP)
Ana María Mateos Lardiés
Vocal de la Junta Directiva y Coordinadora del Grupo de Nutrición y Digestivo de la Sociedad Española de Farmacia Familiar y Comunitaria (SEFAC)



**Guía de actuación y documento de consenso
sobre el manejo de preparados con
probióticos y/o prebióticos en la farmacia
comunitaria SEFAC-SEPyP**

COORDINADORES

Guillermo Álvarez Calatayud

Presidente de la Sociedad Española de Probióticos y Prebióticos (SEPyP)

Ana María Mateos Lardiés

Vocal de la Junta Directiva y Coordinadora del Grupo de Nutrición y Digestivo de la Sociedad Española de Farmacia Familiar y Comunitaria (SEFAC).

AUTORES

Abelardo Margolles Barro (SEPyP)

Alberto Cepeda Sáez (SEFAC)

Ana María Mateos Lardiés (SEFAC)

Ana Rodríguez Sampedro (SEFAC)

Ascensión Marcos Sánchez (SEPyP)

Juan Evaristo Suárez Fernández (SEPyP)

Guillermo Álvarez Calatayud (SEPyP)

Isabel Ruiz Martínez (SEFAC)

José Francisco Pérez Cano (SEFAC)

Juan Miguel Rodríguez Gómez (SEPyP)

Susana Gregorio Mazo (SEFAC)

Alejandra Cardelle Cobas (SEFAC)

Cristina Fente Sampeyo (SEFAC)

© SEPyP y SEFAC

1ª edición, febrero de 2018

ISBN: 978-84-09-01961-8

El contenido de esta obra está protegido por la Ley, que establece penas de prisión y/o multas, además de las correspondientes indemnizaciones por daños y perjuicios, para quienes reprodujeran, plagiaran, distribuyeren, comunicaren públicamente, en todo o en parte, una obra literaria, artística, científica, o su transformación, interpretación o ejecución artística fijada en cualquier soporte o comunicada a través de cualquier medio, sin la preceptiva autorización escrita de los titulares del Copyright.

Guía de actuación y documento de consenso
sobre el manejo de preparados con
probióticos y/o prebióticos en la farmacia
comunitaria SEFAC-SEPyP

ÍNDICE

1. ¿De qué estamos hablando? Conceptos básicos	11
1.1. Microbiota y microbioma. Generalidades	12
1.2. Probióticos, prebióticos y simbióticos. Generalidades.....	23
2. Manejo práctico de los probióticos en farmacia comunitaria	47
2.1. Conceptos de dispensación e indicación farmacéutica	48
2.2. Normas generales de administración, conservación y eliminación	49
2.3. Indicación farmacéutica en:	50
2.3.1. Diarrea aguda en la infancia	50
2.3.2. Diarrea aguda en adultos	54
2.3.3. Diarrea asociada a antibióticos	57
2.3.4. Cólico del lactante	62
2.3.5. Síndrome del intestino irritable	66
2.3.6. EII (colitis ulcerosa)	69
2.3.7. Terapia coadyuvante para la erradicación de <i>Helicobacter pylori</i>	74
2.3.8. Estreñimiento funcional	78
2.3.9. Malabsorción de la lactosa en adultos	82
2.3.10. Prevención de la diarrea del viajero	86
2.3.11. Vulvovaginitis	89
2.3.12. Mastitis subagudas y subclínicas	93
2.3.13. ITU	96
2.3.14. Dermatitis atópica	100
2.3.15. Prevención de las enfermedades infecciosas	104
2.3.16. Salud bucodental	108
3. Preguntas frecuentes	113
4. Fuentes de información fidedignas	123
5. Bibliografía recomendada	127
6. Documento consenso SEFAC-SEPyP	129

PRÓLOGO SEYP

Cada vez se da mayor importancia a la modulación de la microbiota intestinal mediante el empleo de probióticos, prebióticos y simbióticos para tratar diversas enfermedades, principalmente problemas gastrointestinales, como diferentes tipos de diarreas (de la comunidad, asociadas a los antibióticos, del viajero, intolerancia a la lactosa, etc.), trastornos funcionales (cólico del lactante o síndrome del intestino irritable) o procesos inflamatorios (colitis ulcerosa). Además se usan con éxito en diversas patologías de la mujer (vulvovaginitis y mastitis) y se ha valorado su efecto en las alergias, en la dermatitis atópica y en la prevención de infecciones (desde el recién nacido prematuro hasta el anciano).

Paralelamente a los numerosos proyectos de investigación que han aparecido en los últimos años dedicados a ampliar el conocimiento de la microbiota autóctona, las investigaciones en animales de experimentación y en humanos abren la puerta a futuras aplicaciones con la suplementación de estos organismos y nutrientes. Hay estudios que apoyarían su utilización en problemas nutricionales (obesidad, malnutrición), enfermedades neurológicas y alteraciones del comportamiento (autismo, depresión, ansiedad), en la enfermedad periodontal y la eventual prevención en varios tipos de cáncer. Por último, se está avanzando en las repercusiones que la alteración de la microbiota puede tener en la aparición de enfermedades cardiovasculares, arterioesclerosis, diabetes, hipercolesterolemia, síndrome metabólico, etc.

La Sociedad Española de Probióticos y Prebióticos (SEPyP) es una organización científica dedicada al fomento y difusión del conocimiento científico y la investigación, la aplicación clínica y la divulgación sobre microbiota de las regiones corporales, probióticos y prebióticos y su impacto en la salud. Su principal objetivo es hacer posible un foro de intercambio que permita conocer la investigación actual sobre el tema, constituyendo un espacio de comunicación y discusión científica de carácter multidisciplinar, con cabida a profesionales de ámbitos muy diversos, como clínicos de distintas especialidades e investigadores básicos.

El propósito de la realización de la presente guía, elaborada conjuntamente por las dos sociedades científicas, nació por una parte de la mayor evidencia científica del papel de la microbiota intestinal tanto en la salud como en la enfermedad existente hoy en día y, de otra de la mayor demanda de conocimientos en el empleo de preparados probióticos/prebióticos entre los farmacéuticos comunitarios.

En la elaboración de esta novedosa Guía de Actuación y Documento de Consenso han participado expertos en el tema de ambas asociaciones científicas consiguiendo uno de los objetivos que comparten las dos sociedades: hacer posible la indicación terapéutica de los, cada vez, más numerosos ensayos clínicos contrastados con evidencia científica que en la actualidad se realizan sobre el papel de la microbiota y el empleo de probióticos/prebióticos en diferentes edades y situaciones patológicas.

Para finalizar queremos agradecer a los autores de la guía su esmero en la elaboración de los distintos algoritmos sabiendo, de antemano, la excelente acogida que va a tener entre los farmacéuticos comunitarios y su repercusión en su práctica habitual. Mostrar también nuestro agradecimiento al laboratorio STADA por las facilidades mostradas para la elaboración, edición y posterior distribución de la guía.

Guillermo Álvarez Calatayud
Presidente de la Sociedad Española de Probióticos y Prebióticos

PRÓLOGO SEFAC

La investigación científica en el campo de los probióticos y/o prebióticos está en auge. Medicamentos y complementos alimenticios con probióticos y/o prebióticos en su composición son cada vez más dispensados e indicados en la farmacia comunitaria.

Los probióticos y/o prebióticos han demostrado ser útiles y beneficiosos en el tratamiento de diferentes problemas de salud. El farmacéutico comunitario, como profesional sanitario más accesible a la población, tiene ante sí el reto y la responsabilidad de disponer de toda la formación e información científica actualizada que le permita ofrecer una adecuada atención farmacéutica en esta materia, favoreciendo un uso adecuado de los productos disponibles que sí cuentan con una evidencia y seriedad demostrables. Una guía práctica contribuye positivamente al manejo de estos productos desde la farmacia comunitaria y el hecho de que esta se haya efectuado con la SEPyP le da aún más valor por la importancia de la labor asistencial entre diferentes profesionales de la salud.

Con la elaboración de esta guía se pretende dotar al farmacéutico comunitario de una herramienta de consulta útil y rápida para el abordaje de determinados problemas de salud prevalentes; facilitar algoritmos para dichos problemas de salud que incluyan criterios de derivación al médico, medidas higiénico dietéticas y tratamiento, en su caso; y aportar de una manera clara y visual información para el manejo de preparados con probióticos y/o prebióticos en su composición.

Desde SEFAC estamos convencidos de que esta guía es un paso muy relevante para mejorar el conocimiento y el manejo de estos productos por parte de los profesionales.

Jesús C. Gómez Martínez
Presidente de la Sociedad Española de Farmacia Familiar y Comunitaria

1

**¿De qué
estamos
hablando?
Conceptos
básicos**

1.1 Microbiota y microbioma. Generalidades

1.1.1. MICROBIOTA AUTÓCTONA

La microbiota autóctona está constituida por el conjunto de microorganismos que colonizan establemente la superficie epidérmica y la de las mucosas. La microbiota juega un papel esencial en nuestra vida, hasta el punto de que ésta sería imposible en su ausencia. El número de microorganismos que la componen supera en unas diez veces al de células de nuestro propio organismo y, por ejemplo, la mitad del volumen de nuestras heces está constituido por microorganismos que habitan en nuestro aparato digestivo (**Figura 1**).



Figura 1. Esquema representativo de la elevada proporción de células bacterianas en un individuo. La microbiota intestinal está formada por un número de células 10 veces superior a las del propio individuo. Además, la mitad del peso de una muestra fecal está constituida por bacterias.

El conocimiento de la existencia de una microbiota asociada a nuestro organismo es muy antiguo, pero la percepción de su diversidad y funciones es consecuencia de la introducción de las técnicas genotípicas de identificación, basadas en la determinación de la secuencia del gen que codifica para el ARN de la subunidad pequeña de los

ribosomas procarióticos (16S). Dichas secuencias son específicas para cada especie bacteriana, de manera que esta metodología ha permitido establecer, por ejemplo, que la diversidad del intestino grueso es unas 20 veces mayor que la que se había detectado con los métodos basados en aislamiento y cultivo, usados anteriormente. Además, mediante técnicas de secuenciación masiva, aparece un nuevo concepto, el de **microbioma**, que se define como el acervo génico de todos los organismos que habitan en un ambiente concreto.

Así pues, nuestra visión de la microbiota autóctona y de lo que representa ha cambiado mucho y, sin duda, lo hará mucho más porque aún estamos en los inicios de la aplicación de las tecnologías genómicas a su estudio.

1.1.2. COMPOSICIÓN DE LA MICROBIOTA AUTÓCTONA

La microbiota se distribuye en el organismo a lo largo de la piel y las mucosas que tapizan las cavidades que se comunican con el exterior, estando vedada la colonización del medio interno, donde la presencia de microorganismos despierta, invariablemente, una respuesta inmunitaria destinada a eliminarlos. La microbiota presente en cada localización es característica de la misma y está adaptada a las condiciones que imperan en ella.

1.1.2.1. Microbiota de la piel

La piel está expuesta a los microorganismos ambientales pero, en general, está seca, es ácida, sufre abrasiones continuas y los nutrientes son escasos. Estas condiciones tan inhóspitas se atenúan en las glándulas sudoríparas y sebáceas y en los folículos pilosos, en los que hay más humedad y nutrientes.

Las bacterias constituyen alrededor del 95% de la microbiota de la piel, predominando las pertenecientes a los Filos Actinobacteria (60% del total) y Firmicutes (25%). Las primeras están representadas por corinebacterias y propionibacterias, mientras que *Staphylococcus epidermidis* sería el representante casi exclusivo de las segundas. También aparecen hongos, principalmente del género *Malassezia* y ácaros (arácnidos microscópicos) que viven en los folículos pilosos (**Tabla 1**).

La densidad y composición de la microbiota de la piel no es uniforme, existiendo claras diferencias entre las zonas más secas como los antebrazos, donde hay pocos microorganismos, las zonas húmedas como los pliegues, en las que son abundantes y las regiones sebáceas donde predominan los microorganismos que degradan los lípidos presentes en el "sebum" y liberan ácidos grasos, contribuyendo decisivamente al pH ácido de la piel y a su protección frente al establecimiento de organismos patógenos.

DOMINIO	REINO	FILO	CLASE	EJEMPLO
Archaea	Archaea	A.II. Euryarcheota	Methanobacteria	Metanógenos intestinales
Bacteria	Bacteria	B.XII. Proteobacteria	Gammaproteobacteria	<i>Escherichia</i> (intestino grueso)
			Epsilonproteobacteria	<i>Helicobacter</i> (estómago)
		B.XIII. Firmicutes	Clostridia	<i>Lachnospira</i> , <i>Faecalibacterium</i> , <i>Roseburia</i> (intestino grueso)
			Bacilli	<i>Lactobacillus</i> (vagina, intestino delgado), <i>Staphylococcus</i> (piel), <i>Streptococcus</i> (boca)
			Actinobacteria	<i>Bifidobacterium</i> (intestino grueso), <i>Propionibacterium</i> (piel, intestino grueso), <i>Corynebacterium</i> (piel), <i>Gardnerella</i> (vagina)
B. XX. Bacteroidetes	Bacteroidetes	<i>Bacteroides</i> , <i>Prevotella</i> (intestino grueso)		
Eukaryota	Protista	Protozoa	Rhizopoda	Amebas comensales (boca, intestino)
			Mastigophora	<i>Giardia</i> (duodeno)
	Fungi	Ascomycota	Saccharomycetes	<i>Candida</i> (vagina, boca, intestino grueso)
		Basidiomycota	Exobasidiomycetes	<i>Malassezia</i> (piel)
	Animalia	Arthropoda	Arachnida	<i>Demodex</i> (ácaros de la piel)

Tabla 1. La diversidad taxonómica de los microorganismos que conforman la microbiota autóctona.

1.1.2.2. Microbiota del aparato digestivo

El aparato digestivo presenta multitud de conductos y cavidades, en cada uno de los cuales encontramos una microbiota característica (**Figura 2**).

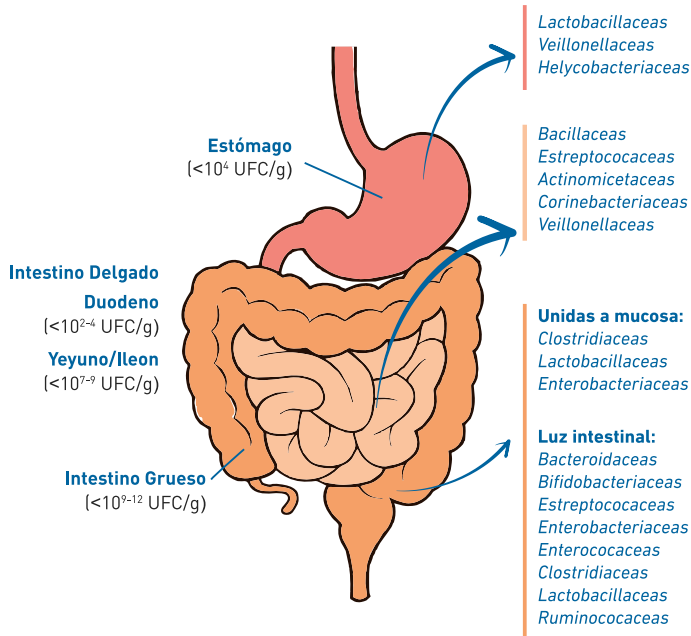


Figura 2. Esquema del aparato digestivo, con indicación de las concentraciones de microorganismos presentes en cada parte del mismo (izquierda) y de las principales familias presentes (derecha). UFC: unidades formadoras de colonias o células viables.

Boca: En ella se encuentran multitud de bacterias, protozoos y levaduras. El papel mutualista de muchas de ellas es discutible; así, los estreptococos y algunas otras bacterias causan caries y otros problemas dentales, debido a que producen ácido que ataca el esmalte de los dientes.

Esófago: No existe colonización permanente; el esófago es un conducto virtual (está colapsado por la musculatura que lo rodea para evitar regurgitaciones) por lo que la comida se abre paso a su través y arrastra a los posibles microorganismos que pudieran intentar establecerse en él.

Estómago: Fundamentalmente lactobacilos. La acidez estomacal es una barrera casi infranqueable para los microorganismos que ingerimos con la comida y la bebida, protegiendo así al intestino frente a las infecciones. La concentración de lactobacilos es tan baja que no se sabe si ejercen algún efecto mutualista significativo. Por otra parte, aproximadamente el 40% de la población alberga *Helicobacter pylori*, que se asocia a la producción de gastritis, úlceras pépticas e incluso algunos tipos de cáncer gástrico.

Intestino delgado: En duodeno la microbiota es escasa, aún permanece parte de la acidez estomacal y en él desembocan los conductos biliar y pancreático. La bilis es tóxica para muchas bacterias y el fluido pancreático contiene una serie de enzimas que podrían, literalmente, digerir a las bacterias que se establecieran allí. En yeyuno se va incrementando la concentración bacteriana, que está formada principalmente por lactobacilos. En íleon la concentración y diversidad de los microorganismos residentes aumenta rápidamente y va reflejando paulatinamente la que se encontrará en el intestino grueso.

Intestino grueso: La densidad microbiana es enorme; está dominada por bacterias, pero también hay arqueas, hongos (levaduras) y protozoos (**Tabla 1**). Además de una enorme densidad, existe una gran diversidad; se calcula que hay más de 500 especies ocupando ese hábitat, de manera que, en su conjunto, dan lugar a un ecosistema extraordinariamente maduro y, por tanto, resistente a la inducción de cambios desde el exterior; es lo que se denomina la **homeostasis intestinal**. Dentro de los grupos bacterianos que habitan en el intestino grueso, los más abundantes son los Firmicutes (*Faecalibacterium*, *Roseburia*, etc.) y los Bacteroidetes (*Bacteroides* y *Prevotella*) que constituyen aproximadamente el 35% del total en cada caso, seguidos por las Actinobacterias (*Bifidobacterium*), que serían algo menos del 10% (**Figura 2**). La inmensa mayoría de estas bacterias son anaerobias estrictas; es decir, obtienen la energía que necesitan a través de la fermentación o de la respiración anaerobia, siendo extremadamente susceptibles al oxígeno.

1.1.2.3. Microbiota del aparato genitourinario y de la glándula mamaria

En los varones la microbiota es escasa debido a que la orina lava la uretra periódicamente y a que el orificio de salida está muy separado del ano, que es la principal fuente de contaminación del aparato excretor en las mujeres. En éstas, a diferencia que en los hombres, los conductos que comunican el aparato excretor y el genital con el exterior están separados, lo que permitirá el establecimiento de una microbiota estable en la vagina. Ahora bien, los cambios hormonales que se experimentan a lo largo de la vida condicionan las características del ambiente vaginal y determinan la microbiota que colonizará dicha cavidad. De hecho, tan solo durante el periodo fértil, comprendido entre la menarquia y la menopausia, la vagina va a albergar una microbiota distintiva, compuesta mayoritariamente por lactobacilos, aunque hay un pequeño porcentaje que presenta una microbiota variada. Las especies predominantes son *L. crispatus*, *L. jensenii*, *L. gasseri* y/o *L. iners*, que son relativamente específicas de ese hábitat.

La **glándula mamaria** también presenta una microbiota peculiar que procede de la contaminación de los conductos galactóforos por microorganismos de la piel y del intestino, habiéndose descubierto una ruta interna de colonización denominada la vía enteromamaria, por la que determinados leucocitos captan microorganismos intestinales y los transportan hasta las mamas, donde se establecen y pasan a la leche. Las bacterias predominantes en la leche materna son *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Enterococcus*, *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*.

1.1.3. COLONIZACIÓN Y DESARROLLO DE LA MICROBIOTA

La microbiota de los neonatos está directamente relacionada con la de la madre y con el tipo de parto (vaginal vs cesárea) aunque se han encontrado bacterias tanto en el cordón umbilical como en el meconio, lo que sugiere que es posible que haya una pequeña colonización prenatal.

La colonización del aparato digestivo. El asentamiento inicial en el intestino se ve favorecido por el pH gástrico relativamente elevado y la secreción atenuada de bilis, típicas de los recién nacidos. La evolución de la microbiota está ligada al régimen alimenticio del niño, alcanzándose las proporciones y riqueza de especies de la edad adulta hacia los 3-4 años (**Figura 3**). Así, el niño durante los primeros meses solo tomará leche, que promoverá el establecimiento de lactobacilos y bifidobacterias; los primeros, porque metabolizan la lactosa muy eficazmente y las segundas, debido a que en la leche humana se encuentra una serie de oligosacáridos complejos que utilizan muy bien. Dichos oligosacáridos no se encuentran en la leche de otros mamíferos y no los podemos asimilar, por lo que parece que su función sería, precisamente, favorecer el establecimiento de las bifidobacterias en nuestro intestino. A los 5-6 meses de edad se inicia la toma de papillas de frutas, lo que supone el aporte de polisacáridos como la pectina, que promoverá la colonización por bacterias de la división Firmicutes. Los polisacáridos complejos de los purés de verduras facilitan la llegada de los Bacteroidetes, mientras que la adición paulatina de carne, yema de huevo y pescado a los purés provocaría la colonización por *Escherichia coli* y otras proteobacterias. De esta manera en el momento del cambio a una dieta adulta ya estarían en el intestino todos los actores que darán lugar a la **homeostasis intestinal**, por la que cada microorganismo de la microbiota autóctona ejerce una función complementaria a la de todos los demás.

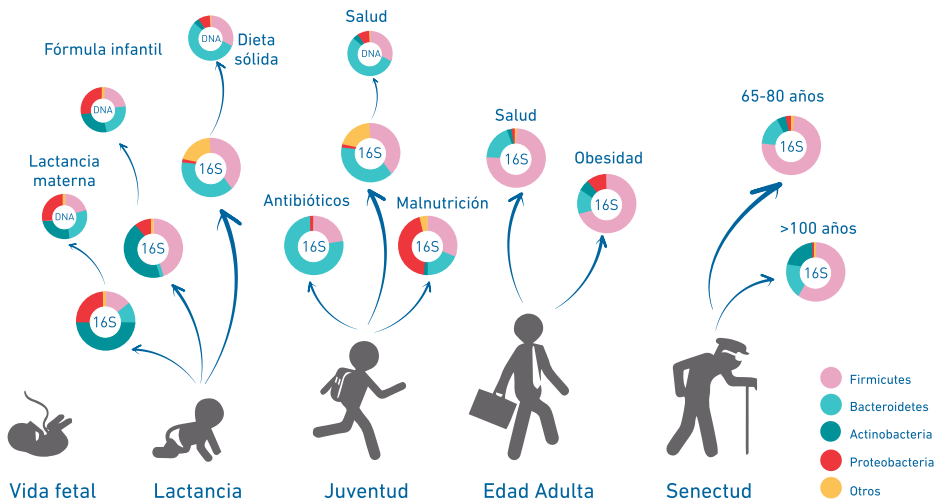


Figura 3. Representación esquemática de la variación de la composición microbiana a lo largo de la vida -determinada por técnicas moleculares-. Modificado de Ottman y col., 2012.

La colonización estable del **aparato genitorurinario** se limita al periodo fértil de la vida y, en algunos casos, a la postmenopausia. Con la pubertad se inicia la producción de estrógenos, que va a generar un aumento del espesor del epitelio vaginal y la secreción de un exudado rico en nutrientes, que favorece la colonización por los lactobacilos, los cuales, como ya se ha indicado, dominarán dicho hábitat. Este predominio aumenta aún más durante el embarazo, como mecanismo para evitar el acceso de patógenos al feto por vía vaginal y para proteger a la madre de la infección por microorganismos causantes de fiebres puerperales.

1.1.4. FUNCIONES DE LA MICROBIOTA AUTÓCTONA: MECANISMOS DE ACCIÓN

Las actividades beneficiosas de la microbiota autóctona se clasifican como funciones metabólicas y protectoras.

1.1.4.1. Funciones metabólicas

La microbiota genera **nutrientes esenciales** como las vitaminas y algunos aminoácidos, disminuyendo así la cantidad que es necesario ingerir.

También promueve el **aprovechamiento de nutrientes no digeribles**. De los múltiples glúcidos complejos que se incluyen en nuestra dieta, solamente tres, la sacarosa, la lactosa (no siempre) y el almidón, son digeribles por nuestras propias enzimas. El resto, como la celulosa y las pectinas, llegan al intestino grueso casi intactos. Allí son degradados por la microbiota autóctona que genera H_2 , CO_2 y ácidos grasos de cadena corta (AGCC). Estos últimos son la principal fuente de energía de los enterocitos e incrementan la presión osmótica luminal, induciendo la secreción de agua. Ésta, junto con los gases generados, aumenta el volumen de las heces, estimulando el peristaltismo intestinal. Se postula que la microbiota colónica contribuye con más de 500 kcal diarias a nuestro metabolismo, siendo esencial su actividad en los países subdesarrollados, en los que la dieta suele ser muy rica en glúcidos complejos.

1.1.4.2. Funciones protectoras

La microbiota impide el establecimiento de patógenos tanto directamente (**barrera microbiológica**) como contribuyendo a la diferenciación y estimulación de los sistemas inmunitarios de defensa (**Figura 4**).

La **barrera microbiológica** impide el asentamiento de microorganismos foráneos, potencialmente patógenos, sobre nuestras mucosas. Existen dos mecanismos principales implicados en el antagonismo microbiano: a) la interferencia con la colonización, mediante la que los receptores para los patógenos de las mucosas están ocupados por la microbiota, que es esencial en el intestino y b) la producción de compuestos antimicrobianos como las bacteriocinas, el ácido láctico y el H_2O_2 que generan los lactobacilos vaginales. Por todo esto, se considera que la microbiota es uno de los mecanismos de defensa innata del organismo.

La segunda línea protectora de la microbiota se basa en su interacción directa con las células epiteliales de las mucosas, promoviendo su desarrollo y funcionalidad, por lo que se puede considerar que fortalece la **función epitelial de barrera**. Concretamente, las bacterias de la microbiota modulan la función de los enterocitos a través de los AGCC que secretan, así como a través de su interacción con receptores específicos.

Además de estas funciones directas, los componentes de la microbiota presentan una acción inmunomoduladora; es decir, contribuyen al desarrollo, maduración y mantenimiento del sistema inmunitario mucosal (tercera línea de defensa), e incluso al del sistema inmunitario sistémico. Esta función se puede considerar bajo dos puntos de vista. Por una parte, la microbiota promueve el desarrollo del sistema inmunitario en la infancia, y por otra, interviene en la regulación de la homeostasis inmunológica propia del intestino adulto. Por tanto, el contacto continuo entre la microbiota intestinal y el sistema inmunitario es una especie de entrenamiento que lo mantiene en buena forma para poder repeler con eficacia a los agentes infecciosos.

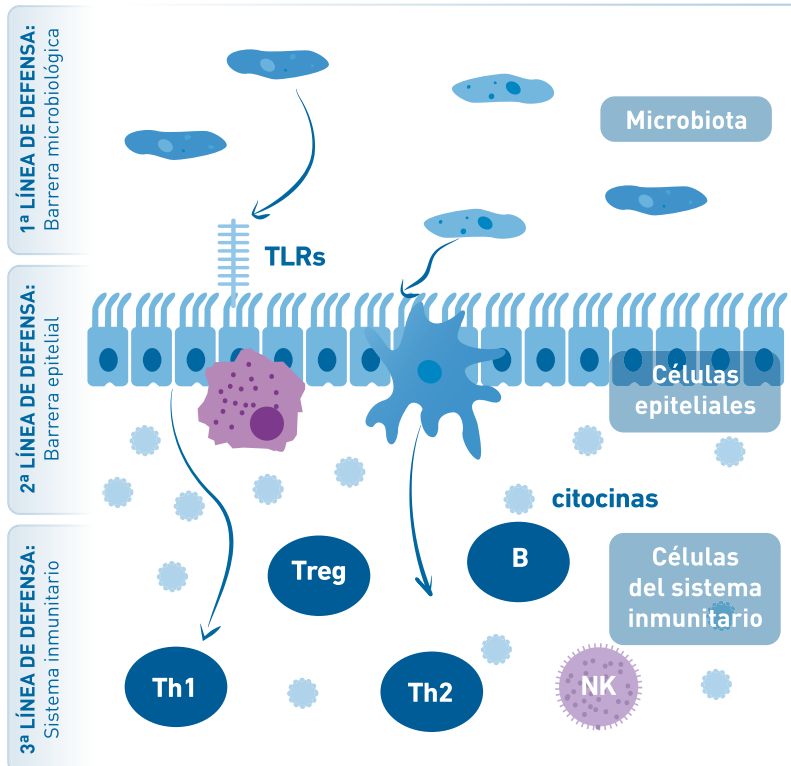


Figura 4. Representación esquemática de las tres barreras intestinales de defensa presentes en las mucosas. Las flechas indican la interacción directa entre bacterias (primera línea de defensa) con las células epiteliales (segunda línea de defensa) e incluso con células dendríticas, pertenecientes al sistema inmunitario (tercera línea de defensa). TLRs: Toll like receptors, Treg: Linfocitos T reguladores, Th1: Linfocitos T colaboradores de tipo 1, Th2: Linfocitos T colaboradores de tipo 2, NK: células Natural Killer o asesinas naturales, B: Linfocitos B.

1.1.5. FACTORES QUE ALTERAN LA MICROBIOTA: DISBIOSIS

Se entiende por “disbiosis” la situación de un ecosistema microbiano en el cual los microorganismos predominantes no son los que se encuentran habitualmente en él. Como consecuencia, los efectos beneficiosos asociados a la microbiota autóctona se ven atenuados, pudiendo llegar a la alteración de la fisiología de la mucosa e incluso a la aparición de patología. Dichas alteraciones no se limitan a procesos infecciosos, sino que también se las ha relacionado con diversos procesos autoinmunitarios e inflamatorios como las alergias, la obesidad o la enfermedad inflamatoria intestinal, aunque, por el momento, no está claro si la disbiosis es el origen o la consecuencia de los cuadros observados.

1.1.5.1. Factores moduladores del desarrollo y de la composición bacteriana

El desarrollo y composición de la microbiota puede verse influido por diversos factores, ya desde las primeras etapas de la vida. Una “alteración” en los escenarios o entornos de la microbiota temprana puede inducir cambios significativos de los parámetros asociados a la homeostasis intestinal y, en consecuencia, provocar respuestas inmunitarias inadecuadas o que contribuyan a alteraciones crónicas.

En este sentido, se han establecido cinco tipos de exposiciones que determinan la influencia sobre la composición microbiana del neonato: tipo de parto, lactancia materna, uso de antibióticos, uso de pre-, pro- o sim-bióticos, así como situaciones de estrés perinatal (**Tabla 2**).

EXPOSICIÓN PERINATAL	EFECTO SOBRE LA MICROBIOTA
Parto por cesárea	<ul style="list-style-type: none"> • Previene la exposición a microbiota materna • Composición diferencial: ↓Bifidobacterias y Bacteroides, ↑Clostridium • Las diferencias persisten durante años
Lactancia materna	<ul style="list-style-type: none"> • Confiere microbiota saludable mediante transferencia de bacterias o sustancias prebióticas • Enriquece la composición microbiana: ↑Bifidobacterias, ↓Clostridium
Uso de antibióticos	<ul style="list-style-type: none"> • Suprime bacterias comensales que permiten el sobrecrecimiento de <i>Clostridium difficile</i> • Debe evitarse también la exposición indirecta • Las diferencias persisten durante años
Uso de probióticos o prebióticos	<ul style="list-style-type: none"> • Su uso (directa o indirectamente) influye de forma beneficiosa en la composición microbiana intestinal
Estrés perinatal	<ul style="list-style-type: none"> • Causa cambios transitorios y duraderos en la microbiota intestinal (en estudios preclínicos)

Tabla 2. Resumen de las principales exposiciones que pueden influir en la modificación temprana de la microbiota intestinal. Adaptado de Azad y col. (2012).

1.1.5.2. Disbiosis del sistema gastrointestinal

La disbiosis del sistema gastrointestinal mejor conocida es aquella que se da en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EII). Los pacientes con EII muestran una reducción del número y la complejidad bacteriana, originado por la pérdida de ciertas especies beneficiosas como *F. prausnitzii*, que presenta cierta actividad antiinflamatoria. Esto puede ser aprovechado por bacterias que son escasas en la mucosa intestinal, como *Bacteroides fragilis*, para proliferar y, potencialmente, generar patología. Otras bacterias que se incrementan son las que pueden inducir la inflamación del entorno por su actividad destructora de la barrera de moco (mucolítica) como pueden ser *Ruminococcus gnavus* y *R. torques* o de elevada adhesión al epitelio, como *Escherichia coli*.

Por otra parte, la disbiosis de la microbiota intestinal, debido a la interacción existente entre microbiota y sistema inmunitario, puede influir indirectamente en la respuesta inmunitaria del individuo. De hecho, en los últimos años están apareciendo numerosos estudios que la relacionan con la diabetes de tipo 1, la celiaquía y la artritis reumatoide, entre otros procesos patológicos. Por otra parte, otras situaciones como el cáncer colorrectal, la obesidad y la inmunosenescencia también están asociadas a alteraciones de la microbiota intestinal. Finalmente, en edades avanzadas, la disbiosis que se presenta (**Figura 3**) está asociada a una clara disminución de la diversidad microbiana.

1.1.5.3. Disbiosis del aparato genitourinario

La disminución de la concentración de lactobacilos vaginales da lugar a tres tipos de afecciones: la vaginosis bacteriana, provocada por *Gardnerella vaginalis*, *Mycoplasma hominis*, *Prevotella spp* y/o *Mobiluncus spp*; la candidiasis, producida por *Candida albicans* y las infecciones del tracto urinario inferior, generadas sobre todo por enterobacterias de origen intestinal, especialmente *E. coli*.

El hábitat vaginal sufre cambios periódicos provocados por la descarga menstrual y el semen, los cuales elevan el pH ácido habitual hasta valores próximos a la neutralidad, lo que provoca la inhibición del crecimiento de los lactobacilos y facilita la colonización de la mucosa por los patógenos. Complementariamente, los dispositivos intrauterinos y los espermicidas inhiben el desarrollo microbiano a nivel local, favoreciendo la aparición subsiguiente de vaginosis y vaginitis. Estos cuadros predisponen para la adquisición de infecciones de transmisión sexual producidas por *N. gonorrhoeae*, *Chlamydia spp* y VIH y también para las infecciones del tracto urinario inferior (ITU).

En este caso, las bacterias entéricas que las causan usan la vagina como un punto intermedio en su migración hacia la uretra y la vejiga (la frecuencia de ITU es inversamente proporcional a la presencia de una microbiota dominada por lactobacilos en la vagina) lo que explica la predominancia de ITU en mujeres postmenopáusicas .

1.1.5.4 Problemas causados por la microbiota indígena y de ocupación

Los perjuicios achacables a la microbiota de ocupación son fundamentalmente dos:

Infecciones endógenas:

Los microorganismos autóctonos pueden comportarse como patógenos si penetran al medio interno (peritonitis, septicemias) o si se hacen muy abundantes (candidiasis).

Generación de sustancias carcinogénicas:

El metabolismo de los nutrientes y los ácidos biliares por la microbiota indígena conduce, en ocasiones, a la generación de sustancias (nitrosaminas y otras) que pueden transformar a las células intestinales en tumorales.

1.1.6. BIBLIOGRAFÍA

- Azad MB, Kozyrskyj AL Perinatal programming of asthma: the role of gut microbiota. *Clin Dev Immunol.* 2012; ID932072.
- Binns N (2013). Probiotics, prebiotics and the gut microbiota. ILSI Europe Monograph Series. <http://www.sepy.es/es/sabermas>.
- Chen YE, Tsao H. The skin microbiome: current perspectives and future challenges. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2013; 69: 143-155.
- Guía Práctica de la Organización Mundial de Gastroenterología (2011). Probióticos y prebióticos. <http://www.worldgastroenterology.org/probiotics-prebiotics>
- 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; 11:506-514.
- Kaplan JL, Shi HN, Walker WA. The role of microbes in developmental immunologic programming. *Ped Res.* 2011; 69(6):465-471.
- Koenig JE, Spor A, Scalfone N, Fricker AD, Stombaugh J, Knight R et al. Succession of microbial consortia in the developing infant gut microbiome. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* 2011; 108 Suppl 1: 4578-4585.
- Lomax AR, Calder PC. Probiotics, immune function, infection and inflammation: a review of the evidence. *Br J Nutr.* 2009; 101(5):633-58.
- Lomax AR, Calder PC. Probiotics, immune function, infection and inflammation: a review of the evidence from studies conducted in humans. *Curr Pharm Des.* 2009; 15(13):1428-1518.
- Martín R, Nauta AJ, Amor B, Knippels LMJ, Knol J, Garssen J. Early life: gut microbiota and immune development in infancy. *Benef Microb.* 2010; 1(4): 367-382.
- Martínez-Cuesta MC, Peláez C, Requena T (2012). Probióticos en la salud humana. <http://www.sepy.es/es/sabermas>
- McLean MH, Dieguez D Jr, Miller LM, Young HA. Does the microbiota play a role in the pathogenesis of autoimmune diseases? *Gut.* 2015; 64(2):332-41.

- Ottman N, Smidt H, de Vos WM, Belzer C. The function of our microbiota: who is out there and what do they do? *Front Cell Infect Microbiol.* 2012; 2:104.
- Pérez-Cano, FJ (2010) *Nodrint les nostres defenses.* Ed.Omnis Cellula/Publicacions UB. Barcelona
- Peterson CT, Sharma V, Elmén L, Peterson SN. Immune homeostasis, dysbiosis and therapeutic modulation of the gut microbiota. *Clin Exp Immunol.* 2015; 179(3):363-77.
- Sommer F, Bäckhed F. The gut microbiota--masters of host development and physiology. *Nat. Rev. Microbiol.* 2013; 11: 227-238.
- Srinivasan S, Liu C, Mitchell CM, Fiedler TL, Thomas KK, Agnew KJ et al.. Temporal variability of human vaginal bacteria and relationship with bacterial vaginosis. *PLoS One.* 2010; 5: e10197.
- Suárez JE, Beltrán DA, Daza M, González SP, Guerra JA, Jurado AR, Ojeda D, Rodríguez JM (2012). La microbiota vaginal: composición y efectos beneficiosos. Consenso sobre usos de los probióticos en Ginecología. <http://www.sepp.es/es/sabermas>

1.2 Generalidades sobre probióticos, prebióticos y simbióticos

1.2.1. CONCEPTOS: ALIMENTO FUNCIONAL, PROBIÓTICO, PREBIÓTICO Y SIMBIÓTICO

Un alimento funcional es aquel para el que se ha demostrado científicamente efectos beneficiosos para la salud sobre una o más funciones del organismo, más allá de sus propiedades nutricionales habituales, de modo tal que mejore el estado general de la salud o reduzca el riesgo de alguna enfermedad (Contor, 2001).

Los probióticos son *"microorganismos vivos que, cuando se administran en cantidades adecuadas, confieren un beneficio a la salud del hospedador"* (FAO/OMS, 2001). Desde entonces, esta definición ha sido la más ampliamente aceptada en todo el mundo.

Los prebióticos son *"ingredientes que producen una estimulación selectiva del crecimiento y/o actividad(es) de uno o de un limitado número de géneros/especies de microorganismos en la microbiota intestinal confiriendo beneficios para la salud del hospedador"* (Roberfroid et al., 2010). Finalmente, un simbiótico es un producto que combina al menos un probiótico y un prebiótico un simbiótico es un producto que combina uno o más organismos probióticos con uno o varios compuestos prebióticos. Un producto solo puede ser denominado simbiótico si ha demostrado inducir un efecto beneficioso superior al de la suma de los generados, separadamente, por sus integrantes.

1.2.2. HISTORIA DE LOS PROBIÓTICOS

Sobre la base de los estudios de Pasteur, durante el último cuarto del siglo XIX se empezaron a descubrir los agentes causales de diversas enfermedades infecciosas. En esa época, las continuas revelaciones sobre el papel de las bacterias en las enfermedades estaban empezando a alarmar a la población.

No obstante, nuestro Nobel Ramón y Cajal lanzó un mensaje tan visionario como tranquilizador: "*Nada parece más trascendental en bacteriología que el conocimiento de las bacterias infecciosas, y nada más secundario que el de los microbios inofensivos; y, no obstante, si estos desapareciesen, bien pronto el planeta se tornaría inhabitable para el hombre*" (Ramón y Cajal, 1899).



Figura 1 Metchnikoff, considerado como el fundador del campo de los probióticos.

A principios del siglo XX se empezó a pensar, ya abiertamente, que existían algunas bacterias que ejercían ciertos efectos beneficiosos para la salud de los hospedadores (Moro, 1900). En una conferencia pronunciada el 3 de octubre de 1901, Elie Metchnikoff, a la sazón director del Instituto Pasteur, afirmaba que "*tan pronto como nace, el hombre se convierte en el hábitat de una rica microflora. (...) Durante mucho tiempo hemos pensado que en individuos sanos todos estos microorganismos eran inofensivos y algunas veces incluso útiles.*" (Metchnikoff, 1905) **(Figura 1)**.

Posteriormente, el mismo investigador publicó un libro que ejerció una gran influencia en la comunidad científica: *The Prolongation of Life* (Metchnikoff, 1907). En él, Metchnikoff

postulaba que las bacterias que intervenían en la fermentación del yogur contribuían al mantenimiento de la salud y eran una de las causas de la longevidad de los campesinos búlgaros. Un año antes, Cohendy (1906) había administrado leche fermentada con el entonces denominado "*lactobacilo búlgaro*" a pacientes con alteraciones intestinales, observando una notable mejoría. Paralelamente, Tissier (1906) había descubierto la existencia de bifidobacterias en el tracto intestinal de lactantes alimentados exclusivamente con leche materna, demostrando los beneficios clínicos derivados de su administración a niños con infecciones intestinales.

En ese clima, Isaac Carasso estableció la compañía Danone en Barcelona en 1919. Carasso siempre mostró predilección por los círculos médicos, en un momento en el que la profesión médica estaba vivamente interesada por los efectos terapéuticos del yogur y el kéfir. Este hecho contribuyó decisivamente al prestigio de un producto que durante varias décadas sólo se podía adquirir en farmacias bajo prescripción facultativa (**Figura 2**).

En la primera mitad de los años 20, Cheplin y Rettger (1922) describieron los efectos beneficiosos de otra bacteria, *Lactobacillus acidophilus*, y sus trabajos estimularon el interés por este tipo de microorganismos en Estados Unidos. A principio de los años 30, el japonés Shirota desarrolló un producto que contenía la cepa *Lactobacillus casei Shirota* (posteriormente reclasificada como *Lb. casei* Shirota) y que constituyó la base para el establecimiento de la compañía Yakult.



Figura 2 Isaac Carasso, rodeado de médicos, en la primera planta de Danone en Barcelona, primer establecimiento del mundo en producción comercial de yogur y kéfir.

El interés por las bacterias beneficiosas para la salud declinó abruptamente tras el descubrimiento y auge de los antibióticos. No obstante, la aparición de bacterias resistentes a estos medicamentos, junto con sus efectos adversos, hicieron que, algunos años más tarde, renaciera el interés por los probióticos. Gordon et al. (1957) indicaron, por primera vez, que la selección de lactobacilos con fines terapéuticos debería estar regida por ciertos criterios más o menos definidos.

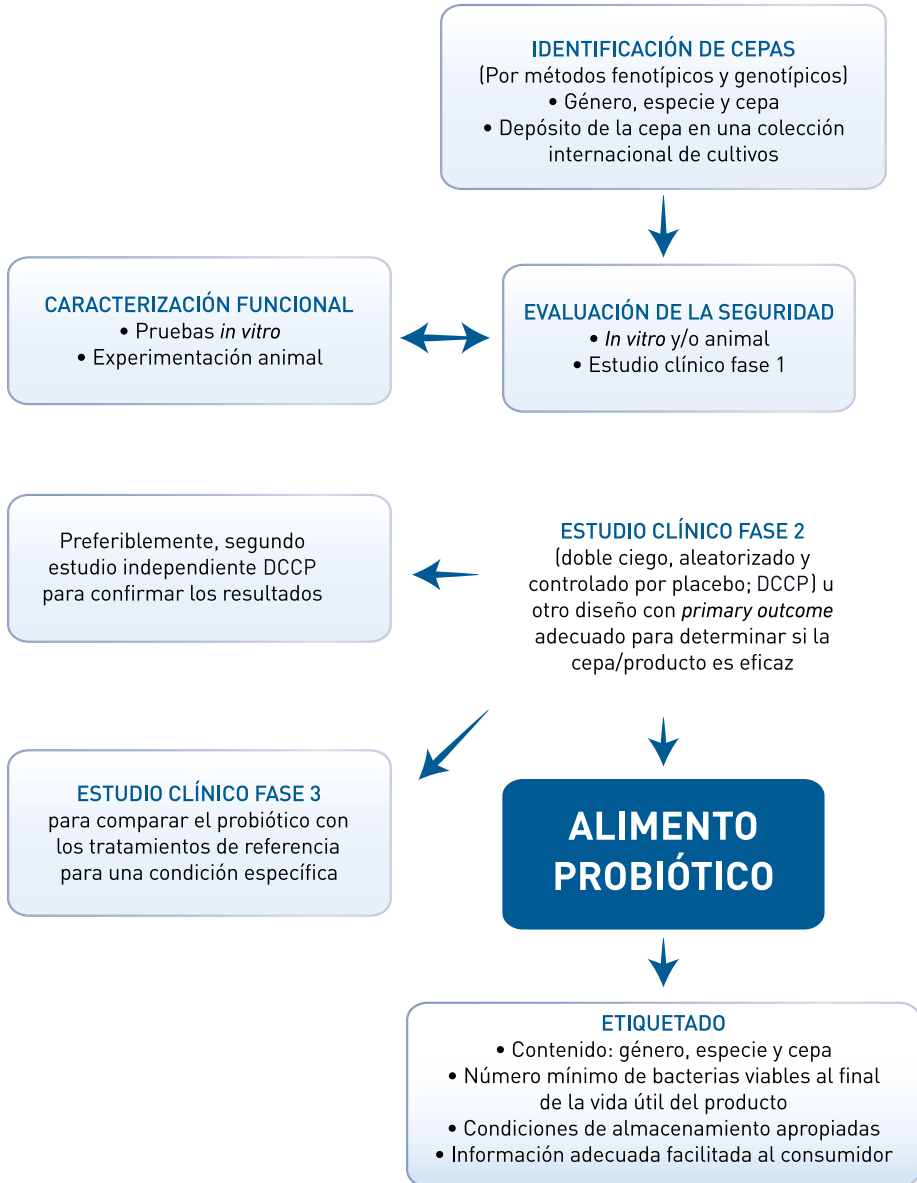


Figura 3 Criterios para la evaluación de probióticos propuestos por la FAO/OMS (2002). DCCP: doble ciego controlado por placebo.

Desde entonces, se han comercializado numerosos productos con bacterias teóricamente probióticas y, paralelamente, la lista de sus “posibles” efectos beneficiosos ha ido creciendo exponencialmente, sin reparar en que a menudo los efectos dependen de diversos factores, como la cepa, dosis, vía de administración, forma de conservación, etc. Estas circunstancias han conducido, a menudo, al desarrollo de productos que no contienen las cepas más idóneas y que, por lo tanto, no resultan eficaces para los fines que persiguen. El resultado final ha sido el cuestionamiento de la base científica de la acción probiótica y el resurgimiento del escepticismo médico en torno a este concepto. En estas circunstancias, en 2001 y 2002, dos comisiones de expertos internacionales convocados por la FAO y la OMS reconocieron la necesidad de establecer directrices para la evaluación de la eficacia y seguridad de los probióticos y proporcionaron criterios objetivos para su selección (FAO/OMS, 2001; 2002). Desde entonces, el número de ensayos clínicos correctamente diseñados ha aumentado notablemente, a pesar de que se siguen comercializando productos sin ningún aval científico (**Figura 3**).

1.2.3. IDENTIFICACIÓN DE LOS MICROORGANISMOS PROBIÓTICOS

La identificación de un aislado a nivel de especie y cepa es un requisito esencial para cualquier bacteria que se pretenda comercializar. La asignación de un aislado a una especie u otra no es banal ya que la evaluación del riesgo ante la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA, European Food Safety Authority) es mucho más sencilla para aquellas que, sobre la base de una historia de uso seguro, gozan de presunción cualificada de seguridad (QPS; del inglés, *Qualified Presumption of Safety*) (EFSA, 2013). La lista QPS se revisa periódicamente, incorporando nuevas unidades taxonómicas si los datos disponibles así lo avalan. En consecuencia, es probable que en el futuro se incluyan géneros y especies (*Roseburia spp.*, *Faecalibacterium prausnitzii*...) que no se han empleado hasta la fecha como probióticos pero a las que los estudios sobre el microbioma humano están vinculando con claros efectos beneficiosos para la salud (Hill et al., 2014).

Como cualquier otra disciplina, la taxonomía de bacterias y levaduras está en constante evolución y debe realizarse la determinación de especie (y, eventualmente, reevaluarse) con la metodología más válida en cada momento. Las pruebas fenotípicas se fueron reemplazando, a partir de la última década del siglo pasado, por diversas técnicas moleculares, basadas en la detección de huellas genéticas (fingerprinting) o en la secuenciación de diversos genes (16S rRNA, *pheS*, *rpoA*, *atpD*, *tuf*, *groEL*, *recA*...) o regiones intergénicas (ITS). En cualquier caso, es inaceptable prolongar el uso de nomenclatura obsoleta o confusa en las etiquetas de los productos, a pesar de que existen ejemplos en este sentido en el mercado probiótico actual (*Lactobacillus biphidus* en vez de *Bifidobacterium bifidum*; *Lactobacillus sporogenes* en lugar de *Bacillus coagulans*).

La identificación de un aislado a nivel de cepa es igualmente relevante porque posibilita su trazabilidad en pruebas de laboratorio, ensayos clínicos, estudios epidemiológicos (incluyendo su posible implicación en efectos adversos) y durante todo el proceso de producción y comercialización. También es deseable si existen efectos beneficiosos específicamente

asociados a esa cepa. La secuencia del genoma completo (incluyendo dichos elementos extracromosómicos) es la mejor información posible para la identificación de una especie/cepa (**Figura 4**). El abaratamiento de los costes de secuenciación hace que sea económicamente accesible para las empresas y en el futuro se convertirá, con toda seguridad, en un requisito para cualquier cepa que se quiera comercializar.

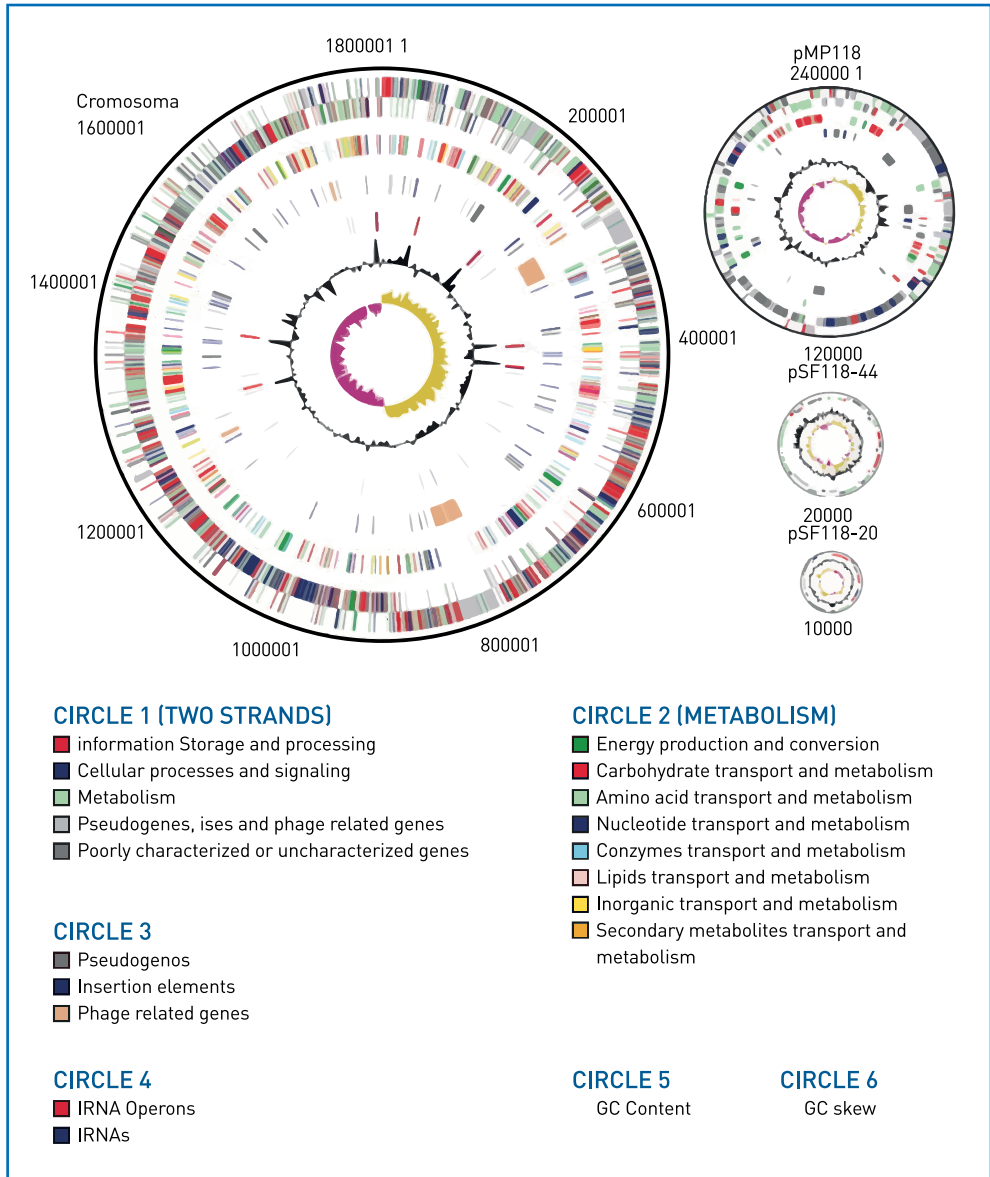


Figura 4. Atlas genómico de *L. salivarius* UCC118 (Claesson et al., 2006).
El genoma completo de una cepa es la mejor manera para diferenciarla de otras cepas de la misma especie.

1.2.4. SEGURIDAD DE LA CEPA

1.2.4.1. Consideraciones generales

Los microorganismos utilizados como probióticos incluyen a la levadura *Saccharomyces cerevisiae* y, especialmente, a bacterias de los géneros *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*, aunque algunas formulaciones pueden incluir algunas cepas de *Streptococcus*, *Enterococcus*, *Pediococcus*, *Propionibacterium*, *Bacillus* y *Escherichia*. El uso preferencial de lactobacilos y bifidobacterias se debe, por una parte, a que muchas especies gozan de del estatus QPS de la EFSA; por otra, a que son los organismos que más se han empleado en las pruebas de aptitud probiótica y, en consecuencia, sus propiedades beneficiosas están más contrastadas.

Ahora bien, los organismos probióticos se emplean en un abanico muy amplio de situaciones, que incluye individuos sanos, personas sanas pero en una situación especial (bebés, mujeres embarazadas o lactantes, ancianos...) y otras con patologías de distintos tipos y severidades. En consecuencia, la evaluación de la seguridad debe tener en cuenta, entre otros factores, el microorganismo en cuestión, la forma de administración, el nivel de exposición, el estado de salud del hospedador y las funciones fisiológicas que pueden desempeñar en el mismo (Sanders et al., 2010).

Los casos en los que se ha podido establecer una relación entre el consumo de un probiótico y un efecto adverso son extremadamente escasos. El hecho de que no se hayan observado efectos secundarios (y sí beneficiosos) en la inmensa mayoría de los ensayos clínicos en los que se han administrado probióticos a hospedadores inmunocomprometidos, incluyendo personas positivas al virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), niños prematuros de peso muy bajo o extremadamente bajo al nacer y ancianos enfermos (Snydman, 2008; Trois et al., 2008; AlFaleh y Anabrees, 2013), confirma la escasa patogenicidad de los probióticos, incluso en situaciones favorables para infecciones por microorganismos oportunistas.

En teoría, los probióticos podrían producir cinco tipos de efectos adversos: 1) inefectividad o patogenicidad; 2) producción de metabolitos no deseables; 3) posibilidad de transmisión de genes que confieran resistencia a antibióticos; 4) excesiva inmuoestimulación o inmuodepresión en individuos sensibilizados; y 5) efectos negativos asociados a los excipientes.

1.2.4.2. Patogenicidad

Hasta la fecha, no se ha hallado ningún gen inequívocamente relacionado con patogenicidad en los géneros *Lactobacillus* o *Bifidobacterium*, incluyendo los aislados asociados con sepsis u otros efectos adversos (Vesterlund et al., 2007). En contraste con lactobacilos y bifidobacterias, los enterococos pueden presentar numerosos factores de virulencia (hemolisina, gelatinasa, DNasa...) por lo que no se han podido incluir en el listado QPS. A algunas especies del género *Bacillus* se les ha otorgado la consideración QPS (*B. coagulans*, *B. pumilus*, *B. subtilis*), aunque su utilización viene condicionada por la demostración de que la cepa no presenta actividad toxigenica.

1.2.4.3. Producción de metabolitos indeseables

En la literatura antigua se postulaba que el isómero D(-) del ácido láctico podría provocar acidosis en la población infantil. Sin embargo, muchas de las especies autóctonas del tracto gastrointestinal humano, como *Lactobacillus reuteri*, lo generan. También es el isómero más abundante en el yogur debido a la actividad de *Lactobacillus delbrueckii* subsp. *bulgaricus*. De hecho, los ensayos clínicos en los que se han administrado cepas probióticas productoras de D-lactato a niños a término y prematuros han revelado que no se produce ningún signo de acidosis, incluso tras su administración diaria durante los primeros 12 meses de vida (Connolly et al., 2005).

Determinados microorganismos (especialmente enterococos) pueden dar lugar a concentraciones muy altas de algunas aminos biógenas (AB) (histamina, tiramina...) las cuales pueden inducir trastornos digestivos, circulatorios y respiratorios, especialmente en personas con niveles bajos de monoamino oxidasa o/y diamino oxidasa. Por este motivo, la incapacidad de sintetizar AB debe estar incluida en los criterios de selección de aquellos probióticos que se vayan a vehicular a través de alimentos donde se puedan dar las condiciones para su formación.



Figura 5. Criterio de aceptabilidad de una cepa probiótica en función de su resistencia o sensibilidad a los antibióticos.

1.2.4.4. Resistencia a antibióticos

La resistencia a antibióticos puede ser intrínseca y adquirida. En el primer caso, todas las cepas de una determinada especie son resistentes y la causa es, habitualmente, la falta de la estructura diana o la impermeabilidad al antimicrobiano. Por tanto, la resistencia intrínseca no es transmisible. La resistencia adquirida la presentan determinadas cepas de una especie y es debida, en general, a la adquisición de genes que codifican enzimas que promueven la exportación del antibiótico o la modificación de su estructura diana. Los genes responsables están localizados en elementos transmisibles (plásmidos, transposones e islas de patogenicidad), por lo que las cepas que los poseen no son aptas para su uso como organismos probióticos (**Figura 5**). Por eso es esencial determinar el patrón de susceptibilidad antibiótica de los organismos candidatos (EFSA, 2012). La secuenciación de los genomas también es muy útil para determinar si existen determinantes de resistencia en el acervo génico de un organismo candidato a probiótico (**Figura 6**).



Guidance on the assessment of bacterial antimicrobial susceptibility
Microbiological cutt-off values (mg/L)

	ampicillin	vancomycin	gentamicin	kanamycin	streptomycin	erythromycin	clindamycin	tetracycline	chloramphenicol
<i>Lactobacillus</i> obligate homofermentative ^a	1	2	16	16	16	1	1	4	4
<i>Lactobacillus acidophilus</i> group	1	2	16	64	16	1	1	4	4
<i>Lactobacillus</i> obligate heterofermentative ^b	2	n.r.	16	32	64	1	1	8	4
<i>Lactobacillus reuteri</i>	2	n.r.	8	64	64	1	1	16	4
<i>Lactobacillus</i> facultative heterofermentative ^c	4	n.r.	16	64	64	1	1	8	4
<i>heterofermentative plantarum/pentosus</i>	2	n.r.	16	64	n.r.	1	2	32	8
<i>heterofermentative rhamnosus</i>	4	n.r.	16	64	32	1	1	8	4
<i>heterofermentative casei/paracasei</i>	4	n.r.	32	64	64	1	1	4	4
<i>Bifidobacterium</i>	2	2	64	n.r.	128	1	1	8	4
<i>Pediococcus</i>	4	n.r.	16	64	64	1	1	8	4
<i>Leuconostoc</i>	2	n.r.	16	16	64	1	1	8	4
<i>Lactococcus lactis</i>	2	4	32	64	32	1	1	4	8
<i>Streptococcus thermophilus</i>	2	4	32	64	64	2	2	4	4
<i>Bacillus</i> spp	n.r.	4	4	8	8	4	4	8	8
<i>Propionibacterium</i>	2	4	64	64	64	0,5	0,25	2	2
Other Gram+	1	2	4	16	8	0,5	0,25	2	2

n.r. not required. // ^a including *L. delbrueckii*, *L. helveticus* // ^b including *L. fermentum* // ^c including the homofermentative species *L. salivarius*

Figura 6. Antibióticos y valores de corte que hay que considerar para la selección de cepas probióticas, dependiendo de la especie género, o grupo bacteriano al que pertenezcan (EFSA, 2012).

1.2.4.5. Efectos negativos sobre el sistema inmunitario

La evaluación de la seguridad de los probióticos también debe contemplar su impacto en sujetos inmunológicamente inmaduros o inmunocomprometidos. El que un probiótico ejerza efectos inmunoestimulantes o inmunosupresores, que según las circunstancias pueden ser protectores o nocivos, depende de las interacciones entre las señales microbianas, la base genética del hospedador y las condiciones ambientales. El conocimiento de las relaciones entre la estructura (genotipo, fenotipo) y las funciones de los probióticos en las poblaciones diana limitará el riesgo de inducir efectos inmunológicos adversos en el individuo.

1.2.4.6. Seguridad de los excipientes

La evaluación de seguridad de un probiótico debe tener en cuenta los excipientes empleados en la formulación de los productos finales, ya que se han descrito casos de reacciones alérgicas a los mismos (Lee et al., 2007).

1.2.4.7. Pruebas y modelos para la evaluación de la seguridad

Existen numerosos tipos de ensayos *in silico*, *in vitro*, *ex vivo* e *in vivo* para evaluar la seguridad de los probióticos. En general, todos son útiles para tener más información a la hora de seleccionar las cepas más seguras, aunque los que se basan en pruebas fenotípicas sencillas y en el empleo de cultivos celulares poseen, en mayor o menor medida, el inconveniente de no reflejar adecuadamente las complejas interacciones que se establecen en un ser vivo (Sanders et al., 2010).

En el caso de modelos animales es necesario que la especie sea seleccionada por su capacidad para predecir lo que pueda suceder en una persona, lo que implica que su anatomía y fisiología, incluyendo su desarrollo, los procesos metabólicos, las respuestas del sistema inmunitario y la composición de la microbiota, sean lo más similares posibles a las nuestras. No obstante, los únicos datos que permiten evaluar la seguridad de un probiótico de una forma directa, son los que se obtienen en el curso de ensayos clínicos de fase 1, 2 y 3, correctamente diseñados y dirigidos específicamente a la población diana (**Figura 7**).

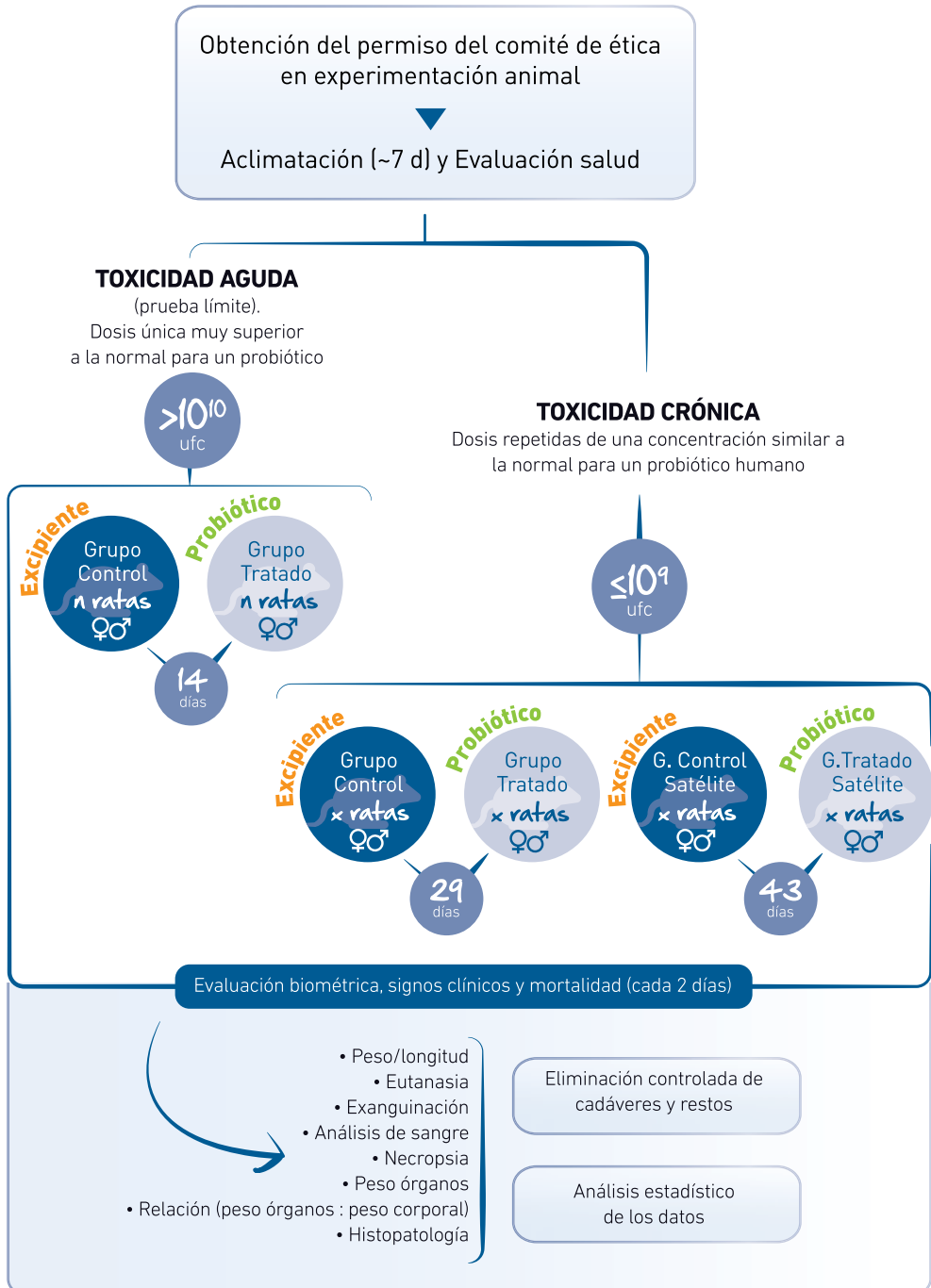


Figura 7. Modelo murino para la evaluación de la toxicidad aguda y crónica (dosis repetidas) de un probiótico.

1.2.5. FUNCIONALIDAD

De forma similar a la evaluación de la seguridad, también existen numerosos ensayos *in vitro*, *ex vivo* e *in vivo* para detectar aquellas cepas que poseen propiedades funcionales relevantes. En mayor o menor medida, todos son útiles para disponer de la mayor información posible a la hora de hacer un escrutinio para seleccionar las cepas con mayor potencial probiótico pero, en la práctica, la mayor parte de los ensayos *in vitro* y *ex vivo* no permiten garantizar la funcionalidad de los microorganismos probióticos en un sujeto.

Nuevamente, serán los ensayos clínicos (fase 2 y 3) los que determinen si un probiótico ejerce el efecto beneficioso que se esperaba sobre la población diana.

1.2.5.1. Prerrequisitos

Para que las cepas probióticas que se administran oralmente puedan ejercer sus efectos beneficiosos deben resistir las condiciones ambientales del aparato digestivo y especialmente, el efecto microbicida de la saliva, acidez gástrica, bilis, secreción pancreática... Debe tenerse en cuenta, además, que la composición de las distintas secreciones, el tiempo de vaciado gástrico o la motilidad intestinal pueden variar dependiendo de la edad y del estado de salud del hospedador. Para determinar la resistencia, se puede recurrir a métodos *in vitro*, incluyendo los modelos dinámicos más sofisticados que simulan las condiciones del tracto digestivo en su conjunto (Marteau et al., 1997) (**Figura 8**). La supervivencia de los microorganismos candidatos a ser probióticos también se puede estudiar *in vivo*, usando técnicas de intubación intestinal y biopsias del colon o analizando su presencia en las heces de personas o animales que los hayan ingerido, recurriendo a técnicas moleculares que permitan reconocerlas entre los miembros de la microbiota autóctona del sujeto en lugar de anfitrión.



Un factor importante para la supervivencia de bacterias probióticas es el sustrato o matriz con el que se vehiculan. Desde hace varios años se trabaja activamente en sistemas que permitan la máxima protección de las cepas probióticas durante su paso por el estómago y el duodeno, de tal manera que este criterio no suponga una limitación real.

Lo mismo es aplicable para la administración de probióticos por otras vías clásicas (vaginal) o emergentes (colirio oftalmológico, solución ótica, aplicación sobre la piel...) con relación a las condiciones específicas de cada ecosistema. Además ha de tenerse en cuenta la fórmula galénica en la que se comercialice la cepa probiótica.

Figura 8. Simulador gastrointestinal TIM-1 desarrollado por el TNO (Holanda).

1.2.5.2. Cualidades probióticas

Las propiedades funcionales por las que se seleccione un probiótico pueden ser tan amplias como nos permita nuestra imaginación, la tecnología y el presupuesto disponible. En principio, es necesario saber el uso que se dará al probiótico y sobre qué población se pretende aplicar para seleccionar las pruebas más adecuadas, y así, poner de manifiesto las propiedades relevantes que permitan alcanzar el objetivo final.

El antagonismo microbiano de los probióticos depende, en parte, de su capacidad de adherencia a las mucosas, aunque actualmente se trata de una propiedad controvertida. Sin embargo, es una característica clave para que una cepa pueda evitar el asentamiento de un patógeno potencial. En el proceso están implicados diversos componentes superficiales, incluyendo proteínas de unión al mucus, y algunas estructuras específicas, como los pili y adhesinas descritos en algunas cepas (**Figura 9**).

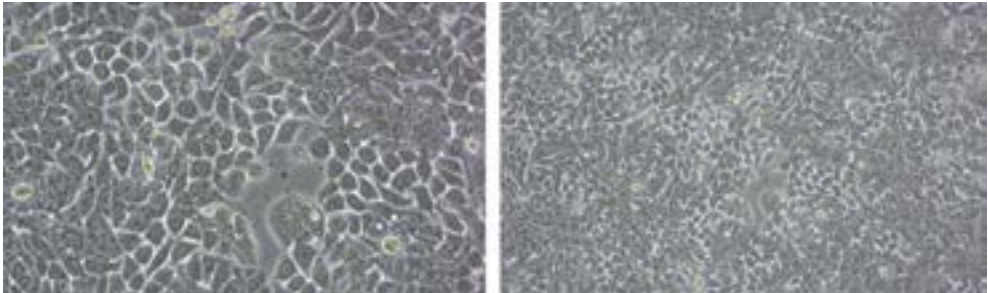


Figura 9 Las líneas celulares Caco-2 y HT-29 se han empleado tradicionalmente para evaluar la capacidad de adhesión de cepas probióticas.

El efecto protector de los probióticos viene también determinado por la generación de compuestos antimicrobianos, entre los que se encuentran fundamentalmente los ácidos láctico, acético, propiónico y/o butírico, que resultan del metabolismo fermentativo de los azúcares, dado que la mayoría de los organismos probióticos son anaerobios aerotolerantes o estrictos. También juega un papel la producción de bacteriocinas, que son péptidos que producen poros en la membrana de las bacterias susceptibles o inducen su lisis, siendo, por tanto, bactericidas. Por último, la generación de agua oxigenada es un carácter muy demandado en los candidatos a probióticos vaginales, porque juega un papel capital en la protección de dicha cavidad (**Figura 10**).

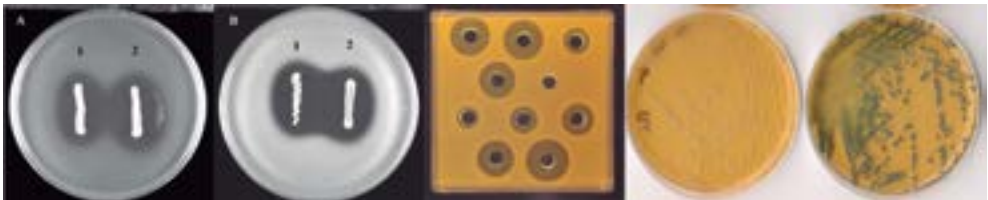


Figura 10. Producción *in vitro* de sustancias antimicrobianas por parte de cepas probióticas, incluyendo ácidos orgánicos (izquierda), bacteriocinas (centro) y peróxido de hidrógeno (derecha).

Otra propiedad relevante de algunas cepas probióticas es la de coagregar con ciertos patógenos y, en consecuencia, impedir su acceso a las mucosas. El efecto antimicrobiano de la congregación es más intenso cuando la misma cepa es capaz de producir sustancias antimicrobianas que inhiban al patógeno (Boris et al., 1998). La integridad de las mucosas está influenciada por muchos factores. Diversos estudios han demostrado la capacidad de algunos probióticos para mantener o mejorar la función de barrera intestinal mediante la modificación de la expresión de los genes que codifican proteínas de las zonas de oclusión, la modificación de la composición de monosacáridos de las mucinas, el aumento del grosor de la capa de mucus, la inhibición de los procesos de apoptosis y/o la promoción de la diferenciación celular y de actividades citoprotectoras, incluyendo la reducción del estrés oxidativo (Howarth y Wang, 2013).

La capacidad de inmunomodulación es una de las actividades que más se ha asociado a los probióticos. En este sentido, se ha evaluado el efecto de diversas cepas sobre los distintos componentes tanto de la inmunidad innata (células NK, células dendríticas, macrófagos, células epiteliales...) como de la adaptativa o adquirida (linfocitos Th1, Th2, Th17, Treg...). Estos estudios abordan la proliferación y expresión génica de diversas poblaciones de células del sistema inmunitario y la producción de un amplio espectro de inmunoglobulinas, citocinas, quimiocinas y factores de crecimiento por parte de las mismas (Hardy et al., 2013).

La neuromodulación es uno de los efectos más prometedores en el campo de los probióticos. El tracto gastrointestinal humano contiene una red nerviosa muy compleja, denominada sistema nervioso entérico, cuyo objetivo principal es la regulación de las funciones fisiológicas y la armonización de la comunicación entre el cerebro, el tracto gastrointestinal, el sistema endocrinológico y el sistema inmunitario (Mayer, 2011). Las alteraciones de este "eje intestino-cerebro" suelen asociarse a ciertas patologías psiquiátricas y a una microbiota aberrante en los individuos que las padecen (Critchfield et al., 2011; Saulnier et al., 2013). En este sentido, se considera que los probióticos pueden tener un impacto importante para estas poblaciones aunque, nuevamente, será necesaria una cuidadosa selección de las cepas (interacción con receptores nerviosos, efectos en la biosíntesis y metabolismo de neurotransmisores...), así como estudios que revelen la magnitud, mecanismos y relevancia clínica de los posibles efectos beneficiosos.

Existe un amplio y creciente espectro de pruebas fenotípicas para poner de manifiesto propiedades probióticas mediante procedimientos *in vitro*. Además, la disponibilidad de un análisis funcional del genoma (Douillard y de Vos, 2014; Tu et al., 2014) han revolucionado el descubrimiento de propiedades potencialmente probióticas dentro de una cepa. Este abordaje permitirá una selección cada vez más rápida de cepas con propiedades muy específicas. Los principales mecanismos de acción por los que pueden ejercer sus efectos los probióticos, se muestran en la **figura 11**.

1.2.5.3. Ensayos in vivo

Actualmente, los ensayos *in vivo* permiten la aplicación de una amplia gama de técnicas (desde las –ómicas hasta las avanzadas de imagen, pasando por las técnicas bioquímicas, de microbiología molecular y de biología celular), con el objeto de intentar dilucidar los mecanismos de acción e identificar marcadores relacionados con los efectos beneficiosos (y, eventualmente, con los posibles efectos adversos) de un probiótico.

El empleo de modelos animales permite estudiar muestras, tejidos y órganos a los que, por motivos éticos, es imposible acceder en ensayos clínicos humanos, por lo que siguen siendo imprescindibles para determinar mecanismos de acción y marcadores biomédicos. No obstante, son los ensayos clínicos con personas los que finalmente determinen el grado de eficacia del probiótico para la diana elegida. Los estudios descriptivos en los que se comparan muestras de individuos sanos y enfermos son extremadamente útiles para determinar los marcadores que hay que incluir en los ensayos clínicos, cuyo objetivo debe ser determinar si realmente se produce el “efecto beneficioso” incluido en la definición de probiótico y, en ese caso, cuál es su magnitud.

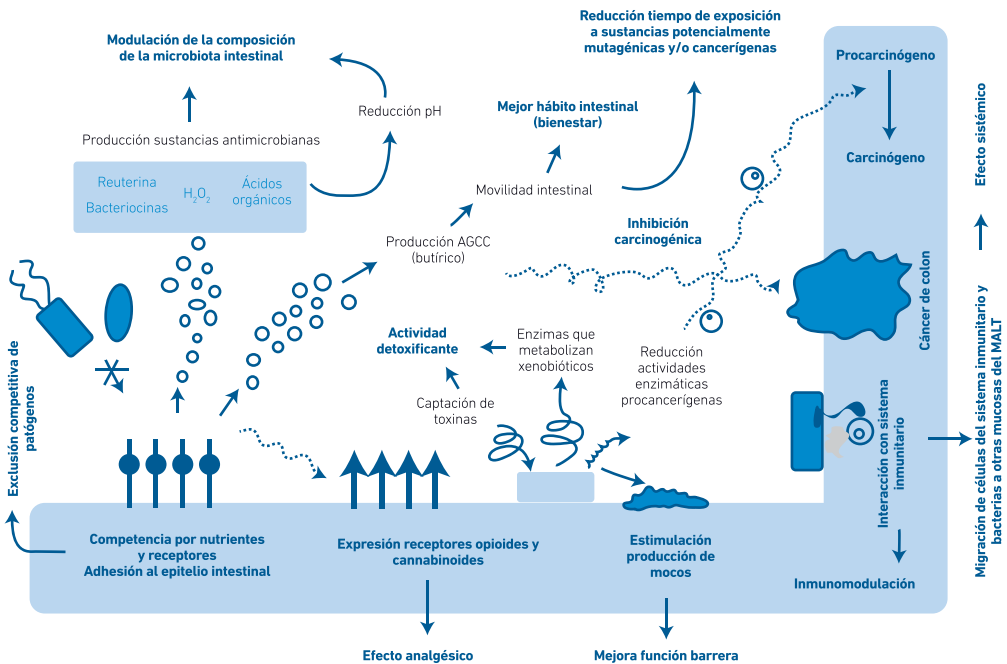


Figura 11. Mecanismos de acción de los microorganismos probióticos.

MALT: tejido linfoide asociado a mucosas.

Los ensayos clínicos en los que se evalúa la eficacia son, típicamente, los de fase 2 y 3. Los estudios de fase 2 evalúan la eficacia de un probiótico frente a un placebo, preferentemente en formato de doble ciego, y recogen los posibles efectos adversos. El resultado deseable sería una mejora biológica y estadísticamente significativa en alguno(s) de los siguientes aspectos:

bienestar o calidad de vida, reducción del riesgo de enfermedad, recuperación más rápida, menor sintomatología y/o aumento del tiempo entre recurrencias. Los estudios de fase 3 evalúan la eficacia de un probiótico frente a la terapia estándar empleada para prevenir o tratar una enfermedad determinada (Arroyo et al., 2010). En general, son ensayos ciegos y aleatorizados en los que el tamaño de la muestra debe ser calculado cuidadosamente (Figura 12).

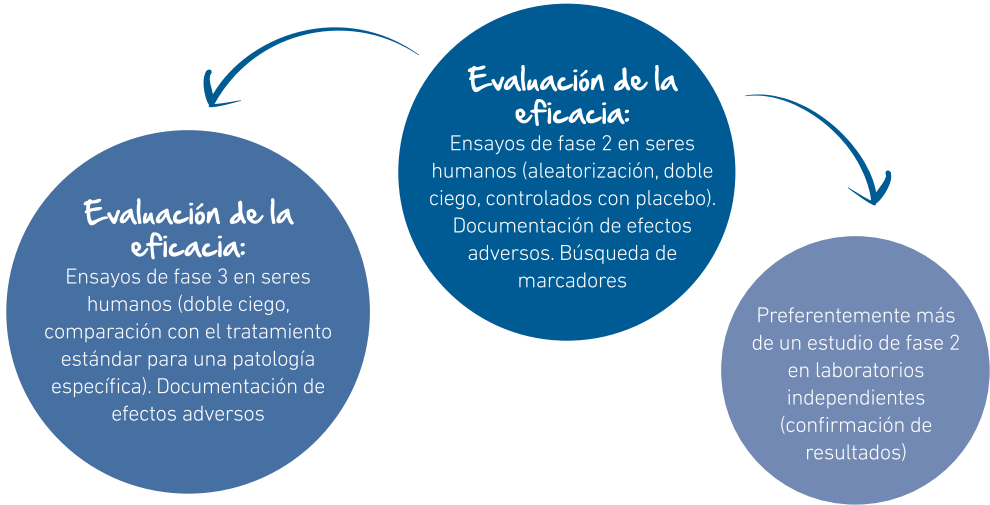


Figura 12. Principales características de los ensayos clínicos destinados a evaluar la eficacia de un probiótico.

1.2.6. ASPECTOS TECNOLÓGICOS

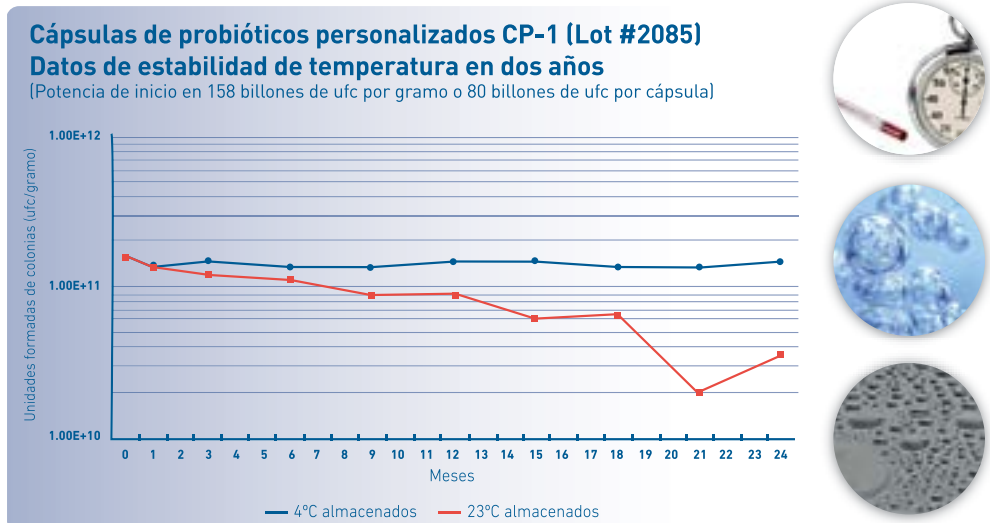


Figura 13. Factores relevantes durante el escalado industrial: para tiempo-temperatura, humedad y concentración de oxígeno.

El hecho de que una cepa bacteriana crezca bien en condiciones de laboratorio no significa que vaya a suceder lo mismo en condiciones industriales. En este sentido, las empresas que comercializan o desean comercializar probióticos se enfrentan a dos retos tecnológicos importantes: (1) obtener una biomasa bacteriana elevada de forma económicamente rentable y (2) que la concentración de bacterias viables, necesaria para ejercer el efecto beneficioso, se mantenga el final de la vida útil del producto. Ambos aspectos están relacionados con las características fisiológicas de cada cepa, por lo que las condiciones deben establecerse caso a caso. **(Figura 13 y 14).**



Figura 14 Diversas formas de presentación de los probióticos. Cada una requiere un desarrollo tecnológico específico.

En el proceso de producción de probióticos resulta imprescindible la aplicación de los principios del sistema APPCC (Análisis de Peligros y Puntos de Control Críticos) y de buenas prácticas de fabricación para garantizar que lleguen al consumidor con la máxima calidad posible. Cuando una empresa introduce un probiótico en el mercado, debería asegurar que está bien etiquetado. En este sentido, el comité de expertos de la FAO/OMS (2002) recomendó que se recoja la siguiente información en la etiqueta de cualquier producto que contenga probióticos: a) género, especie y cepa; b) dosis mínima de microorganismos viables al final de la vida útil; c) cantidad necesaria de producto que se debe consumir para conseguir la dosis efectiva; d) efectos beneficiosos y, eventualmente, efectos adversos ; e) condiciones de almacenamiento y f) forma de contacto con el servicio de atención al cliente.

1.2.7. EVIDENCIA CIENTÍFICA

La Organización Mundial de Gastroenterología ha elaborado una guía práctica para el uso de probióticos y prebióticos (WGO, 2017). Esta guía constituye una excelente fuente en la que se pueden consultar las aplicaciones clínicas de los probióticos que tienen sólida evidencia científica. Un resumen de las aplicaciones clínicas más relevantes recogidas en esta guía se incluye a continuación:

Tratamiento y prevención de diarrea:

Diferentes cepas de microorganismos, entre las que se encuentran cepas de lactobacilos, bifidobacterias y levaduras, son útiles para el tratamiento y la prevención de diarreas. Así, por ejemplo, existe evidencia de la eficacia de *Lactobacillus rhamnosus* GG y *Saccharomyces boulardii* en el tratamiento de la diarrea infecciosa aguda en adultos.

Estos mismos microorganismos son también eficaces en la prevención de la diarrea asociada a antibióticos.

Helicobacter pylori: Cepas de los géneros *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*, y de la especie *Bacillus clausii*, han tenido efectos positivos en la reducción de los efectos causados por la antibioterapia contra *H. pylori*.

Alergia:

Algunos lactobacilos se han mostrado efectivos en la prevención de dermatitis atópica en niños. Respecto al tratamiento de la alergia hay unos pocos ensayos que indican que algunas cepas podrían tener cierta eficacia en el tratamiento del eczema atópico, pero se necesitan más estudios en humanos, doble ciego, controlados con placebo, para tener evidencias definitivas de esta actividad.

Encefalopatía hepática:

La lactulosa, un disacárido prebiótico formado por unidades de fructosa y galactosa, se ha utilizado con éxito para el tratamiento de esta enfermedad.

Inmunomodulación:

Hay numerosos estudios que indican que varias cepas probióticas y sustratos prebióticos son útiles para reforzar la respuesta inmunitaria.

Enfermedad inflamatoria intestinal (pouchitis, colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn):

Hay evidencia sólida que indica que la mezcla de microorganismos VSL#3® es útil para impedir crisis de pouchitis y evitar recidivas, así como en el mantenimiento de la remisión de colitis ulcerosa.

Síndrome de intestino irritable:

Varios ensayos con probióticos apuntan a una reducción de la distensión abdominal y la flatulencia. Los estudios en este campo indican que ciertos probióticos pueden aliviar los síntomas de esta enfermedad.

Intolerancia a lactosa:

Existe evidencia sólida del efecto de los microorganismos del yogur (*Lactobacillus delbrueckii* subsp. *bulgaricus* y *Streptococcus thermophilus*) en la mejora de la digestión de la lactosa y los síntomas asociadas a la intolerancia a este disacárido.

Enterocolitis necrotizante:

Algunos estudios recientes indican que la suplementación con microorganismos probióticos reduce el riesgo de enterocolitis necrotizante en prematuros.

1.2.8. CONSENSO DE PROBIÓTICOS Y PREBIÓTICOS DE LA SEPY

En el año 2009 la Sociedad Española de Probióticos y Prebióticos promovió la elaboración de un documento consenso sobre probióticos. Hasta este momento no existía ningún documento en español avalado por una sociedad científica, por lo que una de las prioridades de la SEPyP durante su primer año de andadura fue elaborar un conjunto de declaraciones consensuadas para la definición y las características que han de tener los microorganismos probióticos. Este documento fue gestado en el Workshop “Probióticos y Salud: Evidencia Científica”, celebrado en la sede central del Consejo Superior de Investigaciones Científicas en diciembre de 2009, que congregó, entre otros, a expertos en Gastroenterología, Microbiología, Nutrición, Inmunología y Tecnología de Alimentos.

El contenido íntegro del Consenso Científico sobre Probióticos en español puede ser consultado en la página web de la SEPyP (<http://www.sepy.es/pdf/Documento-de-Consenso-sobre-Probioticos.pdf>) y la versión inglesa en el número especial de la revista Nutrición Hospitalaria de septiembre-octubre 2010 (Guarner et al., 2010). En las siguientes líneas se enumeran las diez declaraciones incluidas en el consenso.

1. Los probióticos son microorganismos vivos que cuando se administran en cantidades adecuadas confieren un beneficio a la salud del hospedador.
2. Las sustancias “constituyentes de” o “producidas por” microorganismos no deben considerarse probióticos, aun cuando tengan efectos biológicos saludables.
3. Para que un microorganismo sea calificado de probiótico es imprescindible demostrar científicamente que produce efectos beneficiosos en la salud del hospedador.
4. Los efectos beneficiosos para la salud deben demostrarse mediante estudios realizados en población humana con metodología científica adecuada.
5. Los estudios de laboratorio o en modelos animales son un requisito imprescindible antes de realizarlos en población humana y proporcionan información sobre mecanismos de acción, pero por sí mismos no son prueba suficiente de eficacia en salud humana.
6. Los efectos saludables demostrados para una cepa microbiana específica no son extrapolables o atribuibles a otras cepas de la misma especie.
7. Una cepa microbiana con categoría de probiótico por haber demostrado eficacia en una indicación concreta (por ejemplo, prevención de diarrea) no es necesariamente válida para otras indicaciones (por ejemplo, prevención de alergia).

8. La eficacia de algunas cepas probióticas está ampliamente documentada para indicaciones concretas de salud gastrointestinal (por ejemplo, algunos tipos de diarrea, estreñimiento, intestino irritable, inflamación intestinal).
9. Existen cepas probióticas con eficacia demostrada para indicaciones concretas sobre el sistema inmune (por ejemplo, prevención de infecciones).

Las evidencias científicas observadas sobre un tipo de población no son extrapolables a otra población que varíe en edad (niños y ancianos) o en estado fisiológico (por ejemplo, gestación y lactancia). En el año 2013 la SEPyP, con el objetivo de contribuir a la difusión del conocimiento científico sobre prebióticos, promovió la elaboración de un documento consenso que pretende definir y poner en común los conceptos y beneficios de estos compuestos. Es el primer consenso científico sobre prebióticos impulsado en España y va dirigido a científicos, profesionales de la salud, empresas de alimentación y consumidores. Con este documento se pretende aclarar algunos aspectos que incluyen, entre otros:

- Las diferentes definiciones de prebiótico.
- Las propiedades que deben presentar estos compuestos.
- Las evidencias científicas necesarias para considerar a ciertos carbohidratos no digeribles como prebióticos.
- La necesidad de conocer las características estructurales de estos compuestos.
- La necesidad de realizar ensayos *in vitro* e *in vivo* en animales para evidenciar científicamente el carácter prebiótico.
- La necesidad de establecer la ingesta adecuada del prebiótico para ejercer efectos beneficiosos.

El documento íntegro se puede consultar en:
<http://www.sepyp.es/pdf/docConsensoPrebioticos.pdf>.

1.2.9. ALEGACIONES DE SALUD

A finales del año 2006 se publicó el reglamento 1924/2006 del Parlamento Europeo y del Consejo, relativo a las declaraciones nutricionales y de propiedades saludables en los alimentos (EFSA, 2006). Este reglamento se aplica para las declaraciones nutricionales y saludables relacionadas con las comunicaciones comerciales de los alimentos, incluidas entre otras las campañas publicitarias y el etiquetado. Con este nuevo marco legislativo se pretende que los alimentos en general, y los alimentos probióticos y prebióticos en particular, puedan incluir alegaciones de salud y/o nutricionales solo cuando estén basadas en evidencia científica sólida y sean bien comprendidas por el consumidor medio, todo ello teniendo en cuenta que el producto que incluye la alegación tiene que tener un perfil nutricional adecuado.

En lo que respecta a los microorganismos probióticos, las declaraciones de propiedades saludables se sitúan en el ámbito de los artículos 13 (Declaraciones de propiedades saludables distintas de las relativas a la reducción del riesgo de enfermedad) y 14 (Declaraciones de reducción del riesgo de enfermedad) del reglamento 1924/2006.

En este nuevo escenario la industria de alimentación funcional deberá determinar la forma más conveniente de presentar sus solicitudes de alegaciones, que han de seguir las normas de la guía científica y técnica para la preparación y presentación de las solicitudes de declaraciones saludables, elaborada por la EFSA.

(<http://www.efsa.europa.eu/en/nda/ndaguidelines.htm>).

1.2.10. BIBLIOGRAFÍA

- AlFaleh K, Anabrees J. Efficacy and safety of probiotics in preterm infants. *J Neonatal Perinatal Med.* 2013; 6(1): 1-9.
- Arroyo R, Martín V, Maldonado A, Jiménez E, Fernández L, Rodríguez JM. Treatment of infectious mastitis during lactation: antibiotics versus oral administration of lactobacilli isolated from breast milk. *Clin Infect Dis.* 2010; 50(12): 1551-8.
- Boris S, Suárez JE, Vázquez F, Barbés C. Adherence of human vaginal lactobacilli to vaginal epithelial cells and interaction with uropathogens. *Infect Immun.* 1998; 66(5): 1985-89.
- Cheplin H, Rettger L. The therapeutic application of *Lactobacillus acidophilus*. *Abs Bacteriol.* 1922; 6: 24.
- Cohendy M. "Essais d'acclimatation microbienne dans le cavite intestinale". *C R Soc Biol.* 1906; 60: 364.
- Connolly E, Abrahamsson T, Bjorksten B. Safety of D(-)-lactic acid producing bacteria in the human infant. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2005; 41(4): 489-92.
- Contor L. Functional Food Science in Europe. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2001; 11(Supl 4): 20-3.
- Corzo N, Alonso JL, Azpiroz F, Calvo MA, Cirici M, Leis R, et al. Prebiotics: concept, properties and beneficial effects. *Nutr Hosp.* 2015; 31(Supl 1): 99-118.
- Critchfield JW, van Hemert S, Ash M, Mulder L, Ashwood P. The potential role of probiotics in the management of childhood autism spectrum disorders. *Gastroenterol Res Pract.* 2011; 2011: 161358.
- Douillard FP, de Vos WM. Functional genomics of lactic acid bacteria: from food to health. *Microb Cell Fact.* 2014; 13(Supl 1): 8.
- EFSA. Guidance on the assessment of bacterial susceptibility to antimicrobials of human and veterinary importance. *EFSA J.* 2012; 10: 2740.
- EFSA. Regulation (EC) No 1924/2006 of the European Parliament and of the Council of 20 December 2006 on nutrition and health claims made on foods (<http://www.efsa.europa.eu/en/topics/topic/nutrition.htm>).

- EFSA. Scientific Opinion on the maintenance of the list of QPS biological agents intentionally added to food and feed (2013 update). *EFSA J.* 2013; 11: 3449.
- EFSA. Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to live yoghurt cultures and improved lactose digestion (ID 1143, 2976) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006 (<http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/1763.htm>).
- FAO. Technical Meeting on prebiotics. Food and Agriculture Organization of the United Nations (FAO). Food Quality and Standards Service (AGNS). 2007; September 15-16.
- FAO/WHO. Health and nutritional properties of probiotics in food including powder milk with live lactic acid bacteria. 2002; October 1-4 (Córdoba, Argentina).
- FAO/WHO. Joint FAO/WHO working group report on drafting guidelines for the evaluation of probiotics in food. 2002; April 30 and May 1 (London Ontario, Canada).
- Gibson GR, Roberfroid MB. Dietary modulation of the human colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics. *J Nutr.* 1995; 125(6): 1401-12.
- Gordon D, Macrae J, Wheeler D. A *Lactobacillus* preparation for use with antibiotics. *Lancet.* 1957; 272(6975): 899-901.
- Guarner F, Requena T, Marcos A. Consensus statements from the Workshop "Probiotics and Health: Scientific evidence". *Nutr Hosp.* 2010; 25(5): 700-4.
- Hardy H, Harris J, Lyon E, Beal J, Foey AD. Probiotics, prebiotics and immunomodulation of gut mucosal defences: homeostasis and immunopathology. *Nutrients.* 2013; 5(6): 1869-912.
- 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): 506-14.
- Howarth GS, Wang H. Role of endogenous microbiota, probiotics and their biological products in human health. *Nutrients.* 2013; 5(1): 58-81.
- Kataria J, Li N, Wynn JL, Neu J. Probiotic microbes: do they need to be alive to be beneficial? *Nutr Rev.* 2009; 67(9): 546-50.
- Lee TT, Morisset M, Astier C, Moneret-Vautrin DA, Cordebar V, Beaudouin E, et al. Contamination of probiotic preparations with milk allergens can cause anaphylaxis in children with cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2007; 119(3): 746-7.
- Lilly DM, Stillwell RH. Growth promoting factors produced by probiotics. *Science.* 1965; 147(3659): 747-8.
- Marteau P, Minekus M, Havenaar R, Huis in't Veld JHJ. Survival of lactic acid bacteria in a dynamic model of the stomach and small intestine: validation and the effects of bile. *J Dairy Sci.* 1997; 80(6): 1031-7.
- Mayer EA. Gut feelings: the emerging biology of gut-brain communication. *Nat Rev Neurosci.* 2011; 12(8): 453-66.
- Metchnikoff E. *Immunity in Infective Diseases.* 1905. Cambridge University Press.
- Metchnikoff E. *Prolongation of Life.* 1907. William Heinemann.
- Moro E. "Über den *Bacillus acidophilus*. Ein beitrag zur kenntnits der normalen

- darmbakterien des säuglings (*Bacillus acidophilus* n. spec.)". Jahrbuch für Kinderheilkunde. 1900; 52: 38-55.
- Ramón y Cajal S. Reglas y consejos sobre investigación biológica, 2.ª edición. 1899. Imprenta Fortanet, Madrid.
 - Roberfroid M, Gibson GR, Hoyles L, McCartney AL, Rastall RA, Rowland I, et al. Prebiotics effects: metabolic and health benefits. *Brit J Nutr.* 2010; 104(Supl 2): 1-63.
 - Sanders ME, Akkermans LM, Haller D, Hammerman C, Heimbach J, Hörmannspenger G, et al. Safety assessment of probiotics for human use. *Gut Microbes.* 2010; 1(3): 164-85.
 - Saulnier DM, Ringel Y, Heyman MB, Foster JA, Bercik P, Shulman RJ, et al. The intestinal microbiome, probiotics and prebiotics in neurogastroenterology. *Gut Microbes.* 2013; 4(1): 17-27.
 - Snyderman DR. The safety of probiotics. *Clin Infect Dis.* 2008; 46(Supl 2): 104-11.
 - Tissier H. "Le traitement des infections intestinales per la méthode de transformation de la flore bactérienne de l'intestine". *C. R. Soc. Biol.* 1906. 60: 359-61.
 - Trois L, Cardoso EM, Miura E. Use of probiotics in HIV-infected children: a randomized double-blind controlled study. *J Trop Pediatr.* 2008; 54(1): 19-24.
 - Tu Q, He Z, Li Y, Chen Y, Deng Y, Lin L, et al. Development of HuMiChip for functional profiling of human microbiomes. *PLoS One.* 2014; 9(3): e90546.
 - Vesterlund S, Vankerckhoven V, Saxelin M, Goossens H, Salminen S, Ouwehand AC. Safety assessment of *Lactobacillus* strains: presence of putative risk factors in faecal, blood and probiotic isolates. *Int J Food Microbiol.* 2007; 116(3): 325-31.
 - World Gastroenterology Organization. WGO Practice Guideline - Probiotics and Prebiotics. 2017 (<http://www.worldgastroenterology.org/probiotics-prebiotics.html>).

2

Manejo práctico de los probióticos en farmacia comunitaria

2.1 Conceptos de dispensación e indicación farmacéutica

Foro de Atención Farmacéutica en Farmacia Comunitaria (FORO AF-FC) es un grupo de trabajo constituido por el Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos (CG-COF), la Fundación Pharmaceutical Care, la Sociedad Española de Farmacia Familiar y Comunitaria (SEFAC) y el grupo de investigación en AF de la Universidad de Granada.

En la actualidad, las definiciones propuestas por Foro de los conceptos de dispensación, indicación farmacéutica y seguimiento farmacoterapéutico son ampliamente aceptadas.

Según Foro, **dispensación** es el Servicio profesional del farmacéutico encaminado a garantizar, tras una evaluación individual, que los pacientes reciban y utilicen los medicamentos de forma adecuada a sus necesidades clínicas, en las dosis precisas según sus requerimientos individuales, durante el periodo de tiempo adecuado, con la información para su correcto proceso de uso y de acuerdo con la normativa vigente (Foro de atención farmacéutica, 2010). Ante la petición de un medicamento con o sin receta, el farmacéutico debe considerar (Foro de atención farmacéutica, 2010):

1. Para quién es.
2. Verificar las cuestiones administrativas.
3. Verificar criterios de no dispensación.
4. Si es la primera vez que lo utiliza, realizar una breve entrevista para evaluar si el paciente o cuidador conoce el proceso de uso del medicamento.
5. Si no es la primera vez que lo utiliza, realizar una breve entrevista para valorar la percepción del paciente sobre la efectividad y seguridad del medicamento.
6. La actuación del farmacéutico será diferente si se detecta o no una incidencia.
7. En cualquier caso la actuación podrá ser dispensar o no dispensar el medicamento.

A su vez, se define **indicación farmacéutica**, como el servicio profesional prestado ante la demanda de un paciente o usuario que llega a la farmacia sin saber qué medicamento debe adquirir y solicita al farmacéutico el remedio más adecuado para un problema de salud concreto (Foro de atención farmacéutica, 2010). La indicación farmacéutica también se conoce dentro de la farmacia comunitaria como el “qué me da para...”. Ante esta situación, se tendrá en cuenta (Foro de atención farmacéutica, 2010):

1. Quién realiza la consulta (el propio paciente, cuidador u otra persona).
2. Razón de la consulta.
3. Desde cuando tiene el problema de salud.
4. Si ya utilizó algún tipo de terapia para ese problema de salud, y en caso afirmativo, el qué.
5. Alergias e intolerancias conocidas.
6. Existencia de situación fisiológica especial (embarazo, lactancia).

7. Enfermedades concomitantes.
8. Hábitos de vida.
9. Datos biomédicos si están disponibles.
10. Se evaluará si existen criterios de derivación al médico, contraindicaciones o interacciones.

2.2 Normas generales de administración, conservación y eliminación

Existen comercializados preparados con probióticos y/o prebióticos con distintas características. A la hora de elegir un preparado u otro se tendrán en cuenta las características particulares del paciente como alergias o intolerancias (**Figura 1**), preferencia de una determinada forma farmacéutica que asegure y facilite el cumplimiento, o posibilidad de conservar a una determinada temperatura, entre otras.

Administración:

En el momento de la administración del preparado con probióticos y/o prebióticos en su composición, se tendrán en cuenta las indicaciones del fabricante (**Figura 2**). Existe diversidad de formas farmacéuticas con diferentes modos de administración. Se pueden encontrar preparados para ser administrados tal y como están comercializados (por ejemplo, cápsulas por vía oral) y otros que requerirán una manipulación o preparación como polvo para reconstitución. En ocasiones, se dejará pasar unos minutos desde su reconstitución hasta su administración.

La administración simultánea con o sin alimentos suele venir especificada en la ficha técnica o instrucciones de uso del fabricante, pero por norma general debe separarse de la ingesta simultánea de alimentos o bebidas muy calientes, así como distancia al menos en 2 horas de la toma de antibióticos (**Figura 3**).

Figura 1

Presencia o ausencia de



Gluten, proteínas lácteas, lactosa, etc.

Figura 2

Leer instrucciones del fabricante en cuanto a sus condiciones de conservación y administración

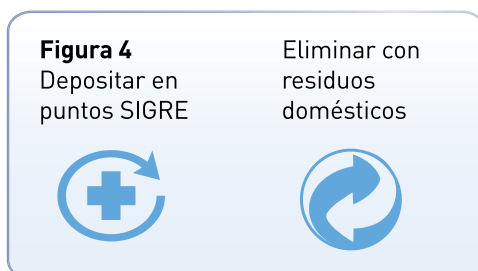
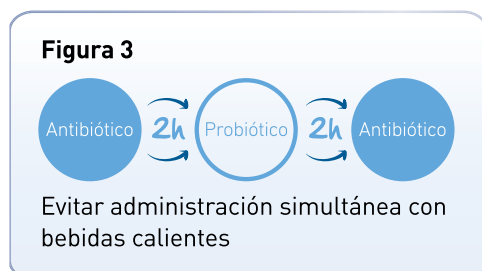


Conservación:

Por norma general medicamentos y complementos alimenticios con probióticos y/o prebióticos en su composición deberán conservarse por debajo de 22-25°C y protegidos de la luz, y en algunos casos, se conservarán refrigerados entre 2-8°C.

Eliminación:

En las farmacias comunitarias se pueden encontrar tanto complementos alimenticios como medicamentos con probióticos en su composición. Unos preparados y otros pueden presentar diferentes vías de eliminación. Aquellos que lleven el símbolo SIGRE en su envase, deberán depositarse en las urnas para tal fin situadas en las farmacias comunitarias españolas, garantizando de esta manera, que los residuos reciben el tratamiento medioambiental adecuado. Si no presentan símbolo SIGRE y sí de reciclado, deberán desecharse con el resto de residuos domésticos (**Figura 4**).



2.3 Indicación farmacéutica en:

En este apartado se incorporan algoritmos de actuación adaptados del procedimiento para el Servicio de Indicación Farmacéutica de Foro de Atención Farmacéutica.

Estos algoritmos no incluyen complementos alimenticios ni medicamentos susceptibles de indicación farmacéutica que no incorporen probióticos. **Sólo se incluyen algunas de las cepas con evidencia para la población y para los problemas de salud indicados en cada caso. Estas cepas aparecen recogidas en guías de referencia, pero se debe tener presente que la investigación en el campo de los probióticos está en auge, realizándose continuamente nuevos y numerosos estudios y ensayos clínicos cuyos resultados posiblemente irán incorporándose a actualizaciones posteriores de las guías.**

2.3.1. DIARREA AGUDA EN LA INFANCIA

1. Definición clínica de la patología. Se define como la disminución de la consistencia de las deposiciones y/o el aumento de la frecuencia de las mismas (≥ 3 en 24 horas), acompañándose o no de fiebre o vómitos. Generalmente la diarrea se resuelve antes de 7 días y no suele durar más de 14 días¹.

Las manifestaciones clínicas más frecuentes son diarrea, vómitos, fiebre y dolor abdominal de inicio agudo. Las características de las heces pueden variar en función del agente etiológico siendo acuosas en las virales frente a deposiciones con sangre y moco en las enteroinvasivas. Uno de los aspectos más importantes del niño con diarrea es evaluar el grado de deshidratación que presenta².

2. Epidemiología /prevalencia de la patología. Es la primera causa de hospitalización en niños menores de tres años en Europa, siendo la incidencia de la misma en este grupo de edad de 0,5-2 episodios por niño al año. Su incidencia es más frecuente durante los meses de invierno. Su transmisión es, generalmente fecal-oral. Las causas más frecuentes son las infecciones víricas (80%), habiendo sido el rotavirus la primera causa en nuestro país hasta la introducción de la vacuna, pasando a ser el norovirus el agente principal en los últimos años. Las bacterias más frecuentemente encontrados son *Campylobacter* y *Salmonella*. La diarrea producida por parásitos es infrecuente³.

3. Tratamiento farmacológico/dietético. En el momento actual los pilares básicos del tratamiento de este proceso son la rehidratación oral y la reintroducción precoz de la alimentación. Sin embargo ninguna de estas medidas influye en la duración del mismo, ni en el número o volumen de las deposiciones⁴.

Las soluciones de rehidratación oral (SRO) de baja osmolaridad (50/60 mmol/L Na) deben ser usadas como terapia de primera elección en pacientes con diarrea, ya que presentan ventajas frente a otros líquidos para rehidratación, como son la reducción de vómitos, reducción de ritmo deposicional y reducción de necesidad de rehidratación intravenosa⁵.

Alimentación precoz. Todas las guías internacionales sobre el manejo de la diarrea en pacientes pediátricos coinciden en la reintroducción precoz de la alimentación previa del niño, manteniendo en todo caso la lactancia materna incluso durante la fase de rehidratación, así como la dieta habitual a cualquier edad tras la rehidratación inicial de las primeras 4-6 horas. El uso de fórmulas sin lactosa no se recomienda de forma sistemática. Tampoco son eficaces las dietas astringentes durante el periodo de diarrea debiendo mantenerse la alimentación previa evitando excesos de azúcares simples⁶.

Tratamiento. Recientemente ha salido al mercado un componente de origen natural que combina, como principal ingrediente, el **xiloglucano**, extraído del tamarindo, junto con una gelatina formando una barrera mucoprotectora en el intestino.

En cuanto al uso de **racecadotriilo**, existen diversos estudios en los que se ha objetivado una disminución de las deposiciones en los pacientes tratados con este fármaco frente a placebo, sin objetivarse interacciones con otras medicaciones ni efectos adversos.

No está indicado el empleo de **antibióticos** salvo en caso de infección por *Salmonella* en niños menores de 3 meses, inmunodeprimidos o con bacteriemia; y en determinadas circunstancias en caso de infección por *Campylobacter* y *Yersinia*.

4. Tratamiento con probióticos y evidencia científica. La eficacia de los probióticos en el tratamiento de la diarrea aguda en los niños se produce al acortar en un día la duración del episodio, disminuir el número de deposiciones al segundo día de tratamiento y el porcentaje de diarreas que se prolongan más de 4 días^{7,8}. Las cepas probióticas con más evidencia científica para el tratamiento de la diarrea aguda en niños son *Lactobacillus* GG y *Saccharomyces boulardii*⁹⁻¹¹.

La última revisión de la Guía de la WGO⁹, incorpora nuevos preparados con diferentes cepas con distintos niveles de evidencia. Así, con un nivel de evidencia 2 y dentro de las comercializadas en España tenemos *L. reuteri* DSM 17938 y la mezcla VSL#3[®]. El nivel de evidencia de una cepa o mezcla de ellas lo marcan los ensayos clínicos contrastados, por lo que nuevos preparados podrían incorporarse en un futuro para el tratamiento de la diarrea en la infancia.

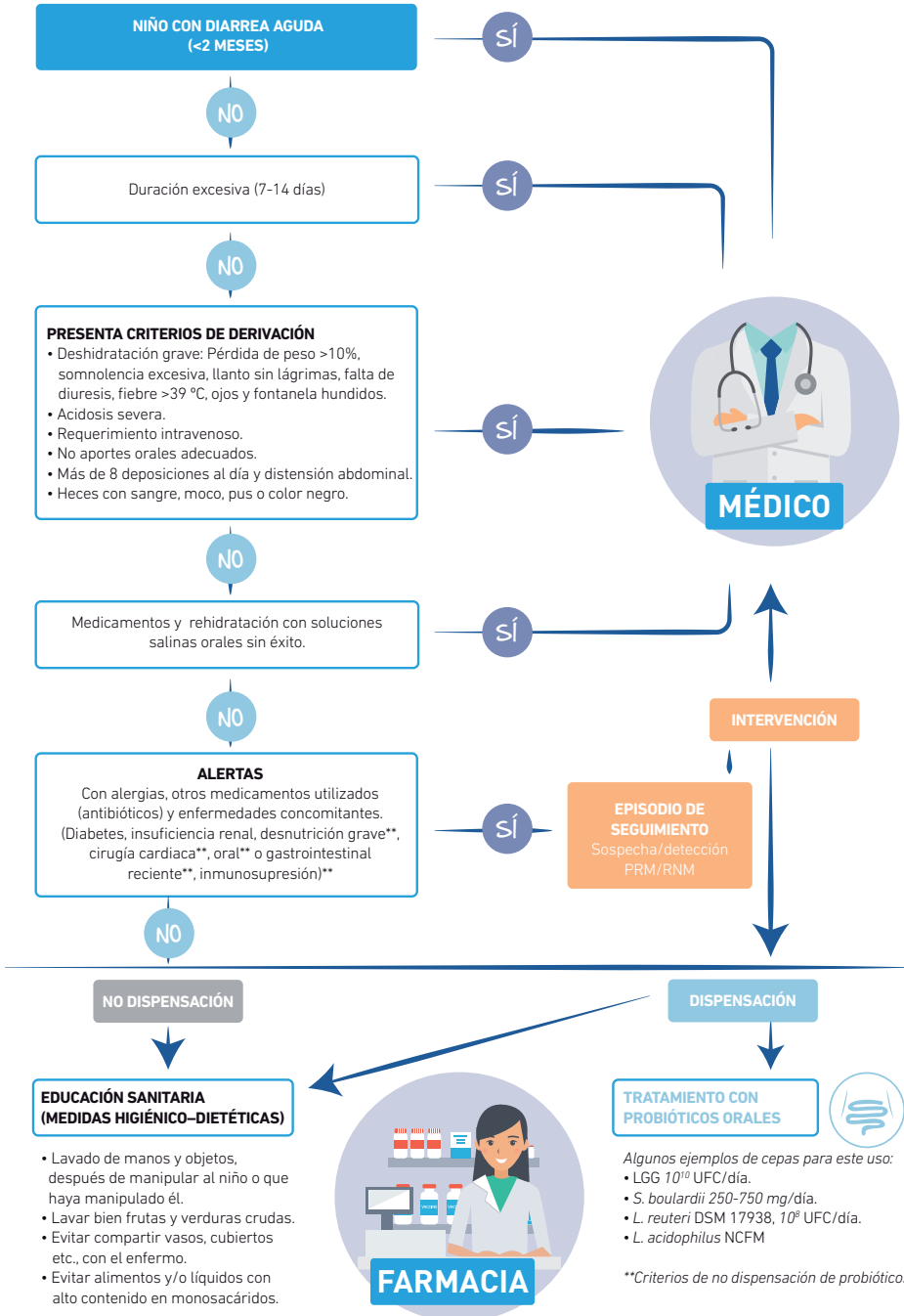
5. Conclusiones. La mayoría de las guías de práctica clínica recomiendan el empleo de probióticos para el tratamiento de la diarrea aguda en la infancia, sobre todo en las infecciones de etiología vírica, siendo ésta la patología con mayor evidencia científica sobre su utilización.

Referencias

1. Farthing M, Salam M, Lindberg G, Dite P, Khalif I et al. Guía Práctica de la Organización Mundial de Gastroenterología. Diarrea aguda en adultos y niños: una perspectiva mundial. Febrero de 2012. . (www.worldgastroenterology.org).
2. Santos MM. Diarrea aguda adquirida en la comunidad. En: Álvarez-Calatayud G (Eds.). Probioticoterapia en Gastroenterología. Madrid: Pharma&Health; 2013. p. 34-36.
3. Costa i Pages J, Polanco I, Rodrigo Gonzalo de Liria C. Guía de práctica clínica. Gastroenteritis aguda en el niño. Guía multidisciplinar SEGNHP-SEIP Madrid: Ergón; 2010. 6. 11-13.
4. Salazar-Lindo E, Polanco Allué I, Gutiérrez-Castrellón P. y Grupo Ibero-latinoamericano sobre el Manejo de la Diarrea Aguda. Guía de práctica clínica ibero-latinoamericana sobre el manejo de la gastroenteritis aguda en menores de 5 años: tratamiento farmacológico. An Pediatr (Barc). 2014; 80(Supl1):1-4.
5. Guarino A, Ashkenazi S, Gendrel D, Lo Vecchio A, Shamir R, et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/European Society for Pediatric Infectious Diseases Evidence-Based Guidelines for the Management of Acute Gastroenteritis in Children in Europe: Update 2014. JPGN 2014;59: 132-152
6. NASPGHAN Nutrition Report Committee. Clinical Practice Guideline. Clinical Efficacy of Probiotics: Review of the Evidence With Focus on Children. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2006. 43:550-557.
7. Pérez Moreno J, Maturana D, Álvarez-Calatayud G, Bodas A. Guías de práctica clínica para el empleo de probióticos y prebióticos. En: Álvarez-Calatayud G, Marcos A, Margollés A (Eds.). Probióticos, prebióticos y salud: Evidencia científica. Madrid: Ergon; 2016. p. 375-393.
8. Espín B, Díaz JJ. Diarrea y trastornos funcionales digestivos en Pediatría. En: Álvarez-Calatayud G, Marcos A, Margollés A (Eds.). Probióticos, prebióticos y salud: Evidencia científica. Madrid: Ergon; 2016. p. 207-212.
9. Guarner F, Sanders ME, Kaufmann P, de Paula JA, Fedorak R, Garisch J et al. World Gastroenterology Organization. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines: probiotics and prebiotics February 2017. (www.worldgastroenterology.org/probiotics-prebiotics.html).
10. Szajewska H, Guarino A, Hojsak I, Indrio F, Kolacek S, Shamir R, et al. Use of probiotics for management of acute gastroenteritis: a position paper by the ESPGHAN Working Group for Probiotics and Prebiotics. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2014. 58(4):531-9.
11. Szajewska H, Canani RB, Guarino A, Hojsak I, Indrio F, Kolacek S et al. on Behalf of the ESPGHAN Working Group for Probiotics/Prebiotics. Probiotics for the Prevention of Antibiotic-Associated Diarrhea in Children. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2016. 62(3):495-506.

DIARREA AGUDA EN LA INFANCIA

(Adaptado del procedimiento para el Servicio de Indicación Farmacéutica de Foro de Atención Farmacéutica)



PS: Problema de salud / PRM: Problemas relacionados con los medicamentos / RNM: Resultados negativos asociados a los medicamentos.

2.3.2. DIARREA AGUDA EN ADULTOS

1. Definición clínica de la patología. La organización mundial de la salud (OMS) ha definido la diarrea como la ocurrencia de tres o más deposiciones blandas sueltas en un período de 24 h. La diarrea se considera que es aguda cuando dura varias horas o días pudiendo llegar a ser crónica o persistente cuando dura 14 días o más¹.

2. Epidemiología/Prevalencia de la patología. Entre los principales causantes de la diarrea aguda tenemos i) bacterias: productoras de toxinas (p. ej. *Escherichia coli*, *Vibrio cholerae*, *Bacillus cereus*); invasoras (p. ej. *E. coli* invasiva productor de diarrea, *Campylobacter jejuni* y *Clostridium difficile*); ii) virus: p. ej., rotavirus y adenovirus (serotipo 40/41) y iii) parásitos: p.ej., *Cryptosporidium parvum* (protozoario) y *Strongyloides stercoralis* (helminthos).

En los países industrializados, aunque los pacientes que mueren por diarrea son relativamente pocos, esta patología sigue siendo una causa importante de morbilidad y genera costes sustanciales al sistema de salud².

3. Sintomatología básica o síntomas de sospecha. Los pacientes que padecen de diarrea aguda, además del aumento del número de deposiciones líquidas, suelen tener malestar general, náuseas, vómitos, dolor abdominal, cólico (como retortijones) junto con sensación de hinchazón abdominal que mejoran con la deposición, a veces dolor de cabeza y con frecuencia fiebre en mayor o menor medida. En algunos casos, puede observarse sangre en las heces. Todos estos síntomas son más intensos al principio, de forma que en la mayoría de pacientes desaparecen al cabo de 2-4 días³.

Los criterios de gravedad sirven para establecer pautas de actuación de forma precoz. Así se puede clasificar la diarrea en⁴:

-Leve: el número de deposiciones es < 8, hay escaso dolor abdominal, no hay signos de deshidratación y la temperatura es < 38,5 °C

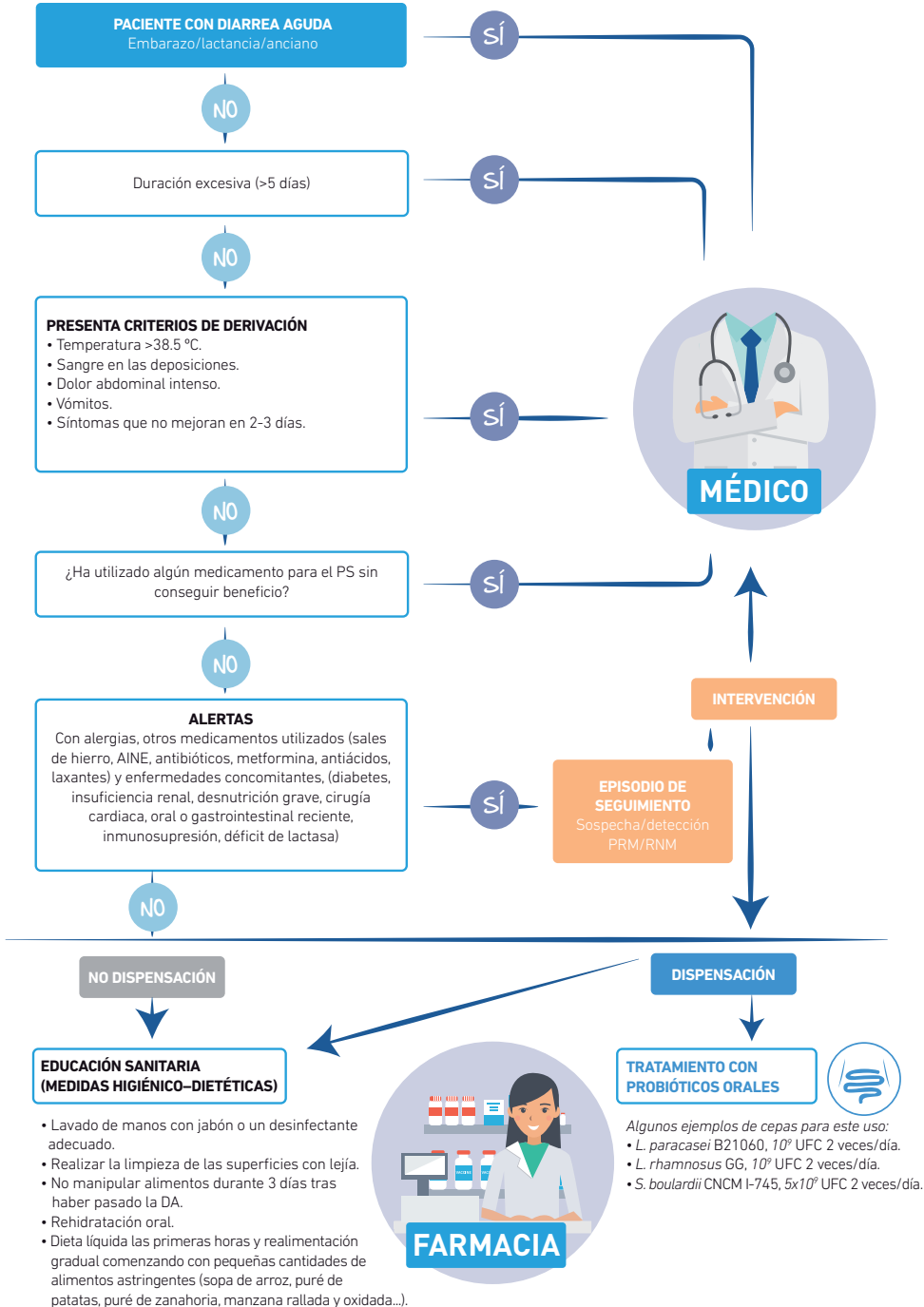
-Moderada-grave: la duración es superior a 5 días, la temperatura es > 38,5 °C, hay sangre en las deposiciones, existe deshidratación (pérdida de peso > 5%), la edad es superior a 80 años o el dolor abdominal es intenso.

4. Tratamiento con probióticos y evidencia científica. Frente al tratamiento tradicional surge el tratamiento con probióticos bien solos, o en combinación con otros medicamentos antidiarreicos. En la Guía sobre el uso de Probióticos y Prebióticos en Gastroenterología, publicada por la Organización Mundial de Gastroenterología⁵ aparecen recogidas diferentes indicaciones sobre el uso de los mismos, así como sus dosis, que, basándose en la evidencia clínica, han resultado ser eficaces tanto en la prevención como en el tratamiento de la diarrea aguda en adultos. Los probióticos recomendados son: *Lactobacillus paracasei* B 21060, *L. rhamnosus* GG y *Saccharomyces boulardii*. Para el tratamiento de la DA no aparecen evidencias científicas de que los prebióticos sean eficaces.

5. Conclusiones. Aunque no existe tanta evidencia del uso de probióticos en el tratamiento de la diarrea aguda en adultos como en niños, las principales guías de práctica clínica recomiendan su empleo, ya que sugieren que determinadas cepas son efectivas y seguras.

DIARREA AGUDA EN ADULTOS

(Adaptado del procedimiento para el Servicio de Indicación Farmacéutica de Foro de Atención Farmacéutica)



Referencias

1. Liévin-Le Moal V, Sarrazin-Davila L E, & Servin, A L. An experimental study and a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial to evaluate the antisecretory activity of *Lactobacillus acidophilus* strain LB against nonrotavirus diarrhea. *Pediatrics*, 2007, 120(4): e795-803.
2. Farthing, M, Salam, M., Lindberg, G, Dite, P., Khalif, I, Salazar-Lindo, E, et al. Diarrea aguda en adultos y niños: una perspectiva mundial. *Guía Práctica de la Organización Mundial de Gastroenterología (WGO)*, 2012, 1-26.
3. Moreira VF, López San Román A. Diarrea aguda. *Revista Española de Enfermedades Digestivas*, 2005, 97(4): 220.
4. Fernández de Piérola LB, Andrés, JB. Tratamiento de las enfermedades Gastroenterológicas, 2011. Eds. Ponce García, J. Capítulo 18, sección III. Pags 201-211. *Asociación Española de Gastroenterología*.
5. Guarner F, Sanders ME, Kaufmann P, de Paula JA, Fedorak R, Garisch J et al. World Gastroenterology Organization. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines: probiotics and prebiotics February 2017. (www.worldgastroenterology.org/probiotics-prebiotics.html).

2.3.3. DIARREA ASOCIADA A ANTIBIÓTICOS

1. Definición clínica de la patología. La diarrea asociada a antibióticos (DAA) ocurre cuando tras o durante el consumo de antibióticos, estos perturban el equilibrio de la microbiota intestinal causando una alteración de la misma¹.

2. Epidemiología/Prevalencia de la patología. El espectro clínico de la DAA es muy amplio; comprende desde formas leves, como por ejemplo, evacuaciones intestinales acuosas frecuentes y dolor abdominal, que ceden espontáneamente sin complicaciones, a formas graves de colitis pseudomembranosa con megacolon tóxico y sepsis potencialmente mortal².

La diarrea es un efecto secundario que aparece con una frecuencia que oscila entre el 2 y el 20% de los pacientes tratados con antimicrobianos. Esta frecuencia es variable y depende del tipo de antimicrobiano utilizado y de la vía y duración de su administración.

3. Sintomatología básica o síntomas de sospecha. Los pacientes presentan un aumento del número de las deposiciones, que suelen ser líquidas, abundantes, numerosas y en casos graves, con sangre. Se acompañan a veces de mal estado general, dolor abdominal y fiebre. En los casos más leves, que son la mayoría, la diarrea desaparece sin más. En los más graves puede dar lugar a deshidratación, disminución de la tensión arterial, perforación del intestino o muy raramente megacolon tóxico (dilatación masiva del intestino grueso con fallo del organismo por diseminación de la infección, que obliga a una intervención quirúrgica).

Los síntomas pueden aparecer cuando el paciente está tomando los antibióticos, pero en la mayor parte de los casos se manifiestan entre 1 y 10 días después de la suspensión del tratamiento. En algunos casos extremos, la diarrea puede aparecer hasta 45-60 días después de terminar de tomar el fármaco. Una sola dosis es a veces suficiente³.

4. Tratamiento con probióticos y evidencia científica. Es un hecho ya conocido que los prebióticos y/o probióticos son capaces de restaurar y volver a equilibrar esa "microbiota alterada" y, por ello, su aplicación en el tratamiento de la DAA es una opción cada vez más aceptada, asumida y extendida por parte de médicos, farmacéuticos y pacientes. Son más los estudios llevados a cabo con probióticos que con prebióticos. Los estudios clínicos realizados, han podido demostrar que la ingesta de probióticos en combinación con antibióticos reduce el riesgo de diarrea asociada a los mismos. De ahí, que estas cepas probióticas estén recomendadas para su prevención. En base a la evidencia clínica recogida en la guía de la organización mundial de Gastroenterología⁴ y otras guías^{5,6} con base científica, hemos incluido en la tabla 1, las cepas probióticas con aval científico suficiente como para ser usadas en el tratamiento de la DAA. Además, se ha incluido una mezcla de cepas que también ha demostrado poseer eficacia contra la DAA, mostrando una reducción en la incidencia, duración y severidad de la DAA y algunos síntomas asociados, y estabilizando la microbiota intestinal durante y después de la terapia con antibióticos en estudios clínicos.

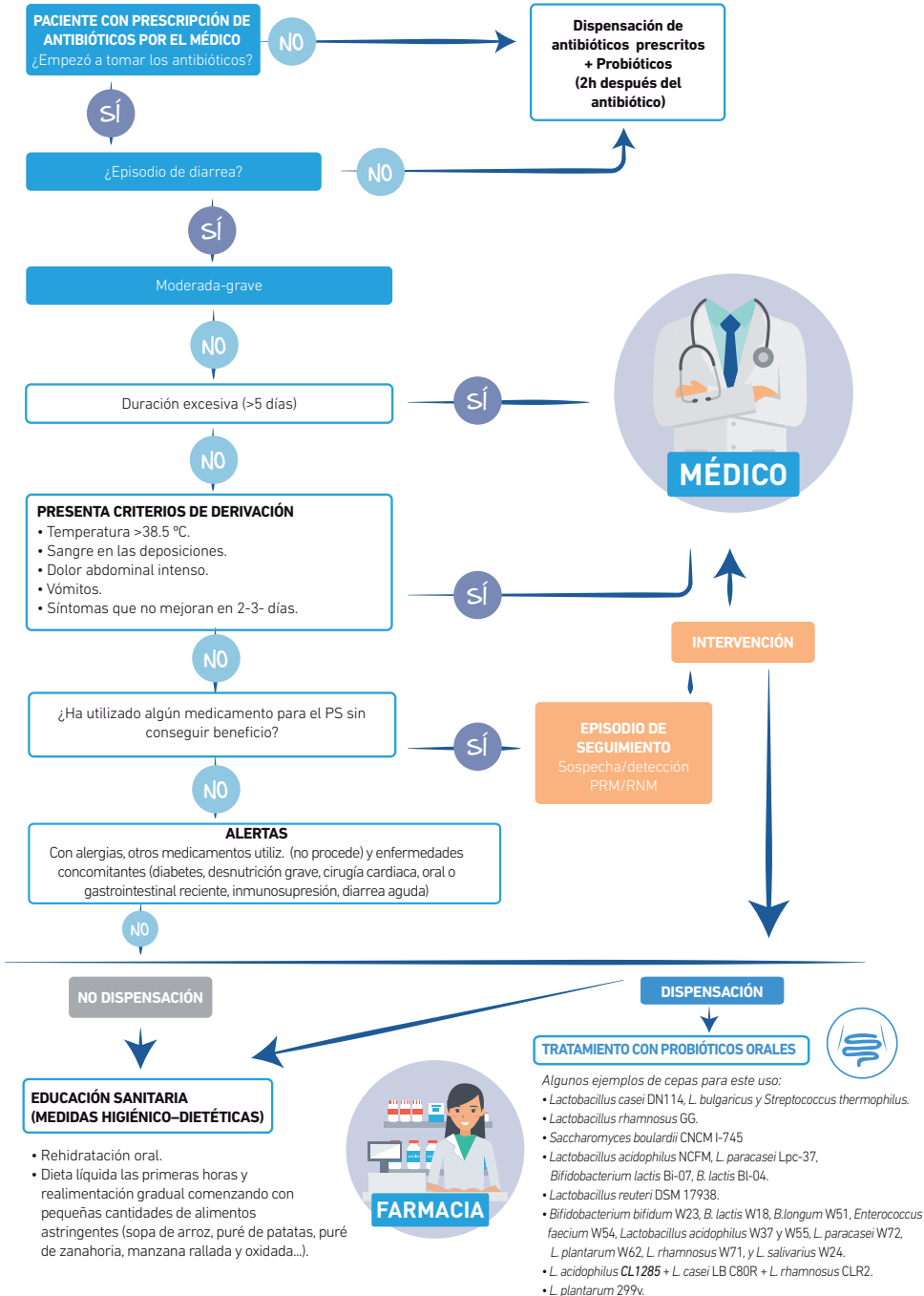
5. Conclusiones. La evidencia científica sugiere el empleo concomitante de ciertas cepas probióticas para prevenir la diarrea asociada al consumo de antibióticos a cualquier edad como recomiendan las principales guías de práctica clínica.

CEPA PROBIÓTICA	DOSIS	REFERENCIA
<i>Lactobacillus casei</i> DN114, <i>L. bulgaricus</i> y <i>Streptococcus thermophilus</i>	>10 ¹⁰ UFC al día	[7]
<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG	10 ¹⁰ UFC 2 veces al día	[7]
<i>Saccharomyces boulardii</i> CNCM I-745	10 ⁹ UFC o 250 mg, 2 veces al día	[7] [8]
<i>Lactobacillus acidophilus</i> NCFM, <i>L. paracasei</i> Lpc-37, <i>Bifidobacterium lactis</i> Bi-07, <i>B. lactis</i> Bl-04	2,5-5x10 ¹⁰ UFC 1 vez al día	[10][11]
<i>Lactobacillus reuteri</i> DSM 17938	10 ⁸ UFC 2 veces al día	[9]
<i>Bifidobacterium bifidum</i> W23, <i>B. lactis</i> W18, <i>B. longum</i> W51, <i>Enterococcus faecium</i> W54, <i>Lactobacillus acidophilus</i> W37 y W55, <i>L. paracasei</i> W72, <i>L. plantarum</i> W62, <i>L. rhamnosus</i> W71, y <i>L. salivarius</i> W24	10 ⁹ UFC/g, 5g, 2 veces al día	[11]
<i>L. acidophilus</i> CL1285 + <i>L. casei</i> LB C80R + <i>L. rhamnosus</i> CLR2	1,25-5 x 10 ¹⁰ UFC 1 vez al día	[13][14][15]
<i>L. plantarum</i> 299v	1x10 ¹⁰ UFC 1-2 cáps. al día	[16]

Tabla 1. Cepas probióticas y dosis indicadas, basadas en la evidencia clínica, en la prevención de la diarrea asociada a antibióticos (DAA) en adultos.

DIARREA ASOCIADA A ANTIBIÓTICOS

(Adaptado del procedimiento para el Servicio de Indicación Farmacéutica de Foro de Atención Farmacéutica)



Referencias

1. Beaugerie L & Petit J-C. Antibiotic associated diarrhea. *Best Pract. Res Cl Ga.* 2004, 18(2): 337-352.
2. Navas E. Prevención de...diarrea asociada a antibióticos. *GH Continuada.* 2004, 3 (2):83-87.
3. Moreira VF, López San Román A. Diarrea por antibióticos. *Rev. Esp. Enferm. Dig.* 2006, 98(7): 550
4. Guarner F, Sanders ME, Kaufmann P, de Paula JA, Fedorak R, Garisch J et al. World Gastroenterology Organization. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines: probiotics and prebiotics February 2017. (www.worldgastroenterology.org/probiotics-prebiotics.html).
5. Fernandez N, Cardelle-Cobas A, Regal P, Cepeda A, Fente C. Primera guía clínica basada en la evidencia médica para la suplementación con probióticos en la farmacia comunitaria española. *Farmaceuticos Comunitarios*, 2017, 9(1):14-27.
6. Skokovic-Sunjic D. Clinical guide to probiotic supplements. 2017 Edition. Canada (<http://www.probioticchart.ca/>)
7. Hempel S, Newberry SJ, Maher AR, Wang Z, Miles JNV, Shanman R, et al. Probiotics for the prevention and treatment of antibiotic-associated diarrhea: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2012 May 9; 307(18):1959-69.
8. Szajewska H, Kotodziej M. Systematic review with meta-analysis: *Saccharomyces boulardii* in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015 Oct; 42(7):793–801.
9. Cimperman L, Bayless G, Best K, Diligente A, Mordarski B, Oster M, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study of *Lactobacillus reuteri* ATCC 55730 for the prevention of antibiotic-associated diarrhea in hospitalized adults. *J Clin Gastroenterol.* 2011 Oct; 45(9):785–789.
10. Ouwehand AC, DongLian C, Weijian X, Stewart M, Ni J, Stewart T, et al. Probiotics reduce symptoms of antibiotic use in a hospital setting: a randomized dose response study. *Vaccine.* 2014 Jan 16; 32(4):458–463.
11. Engelbrektson A, Korzenik J R, Pittler A, Sanders M E, Klaenhammer T R, Leyer G, Kitts CL. Probiotics to minimize the disruption of faecal microbiota in healthy subjects undergoing antibiotic therapy. *J Med Microbiol.* 2009, 58(5):663-670.
12. Koning CJM, Jonkers DMAE, Stobberingh EE, Mulder L, Rombouts FM, Stockbrügger RW. The effect of a multispecies probiotic on the intestinal microbiota and bowel movements in healthy volunteers taking the antibiotic amoxicillin. *Am J Gastroenterol.* 2008 Jan; 103(1):178–189.
13. Cimperman L, Best K, Oster M, Mordarski B, Smith M, Diligente A, et al. Poster presented at the Clinical Nutrition Week 2009 conference. 1-4 Feb 2009, New Orleans, Louisiana, USA. *J Parenter Enteral Nutr.* 2009, 33(229): abstract SP-31.
14. Beausoleil M, Fortier N, Guénette S, L'Ecuyer A, Savoie M, Franco M, et al. Effect of a fermented milk combining *Lactobacillus acidophilus* C11285 and *Lactobacillus casei* in the prevention of antibiotic-associated diarrhea: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Can. J. Gastroenterol.* 2007, 21:732-736

15. Gao X W, Mubasher M, Fang C Y, Reife C, Miller L E. Dose–Response Efficacy of a Proprietary Probiotic Formula of *Lactobacillus acidophilus* CL1285 and *Lactobacillus casei* LBC80R for Antibiotic-Associated Diarrhea and *Clostridium difficile*-Associated Diarrhea Prophylaxis in Adult Patients. *Am. J. Gastroenterol.*, 2010, 105: 1636-1641.
16. Sampalis J, Psaradellis E, Rampakakis E. Efficacy of BIO-K+ CL1285® in the reduction of antibiotic-associated diarrhea – a placebo controlled double-blind randomized multicenter study. *Arch. Med. Sci.*, 2010, 6: 56-64.
17. Lonnermark E, Friman V, Lappas G, Sandberg T, Berggren A, Adlerberth I. Intake of *Lactobacillus plantarum* Reduces Certain Gastrointestinal Symptoms During Treatment With Antibiotics. *J Clin Gastroenterol.*, 2010, 44(2): 106-112.

2.3.4. CÓLICO DEL LACTANTE

1. Definición clínica de la patología. Se trata de un trastorno funcional digestivo definido por los recientes criterios Roma IV¹. Son episodios de irritabilidad o llanto sin causa aparente en un lactante menor de 5 meses de edad, de 3 o más horas de duración al día, al menos 3 días por semana y durante al menos 1 semana. Además cursan en un lactante sano y sin afectación del crecimiento. De manera característica, dichos episodios tienen predominio vespertino, son paroxísticos y asocian hipertonia².

2. Epidemiología /prevalencia de la patología. El cólico del lactante es un motivo de consulta frecuente en la práctica clínica pediátrica habitual tanto en Urgencias como en Atención Primaria con visitas frecuentes a las Farmacias Comunitarias. Los episodios comienzan típicamente a partir de las dos semanas de vida, tienen su pico de máxima intensidad alrededor de las 6 semanas y desaparecen progresivamente hacia los 4-5 meses de edad. Su incidencia se estima en torno a un 5-28%, dependiendo de las series. No parece existir diferencias en cuanto a sexo, raza, paridad ni tipo de lactancia. La etiopatogenia de esta entidad es actualmente desconocida y probablemente multifactorial. Por ese motivo, se cree que se asocian numerosos factores etiológicos: gastrointestinales, psicosociales y relacionados con el neurodesarrollo³.

3. Tratamiento farmacológico/dietético. Aunque la resolución es espontánea sin complicaciones y con buena ganancia ponderal del bebé y desapareciendo hasta en el 90% de los casos a los 4 meses, el objetivo del tratamiento es ayudar a los padres a hacer frente el llanto y prevenir las secuelas de la mala relación padre/madre-hijo. Numerosos tratamientos se han utilizado para el tratamiento del cólico del lactante, no todos con la misma evidencia científica⁴. Entre ellos se han propuesto los siguientes:

Técnicas de apoyo psicológico a los padres; consejos para reducir el estrés evitando situaciones de culpabilidad y frustración. Hay que explicar la benignidad del cuadro a los familiares y si persiste la necesidad de aliviar la sintomatología, podremos ofrecer un tratamiento.

Cuidados especiales como balanceo, paseos en coche, baño templado, método Ohgi, envolver al niño. Existen metaanálisis que muestran una reducción del tiempo de llanto con los masajes, así como mejoría del sueño en el niño. No hay evidencia científica para la manipulación espinal y la osteopatía craneal.

Cambios en la alimentación con fórmulas hipoalergénicas (parcialmente hidrolizadas), de soja, sin lactosa, enriquecidas en fibra o extensamente hidrolizadas, dieta materna exenta de lácteos, modificación en las técnicas de alimentación, etc. No probar más de 2 semanas si no funciona.

Desde hace muchos años se intenta aliviar el llanto con fitoterapia con infusiones de hierbas con propiedades antiespasmódicas como el hinojo, la manzanilla y la melisa.

El anís estrellado está contraindicado desde hace unos años^{5,6}.

Los preparados homeopáticos son muy demandados por carecer de efectos secundarios y, presumiblemente, tener propiedades miorrelajantes y espasmolíticas aunque faltan estudios con rigor científico que lo avalen.

Fármacos: La simeticona no ha mostrado beneficio en ensayos clínicos respecto al placebo. Los fármacos anticolinérgicos están contraindicados en el tratamiento del cólico. Los antiácidos no están indicados, salvo que se demuestre reflujo gastroesofágico. La sacarosa se ha usado por el efecto relajante que induce al liberar opioides endógenos pero hay poca evidencia que avale su uso. No hay efecto beneficioso demostrado en ensayos clínicos con lactasa para el cólico⁷.

4. Tratamiento con probióticos y evidencia científica. El empleo de cepas probióticas se basa en la existencia de una microbiota colónica anormal en los lactantes con cólicos, independientemente de ser alimentados natural o artificialmente⁸. Actúa mejorando la motilidad intestinal y ejerciendo efectos directos en la vía nerviosa del dolor visceral. La cepa de *Lactobacillus reuteri* DSM 17938, administrada en forma liofilizada a una dosis de 10⁸ UFC/día es la que más evidencia científica tiene⁹. En varios estudios prospectivos y aleatorizados realizados hasta ahora, en el que se compara el uso de la cepa de *L.reuteri* frente a simeticona y frente a placebo se ha observado que la tasa de respondedores al tratamiento fue significativamente mayor en el grupo probiótico a partir de la segunda semana con reducción del tiempo de llanto diario y disminución significativa en la percepción de los padres sobre la severidad del cólico¹⁰⁻¹¹.

La mezcla de *Bifidobacterium longum* CECT 7894 y *Pediococcus pentosaceus* CECT 8330 se ha asociado a una menor producción de flatulencia¹².

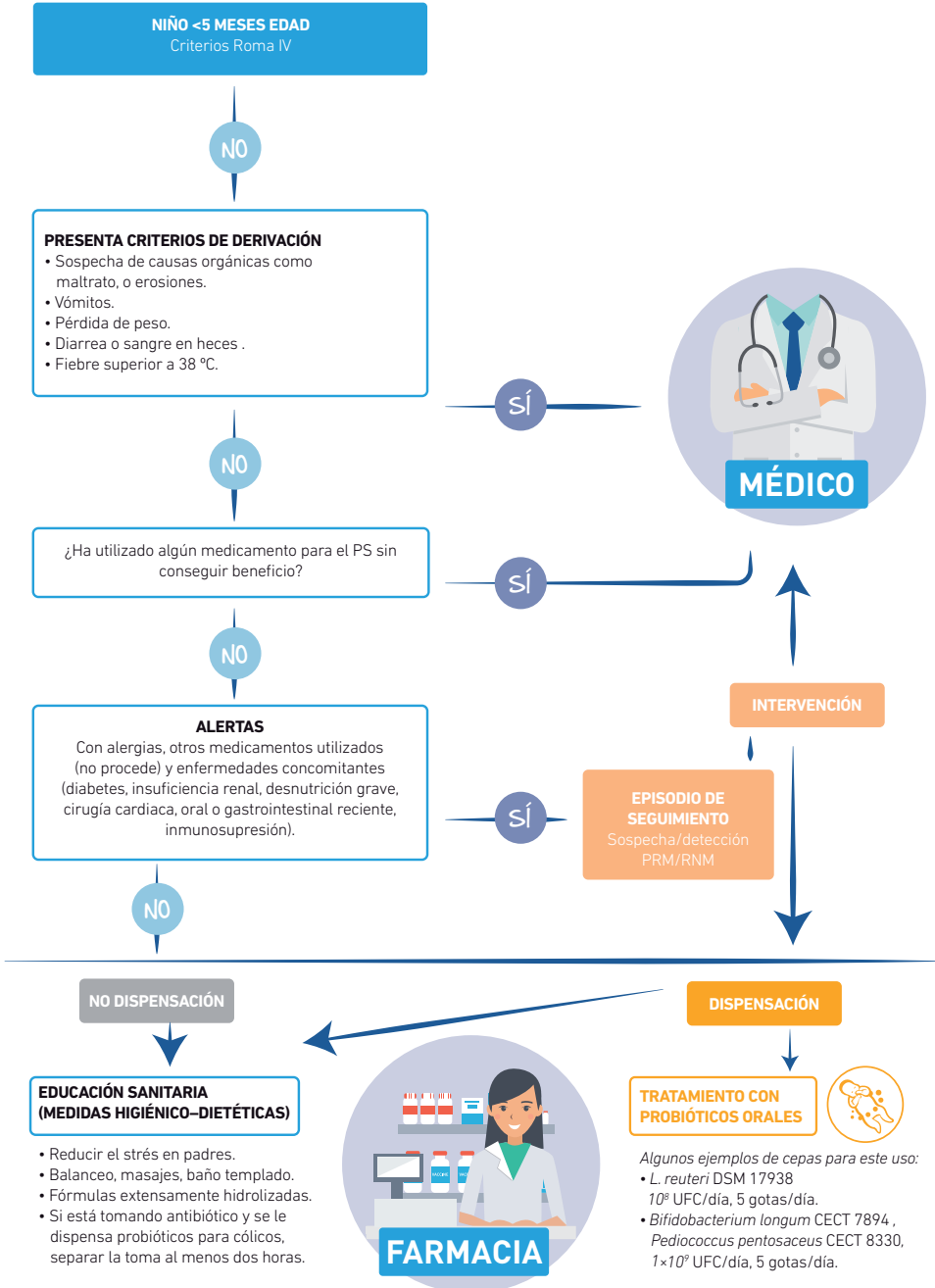
5. Conclusiones. Ciertos probióticos podrían actuar, por un lado sobre la alteración de microbiota descrita en el cólico del lactante y, por otro, mejorando la motilidad intestinal, modificando la percepción de dolor intestinal por inhibición de la contractilidad intestinal y disminuyendo la inflamación intestinal, así como inhibiendo el crecimiento de bacterias coliformes productoras de gas en niños con cólicos.

Referencias

1. Benninga M.A, Nurko S, Faure C, Hyman PE, Roberts I.S.J, Schechter NL Childhood functional gastrointestinal disorders: neonate/toddler. *Gastroenterology* 2016; 150: 1443–1455.
2. Slocker M, Álvarez-Calatayud G. Cólico del lactante. En: Álvarez-Calatayud G (Eds.). *Probioticoterapia en Gastroenterología*. Madrid: Pharma&Health; 2013. p. 52-53.
3. Pérez Moreno J, Taboada M, Tolin M, Sánchez C, Álvarez-Calatayud G. Probioticoterapia en el cólico del lactante. *Nutr Hosp*. 2015;31 S1:s78-s82.
4. *Drug and therapeutics bulletin*. Management of infantile colic. *BMJ* 2013; 347: f4102.
5. Perry R1, Hunt K, Ernst E. Nutritional supplements and other complementary medicines for infantile colic: a systematic review. *Pediatrics*. 2011;127(4):720-33.
6. Informe del Comité Científico de la Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición (AESAN) sobre los riesgos asociados al consumo de anís estrellado en forma de infusión en la población infantil. *Revista del Comité Científico AESAN* 2009; 11: 47-63. (<http://www.aecosan.msssi.gob.es>.) Savino F, Tarasco V. New treatments for infant colic. *Curr Opin Pediatr* 2010; 22:791-797.
7. Weerth C, Fuentes S, Puylaert P, de Vos MW. Intestinal microbiota of infants with colic: development and specific signatures. *Pediatrics* 2013; 131:e550-558.
8. Urbańska M, Szajewska H. The efficacy of *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 in infants and children: a review of the current evidence. *Eur J Pediatr* 2014; 173:1327-1333.
9. Pérez Moreno J, Maturana D, Álvarez-Calatayud G, Bodas A. Guías de práctica clínica para el empleo de probióticos y prebióticos. En: Álvarez-Calatayud G, Marcos A, Margollés A (Eds.). *Probióticos, prebióticos y salud: Evidencia científica*. Madrid: Ergon; 2016. p. 375-393.
10. Espín B, Díaz JJ. Diarrea y trastornos funcionales digestivos en Pediatría. En: Álvarez-Calatayud G, Marcos A, Margollés A (Eds.). *Probióticos, prebióticos y salud: Evidencia científica*. Madrid: Ergon; 2016. p. 207-212.
11. Guarner F, Sanders ME, Kaufmann P, de Paula JA, Fedorak R, Garisch J et al. World Gastroenterology Organization. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines: probiotics and prebiotics February 2017 (www.worldgastroenterology.org/probiotics-prebiotics.html).
12. Santas J, et al. *Pediococcus pentosaceus* CECT 8330 and *Bifidobacterium longum* CECT 7894 show a trend towards lowering infantile excessive crying syndrome in a pilot clinical trial. *Int J Pharm Bio Sci*. 2015; 6(2): 458 – 466.

CÓLICO DEL LACTANTE

(Adaptado del procedimiento para el Servicio de Indicación Farmacéutica de Foro de Atención Farmacéutica)



PS: Problema de salud / PRM: Problemas relacionados con los medicamentos / RNM: Resultados negativos asociados a los medicamentos.

2.3.5. SÍNDROME DEL INTESTINO IRRITABLE

1. Definición clínica de la patología. El síndrome del intestino irritable (SII) es un trastorno funcional digestivo que se define clínicamente por la asociación de malestar o dolor abdominal y alteraciones en el hábito deposicional (en número o en consistencia) sin causa orgánica conocida¹.

2. Epidemiología/Prevalencia de la patología. El SII lo sufre un 5-11% de la población^{2,3}, muestra una clara predilección por las mujeres (14-24% frente al 5-19% en los varones) y suele aparecer antes de los 35 años de edad, siendo mayor su incidencia en individuos de entre 20-39 años y disminuyendo a partir de los 60 años². Es más frecuente en pacientes con otras patologías digestivas funcionales (sobre todo dispepsia, es decir, molestias inespecíficas de estómago no ulcerosas), en mujeres con alteraciones ginecológicas (dismenorrea) y en pacientes con enfermedades psiquiátricas (bulimia, depresión, esquizofrenia).

3. Sintomatología básica o síntomas de sospecha. El síntoma principal del Síndrome de Intestino Irritable (SII) es el dolor abdominal acompañado de cambios en la frecuencia y/o consistencia de las deposiciones, presentando episodios de diarrea o estreñimiento.

Es un trastorno crónico, que se caracteriza por períodos de exacerbación que alternan con períodos de remisión de síntomas. El dolor abdominal puede ser difuso o localizado en hemiabdomen inferior, de moderada intensidad, que se alivia tras la defecación, respeta el sueño y suele relacionarse su comienzo con la ingesta de algún alimento¹.

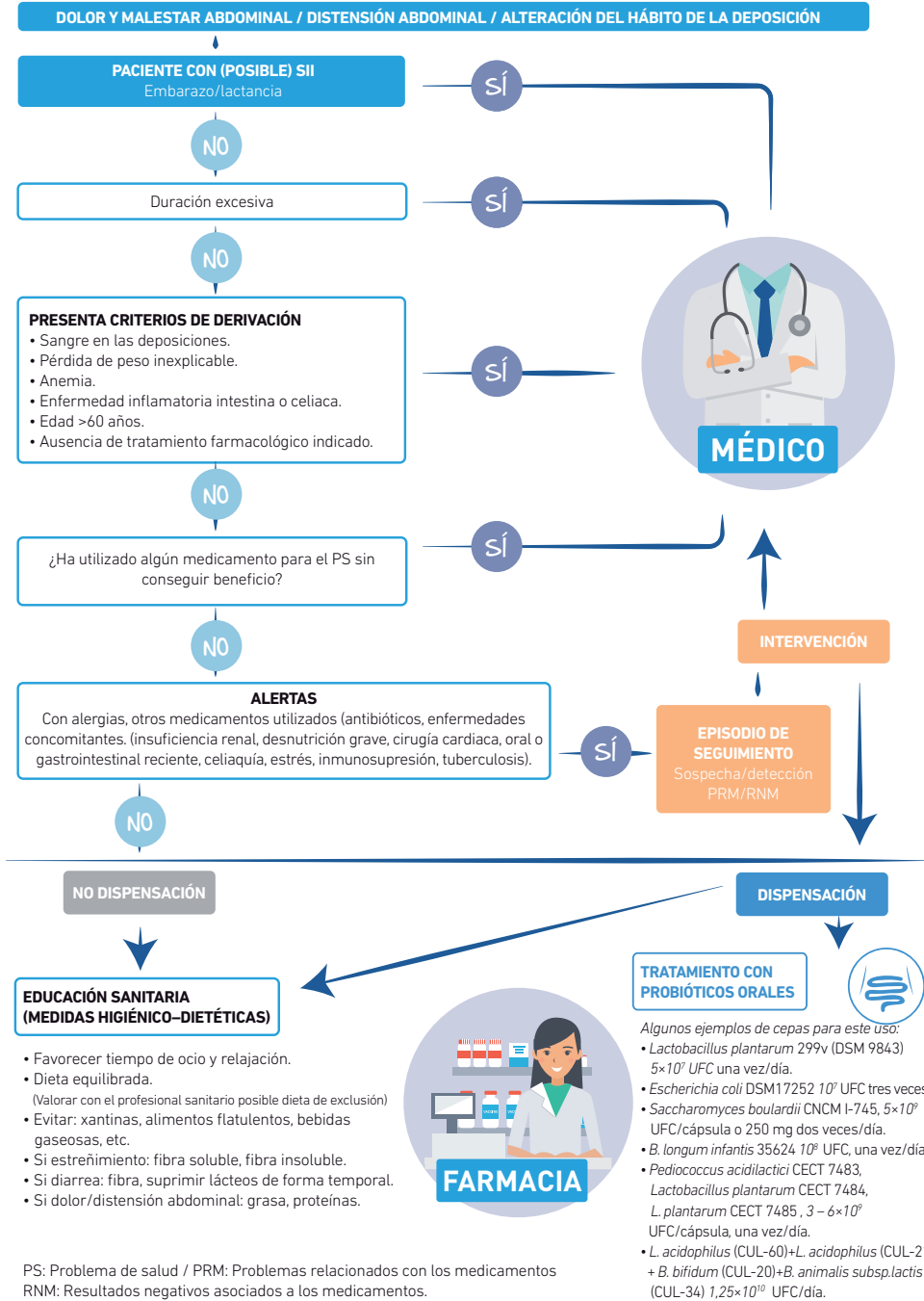
4. Tratamiento con probióticos y evidencia científica. Debido a la ineficacia y a los efectos secundarios de algunos fármacos, tanto los pacientes como los profesionales de la salud, han buscado y continúan buscando, nuevos tratamientos con eficacia frente al SII. En este sentido, varios estudios han demostrado efectos beneficiosos en el uso de probióticos en casos de SII, más concretamente en los que se refiere al alivio de los síntomas (dolor abdominal, flatulencia y distensión, entre otros). Son varias las cepas y mezclas de cepas que han mostrado esa eficacia en adultos, tal y como se recoge en la guía publicado por la WGO del presente año⁴ y otras guías^{5,6}. Entre ellas se encuentran las siguientes cepas probióticas: *B. longum infantis* 35624; *Escherichia coli* DSM 17252; la mezcla: *L. plantarum* (CECT 7484 y CECT 7485) y *P. acidilactici* (CECT 7483); *L. plantarum* 299v (DSM 9843); la mezcla: *L. rhamnosus* NCIMB 30174, *L. plantarum* NCIMB 30173, *L. acidophilus* NCIMB 30175, y *E. faecium* NCIMB 30176 y la levadura *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 entre otros.

En niños, también se ha encontrado eficacia demostrada⁵ para las cepas de *L. reuteri protectis* (DSM 17938) y *L. rhamnosus* GG (ATCC 53103) y la mezcla probiótica *L. acidophilus* SD5212 (DSM 24735), *L. casei subsp. paracasei* SD5218 (DSM 24733), *L. delbrueckii subsp. bulgaricus* SD5210 (DSM 24730), *L. plantarum* SD5209 (DSM 24730), *B. longum* SD5219 (DSM 24736), *B. infantis* SD5220 (DSM 24737), *B. breve* SD5206 (DSM 24732) y *S. thermophilus* SD5207 (DSM 24731).

También existen evidencias de que ciertos alimentos funcionales conteniendo probióticos, como es el caso de *B. animalis* DN-173 010 en una leche fermentada conteniendo también *S. thermophilus* y *L. bulgaricus*, pueden ejercer un efecto positivo en los síntomas de SII. Algunos estudios

SÍNDROME DEL INTESTINO IRRITABLE

(Adaptado del procedimiento para el Servicio de Indicación Farmacéutica de Foro de Atención Farmacéutica)



PS: Problema de salud / PRM: Problemas relacionados con los medicamentos
RNM: Resultados negativos asociados a los medicamentos.

también muestra la eficacia de ciertos prebióticos como los fructooligosacáridos y los galactooligosacáridos, tal y como es recogido en la Guía de la WGO⁴, sin embargo, la evidencia es menor que en el caso de los probióticos citados anteriormente.

5. Conclusiones. Los metaanálisis más recientes sugieren que los probióticos disminuyen los síntomas del SII como la hinchazón y la flatulencia con ciertas cepas únicas o combinadas, aunque queda por concretar que cepas son más eficaces. Por ese motivo, en los últimos años están surgiendo nuevos ensayos bien diseñados con buenos resultados de eficacia.

Referencias

1. Grupo de trabajo de la guía de práctica clínica sobre el síndrome del intestino irritable. Manejo del paciente con síndrome del intestino irritable. Barcelona: Asociación Española de Gastroenterología, Sociedad Española de Familia y Comunitaria y Centro Cochrane Iberoamericano, 2005.
2. Wilkins T, Pepitone C, Alex B & Schade RR. Diagnosis and Management of IBS in Adults J Am Fam Physician, 2012, 86: 419-426.
3. Spiller R, Aziz Q, Creed F, Emmanuel A, Houghton L, Hungin P, et al. Guidelines on the irritable bowel syndrome: mechanisms and practical management. Gut, 2007, 56(12):1770-1798.
4. Guarner F, Sanders ME, Kaufmann P, de Paula JA, Fedorak R, Garisch J et al. World Gastroenterology Organization. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines: probiotics and prebiotics February 2017. (www.worldgastroenterology.org/probiotics-prebiotics.html).
5. Fernandez N, Cardelle-Cobas A, Regal P, Cepeda A, Fente C. Primera guía clínica basada en la evidencia médica para la suplementación con probióticos en la farmacia comunitaria española. Farmaceuticos Comunitarios, 2017, 9(1):14-27.
6. Skokovic-Sunjic D. Clinical guide to probiotic supplements. 2017 Edition. Canada (<http://www.probioticchart.ca/>)

2.3.6. EII (COLITIS ULCEROSA)

1. Definición clínica de la patología. La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) se entiende como el conjunto de enfermedades que afectan al tubo digestivo provocando procesos inflamatorios crónicos en alguna de sus partes. Entre estas enfermedades se encuentran la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn¹. Para la colitis la evidencia científica acerca del uso de probióticos es clara, no así para la enfermedad de Crohn, puesto que los estudios desarrollados hasta el momento muestran resultados contradictorios.

2. Epidemiología/Prevalencia de la patología. Las causas del origen de la EII se desconocen hasta el momento, pero la principal hipótesis se basa en que tiene lugar una respuesta inmune contra la microbiota intestinal, provocada por factores ambientales en un huésped genéticamente susceptible¹. El factor genético parece que está detrás de este tipo de enfermedades, ya que se han identificado varios genes implicados en la enfermedad, sin embargo, el rápido aumento de este tipo de enfermedades en los últimos años señala que los factores ambientales son clave en su desarrollo.

Los estudios llevados a cabo hasta el momento han demostrado que la microbiota intestinal de los individuos que sufren EII aparece alterada con respecto a los individuos sin EII. Aunque esta disbiosis depende de muchos factores, (como la medicación a la que está sometido el individuo, el perfil del mismo, la dieta, el método de investigación, etc.), ... la observación más consistente es que hay una disminución de las bacterias pertenecientes al *Phylum Firmicutes* y un aumento de las que pertenecen al *Phylum Proteobacteria*.

3. Sintomatología básica o síntomas de sospecha. La colitis ulcerosa es una EII caracterizada por la inflamación de las paredes del intestino grueso (colon y recto) que provoca unas pequeñas úlceras que son las causantes del dolor asociado a esta patología². La colitis ulcerosa puede afectar a una parte del intestino grueso más o menos extensa (proctitis, proctosigmoiditis, colitis izquierda, colitis extensa), o bien a todo el colon (pancolitis). Los síntomas aparecen en brotes que se alternan con fases de inactividad. La gravedad y la tipología de los síntomas dependen de lo afectado que esté el intestino grueso. Los más comunes son diarreas (con deposiciones con sangre, moco y pus), dolor abdominal, sensación continua de hacer una deposición (tenesmo), urgencia a la hora de hacer deposiciones y, ocasionalmente, fiebre, náuseas y vómitos³. Además pueden presentarse cuadros de anemia, fatiga e incluso alteraciones psicológicas.

4. Tratamiento con probióticos y evidencia científica. Centrándonos en el uso de los probióticos, se ha visto cómo la suplementación con probióticos en el tratamiento de la EII presenta efectos beneficiosos, como el de restablecer la homeostasis bacteriana en el intestino, regular el proceso inflamatorio, y restablecer el equilibrio de la microbiota intestinal, incrementando el número de especies "protectoras" y disminuyendo la carga patógena⁵. Son diversas las especies estudiadas en los diferentes tipos de EII. En la siguiente tabla podemos ver los probióticos que se consideran eficaces en base a su evidencia clínica en la colitis ulcerosa. Dichos probióticos aparecen recogidos en diferentes guías clínicas como

la de la WGO⁶ y otras guías como la canadiense con recomendaciones sobre la aplicación de probióticos^{7,8} y en una reciente publicación⁹ donde se reflejan nuevos estudios sobre la efectividad de los probióticos en la EII.

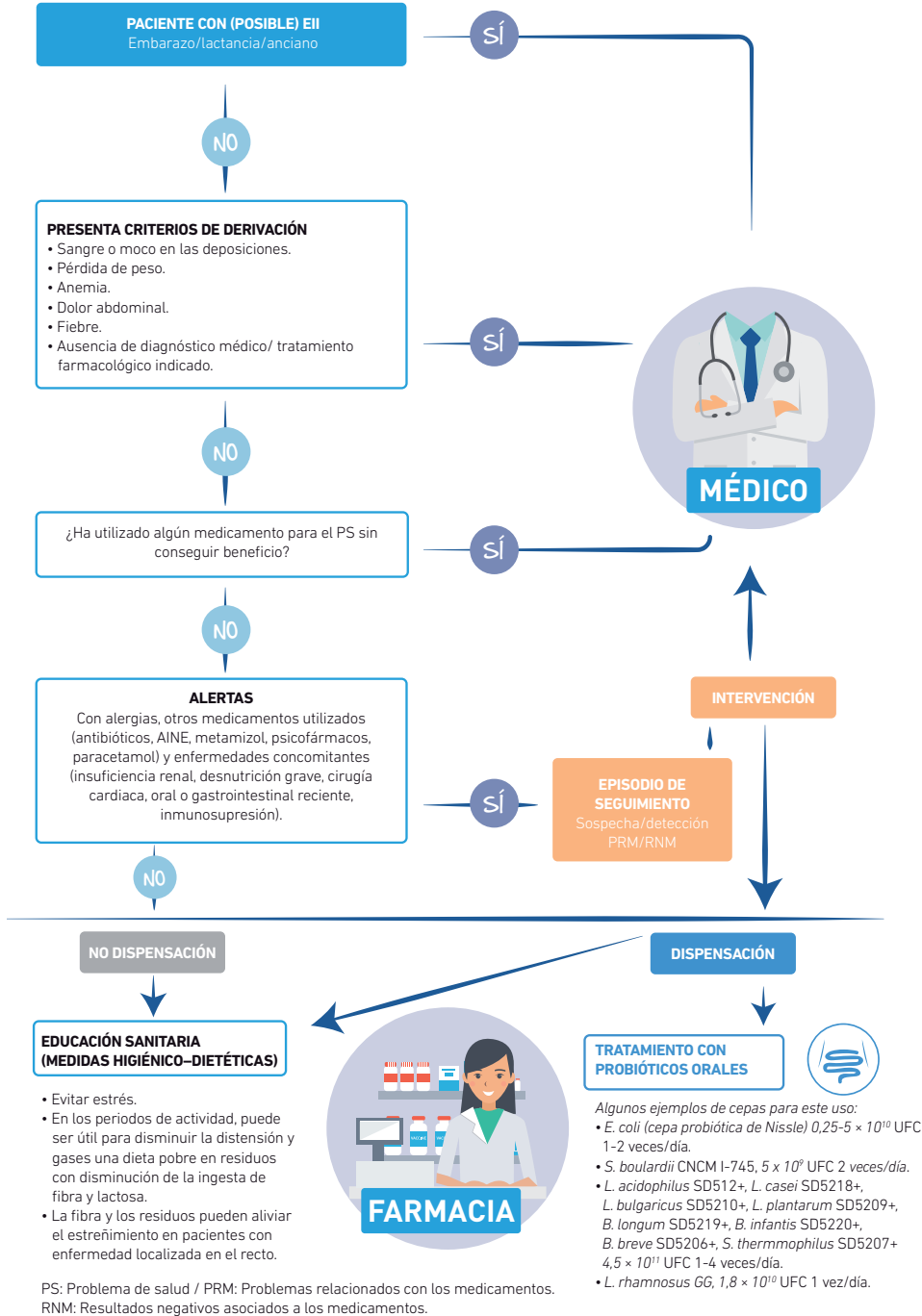
5. Conclusiones. Se ha observado que ciertas cepas han demostrado ser seguras y eficaces para el tratamiento de mantenimiento de la colitis ulcerosa leve-moderada tanto en adultos como en niños. De igual modo, se ha recomendado su empleo para prevenir los brotes de pouchitis.

EII	PROBIÓTICOS	DOSIS	REFERENCIA
Colitis	<i>E. coli</i> (cepa probiótica de Nissle)	0,25-5 x 10 ¹⁰ UFC 1-2 veces al día	[10][11][12]
	<i>S. boulardii</i> CNCM I-745	5 x 10 ⁹ UFC 2 veces al día	[13]
	<i>L. acidophilus</i> SD512 + <i>L. casei</i> SD5218 + <i>L. bulgaricus</i> SD5210 + <i>L. plantarum</i> SD5209 + <i>B. longum</i> SD5219 + <i>B. infantis</i> SD5220 + <i>B. breve</i> SD5206 + <i>S. thermophilus</i> SD5207	4,5 x 10 ¹¹ UFC 1-4 veces al día	[14][15][16]
	<i>L. rhamnosus</i> GG	1,8 x 10 ¹⁰ UFC 1 vez al día	[17]

Tabla 2. Cepas probióticas y dosis indicadas con evidencia científica en el tratamiento de la colitis ulcerosa.

EII (COLITIS ULCEROSA)

(Adaptado del procedimiento para el Servicio de Indicación Farmacéutica de Foro de Atención Farmacéutica)



Referencias

1. Matsuoka K, & Kanai T. The gut microbiota and inflammatory bowel disease. *Semin Immunopathol*, 2015, 37: 47-55.
2. Mackegney PF, Gordon RO, & Levine SM. A psychosomatic comparison of patients with ulcerative colitis and Crohn's disease. *Psychosom Med*, 1970, 32 (2): 113-224.
3. Roth B & Ohlsson B. Gastrointestinal symptoms and psychological well-being in patients with microscopic colitis. *Scand. J. Gastroenterol.*, 2013, 48 (1): 27-34.
4. Bringiotti R, Ierardi E, Lovero R, Losurdo G, Leo AD, & Principi M. Intestinal microbiota: The explosive mixture at the origin of inflammatory bowel disease? *World J Gastrointest Pathophysiol* 2014; 5(4): 550-559
5. Bai A & Ouyang Q. Probiotics and inflammatory bowel diseases. *Postgrad Med*, 2006, 82:376-382.
6. Guarner F, Sanders ME, Kaufmann P, de Paula JA, Fedorak R, Garisch J et al. World Gastroenterology Organization. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines: probiotics and prebiotics February 2017. (www.worldgastroenterology.org/probiotics-prebiotics.html).
7. Floch MH, Walker WA, Madsen K, Sanders ME, MacFarlane GT, Flint HJ, et al. Recommendations for probiotics use-2011 update. *J Clin Gastroenterol*, 2011, 45 (Suppl): S168-S171.
8. Skokovic-Sunjic D. Clinical guide to probiotic supplements. 2017 Edition. Canada (<http://www.probioticchart.ca/>)
9. Fernandez N, Cardelle-Cobas A, Regal P, Cepeda A, Fente C. Primera guía clínica basada en la evidencia médica para la suplementación con probióticos en la farmacia comunitaria española. *Farmaceuticos Comunitarios*, 2017, 9(1):14-27.
10. Henker J, Muller S, Laas M, Schreiner A, Schulze J. *Z. Gastroenterol.*, 2008, 46(9): 874-875
11. Kruis W, Fric P, Pokrotnieks J, Lukas M, Fixa B, Kascak M, et al. Double-blind comparison of an oral *Escherichia coli* preparation and mesalazine in maintaining remission of ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*, 1997, 11: 853-858.
12. Kruis W, Fric P, Pokrotnieks J, Lukás M, Fixa B, Kascak M, et al. 2004. Maintaining remission of ulcerative colitis with the probiotic *Escherichia coli* Nissle 1917 is as effective as with standard mesalazine. *Gut*, 53:1617-1623.
13. Guslandi M, Giollo P, Testoni PA. A pilot trial of *Saccharomyces boulardii* in ulcerative colitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2003; 15(6):697-8.
14. Sood A, Midha V, Makharia GK, Ahuja V, Singal D, Goswami P, et al. The probiotic preparation, VSL#3, induces remission in patients with mild-to-moderately active ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.*, 2009, 11: 1202-1209.
15. Tursi A, Brandimarte G, Giorgetti GM, Forti G, Modeo MD, & Gigliobianco A. Low-dose balsalazide plus a high-potency probiotic preparation is more effective than balsalazide alone or mesalazine in the treatment of acute mild-to-moderate ulcerative colitis. *Med Sci Monit*, 2004, 10 (11):P1126-131.
16. Tursi A, Brandimarte G, Papa A, Giglio A, Elisei W, Giorgetti GM, et al. . Treatment of relapsing mild-to-moderate ulcerative colitis with the probiotic VSL#3 as adjunctive to a standard pharmaceutical treatment: a double-blind , randomized, placebo-controlled study *Am J Gastroenterol*, 2010,105(10): 2218-2227

17. Zocco MA, Zileri dal Verme L, Cremonini F, Piscaglia EC, Nista M, Candelli M, et al. Efficacy of Lactobacillus GG in maintaining remission of ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*, 2006, 23:1567-1574.

2.3.7. TERAPIA COADYUVANTE PARA LA ERRADICACIÓN DE *HELICOBACTER PYLORI*

1. Definición clínica de la patología. La gastritis asociada a *Helicobacter* es una infección primaria del estómago causada por la bacteria *Helicobacter*. La especie más frecuente de *Helicobacter* encontrada en los pacientes con este tipo de gastritis es la *Helicobacter pylori* (*H. pylori*). Muy pocos casos de gastritis crónica se asocia con *Helicobacter heilmannii*. La *H. pylori* es una bacteria que causa inflamación crónica y que es una de las principales causas de úlcera gástrica en todo el mundo¹.

2. Epidemiología/Prevalencia de la patología. A nivel mundial hay varias cepas de *H. pylori* que difieren en su virulencia, y los diferentes factores que intervienen, como los vinculados al huésped y al ambiente, determinan diferencias en la expresión de la enfermedad. La edad, etnia, género, geografía y condición socioeconómica son factores importantes que influyen en la incidencia y prevalencia de la infección por *H. pylori*.

Se estima que alrededor del 50% de la población está infectada con *H. pylori*. La prevalencia general es alta, llegando a alcanzar valores de hasta un 90%² en los países en desarrollo y más baja en los países desarrollados; además, dentro de un mismo país puede haber una variación igualmente amplia de la prevalencia entre las poblaciones urbanas de mayor nivel económico y las poblaciones rurales. Las principales razones de estas variaciones tienen que ver con las diferencias socioeconómicas entre las poblaciones. La transmisión de *H. pylori* tiene lugar fundamentalmente por las vías oral-oral o fecal-oral. Son muchos los factores que intervienen en la prevalencia general de la infección, como la falta de una adecuada higiene, agua potable segura, higiene básica, dietas pobres y superpoblación³. En España la prevalencia es similar al dato mundial.

En la mayor parte de los casos la colonización bacteriana está presente durante toda la vida del paciente, pudiendo pasar desapercibida, por no presentar síntomas, hasta manifestarse dando lugar a patologías bastante serias^{4,5}. Las complicaciones a largo plazo de la gastritis crónica causada por la *H. pylori* como son la gastritis atrófica y el adenocarcinoma gástrico, son significativamente más prevalente en las áreas donde la prevalencia de *H. pylori* es mayor (países en desarrollo, Asia, America Central y del Sur)¹.

3. Sintomatología básica o síntomas de sospecha. La bacteria, al infectar la mucosa gástrica, desencadena una respuesta inflamatoria que clínicamente se expresa con un cuadro agudo o crónico. Los pacientes infectados por *H. pylori* pueden permanecer asintomáticos, o desarrollar varias formas clínicas, como son el síndrome doloroso de localización en epigastrio, úlcera gastroduodenal, gastritis aguda o crónica y, en el peor de los casos, cáncer gástrico⁶.

H. pylori causa más de la mitad de las úlceras pépticas en todo el mundo. Sin embargo, la mayoría de personas con *H. pylori* no desarrollan úlceras. Aún se desconoce por qué la bacteria causa úlceras en ciertas personas pero no en otras. Es probable, que el desarrollo de la úlcera dependa de las características de la persona infectada; del tipo de cepa de *H. pylori* presente; y de otros factores que los investigadores aún desconocen⁷.

El síntoma más común, tanto de las úlceras duodenales como las gástricas es el malestar abdominal, aunque también aparecen otros síntomas que incluyen pérdida de peso, falta de apetito, hinchazón, eructos, náuseas y vómitos.

4. Tratamiento con probióticos y evidencia científica. Entre los diferentes estudios acerca de terapias alternativas a la de antibióticos en el tratamiento de la *H. pylori*, el tratamiento con probióticos juega un papel interesante⁸. En la actualidad, ha habido muchos estudios preclínicos y clínicos mostrando su efectividad. Sin embargo, esta efectividad es parcial cuando la terapia es realizada sólo con probióticos, viéndose incrementada cuando estos se suministran junto con el tratamiento con antibióticos^{9,10}. Dentro de estos estudios tenemos la administración de cepas únicas o la administración de un conjunto de cepas. Los resultados publicados son en muchos casos, contradictorios, pero pese a ello hay una conclusión clara y en la que coinciden todos los estudios. Esta conclusión establece que tanto el probiótico *S. boulardii* como los el género *Lactobacillus spp.* son eficaces en la erradicación de la *H. pylori* cuando se utilizan como coadyuvantes a la terapia triple estándar (inhibidor de la bomba de protones, amoxicilina y clarotrimicina o metrodinazol y clarotrimicina)^{11,12}.

En este sentido, la WGO recoge en su guía sobre prebióticos y probióticos publicada en 2017¹³ que ciertos probióticos como *L. rhamnosus GG*, *B. clausii* y *S. boulardii* pueden utilizarse eficazmente como terapia adyuvante para la erradicación de la bacteria. También se ha observado dicha eficacia con la cepa *L. reuteri DSM 17938* sola o combinada con *L. reuteri ATCC 6475*.

El kéfir tomado dos veces al día también ha dado resultados positivos en este aspecto mejorando las tasas de erradicación en un 38%¹⁴.

El último Consenso de Maastrich de 2016 apoya que los probióticos son beneficiosos en la reducción de los efectos adversos de los antibióticos y aumentan la tolerabilidad de los regímenes de erradicación del *H. pylori*. Pueden ser especialmente útiles en los pacientes con infección por *H. pylori* refractaria a tratamientos previos o antecedentes de mala tolerancia gastrointestinal de los antibióticos¹⁵.

La guía clínica sobre suplementación con probióticos publicada cada año en Canadá¹⁶, recoge también la eficacia de *L. rhamnosus GG* y *S. boulardii* y *L. reuteri protectis DSM 17938*, puesto que han sido avalados científicamente, así como su eficacia también ha sido recogida en una guía española de reciente publicación¹⁷.

Otras cepas que han mostrado eficacia son *B. lactis BB-12* y *L. acidophilus LA-5*, cepas que pueden y son utilizadas en procesos de obtención de yogur o leches fermentadas y que tomadas en dosis de 10⁹ UFC, 1 o 2 veces al día ayudan a la erradicación de la bacteria como complemento al tratamiento con antibióticos.

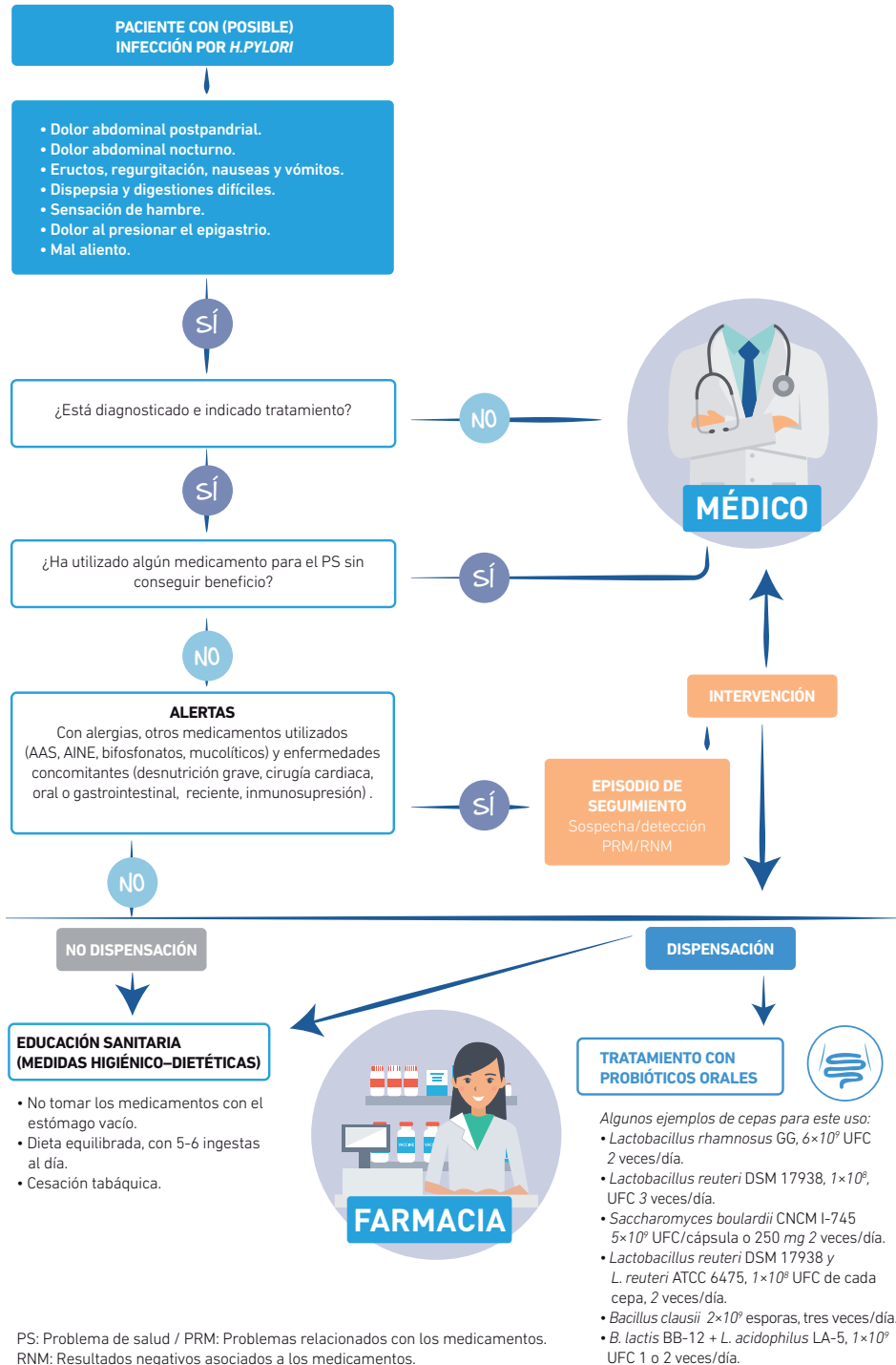
5. Conclusiones. Aunque hay muchos estudios sobre este tema, la evidencia científica únicamente ha probado la eficacia de determinados probióticos como terapia coadyuvante al tratamiento farmacológico convencional y es únicamente de esta manera como debe recomendarse su uso.

Referencias

1. Sepulveda AR, Younes M, & Palma Diaz MF. 2014. Helicobacter pylori-associated active gastritis. In. <http://emedicine.medscape.com/article/1610541-overview#a2>. Último acceso: Agosto 2017
2. Bartnik W. Clinical aspects of Helicobacter pylori infection. *Pol Arch Med Wewn* 2008, 118: 426-430.
3. Hunt RH, Xiao SD, Megraud F, Leon-Barua R, Bazzoli F, van der Merwe S, et al. Helicobacter pylori in developing countries. World Gastroenterology Organization (WGO) Global Guideline. *J Gastrointestin Liver Dis*, 2011, 20(3): 299-304.
4. Malfertheiner P, Mégraud F, O'Morain C, Hungin AP, Jones R, Axon A, et al. Management of Helicobacter pylori infection--the Maastricht IV/ Florence Consensus Report. *Aliment Pharmacol Ther*, 2002, 16: 167-180
5. Perri F, Qasim A, Marras L, & O'Morain C. Treatment of Helycobacter pylori infection. *Helicobacter*, 2003, 8, Suppl 1: 53-60.
6. García Capote E, Crespo Ramirez E, Guanche Garcelle H. Infección por Helicobacter pylori en pacientes atendidos en consulta de gastroenterología. *Rev Ciencias Médicas*. 2014,18, 3: 453-462 .
7. Kusters J G, Van Vliet AH, Kuipers EJ. Pathogenesis of Helicobacter pylori infection. *Clin Microbiol Rev*.2006; 19(3): 449-90
8. Ruggiero P. Use of probiotics in the fight against Helicobacter pylori. *World J. Gastrointest. Pathophysiol.*, 2014 5(4): 384-391
9. Foligné B, Daniel C, & Pot B. Probiotics from research to market: the possibilities, risks and challenges. *Curr Opin Microbiol*, 2013, 16: 284-292.
10. Guarner F, Khan AG, Garisch J, Eliakim R, Gangl A, Thomson A, et al. World Gastroenterology Organization Global Guidelines: probiotics and prebiotics October 2011. *J Clin Gastroenterol*, 2012, 46:468-481.
11. Szajewska H, Horvath A, & Piwowarczyk, A. Meta-analysis: the effects of Saccharomyces boulardii supplementation on Helicobacter pylori eradication rates and side effects during treatment. *Aliment Pharmacol Ther*, 2010, 32: 1069-1079.
12. Zou J, Dong J, & Yu X. Meta-analisis: Lactobacillus containing quadruple therapy versus standard triple first-line therapy for Helicobacter pylori eradication. *Helicobacter*, 2009, 14:97-107.
13. Guarner F, Sanders ME, Kaufmann P, de Paula JA, Fedorak R, Garisch J et al. World Gastroenterology Organization. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines: probiotics and prebiotics February 2017. (www.worldgastroenterology.org/probiotics-prebiotics.html)
14. Bekar O, Yilmaz Y, & Gultem M. Kefir improves the efficacy and tolerability of triple therapy in eradicating Helicobacter pylori. *J Med Food*, 2011, 14: 344-347.
15. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Gisbert JP, Kuipers EJ, Axon AT et al. Management of Helicobacter pylori infection—the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut* 2016;0: 1–25. doi:10.1136/gutjnl-2016-312288.
16. Skokovic-Sunjic D. Clinical guide to probiotic supplements. 2017 Edition. Canada (<http://www.probioticchart.ca/>)
17. Fernandez N, Cardelle-Cobas A, Regal P, Cepeda A, Fente C. Primera guía clínica basada en la evidencia médica para la suplementación con probióticos en la farmacia comunitaria española. *Farmaceuticos Comunitarios*, 2017, 9(1):14-27.

INFECCIÓN POR *HELICOBACTER PYLORI*

(Adaptado del procedimiento para el Servicio de Indicación Farmacéutica de Foro de Atención Farmacéutica)



2.3.8. ESTREÑIMIENTO FUNCIONAL

1. Definición clínica de la patología. El estreñimiento funcional se caracteriza por una disminución del número de deposiciones (menos de tres a la semana), de consistencia dura y de evolución superior a 6 meses. Puede haber otros síntomas acompañantes. Así, con frecuencia, las manifestaciones intestinales se asocian a molestia o dolor abdominal. Cuando este síntoma se alivia con la defecación o su aparición se asocia temporalmente a un aumento en la consistencia de las heces o a una disminución en la frecuencia de las deposiciones, se debería establecer el diagnóstico de síndrome de intestino irritable con predominio de estreñimiento¹.

La causa del estreñimiento funcional es desconocida. Se produce porque hay una lesión en los nervios que controlan los movimientos del intestino grueso o colon, o bien en los músculos de la pared. Existen casos de estreñimiento que son debidos a alguna enfermedad del colon, a enfermedades generales como diabetes o enfermedades sistémicas, entre otras, o bien, debido a la toma de medicamentos como pueden ser los antidepresivos, especialmente los tricíclicos, que producen estreñimiento como efecto secundario.

2. Epidemiología/Prevalencia de la patología. El estreñimiento es una situación clínica muy prevalente en adultos y en niños. Los valores publicados oscilan entre el 0,7% y el 79% con una media del 16%². Esta amplia variabilidad depende de las características de la población estudiada y de los criterios utilizados para el diagnóstico. Existe mucha variabilidad en los resultados de los estudios que han evaluado el impacto de la edad en la prevalencia del estreñimiento en adultos. Parece observarse una tendencia al aumento de esta prevalencia a partir de los 60 años y, en especial, a partir de los 70 años.

La mayoría de los estudios publicados coinciden en señalar una mayor prevalencia de estreñimiento en las mujeres que en los hombres. Se han comunicado valores hasta 10 veces superiores, situándose la media en 2,1 veces más prevalente¹.

3. Sintomatología básica o síntomas de sospecha. Las principales molestias, además del estreñimiento en sí mismo es dolor abdominal o de barriga y pesadez e hinchazón de barriga después de varios días sin hacer deposiciones o incluso después de comer¹.

4. Tratamiento con probióticos/prebióticos y evidencia científica. Aunque son pocos los estudios randomizados realizados hasta el momento, es preciso indicar que el uso de probióticos en población adulta sana ha demostrado tener un efecto positivo sobre el estreñimiento, en términos de tiempo de tránsito colónico, frecuencia defecatoria y consistencia de las heces.

Aunque es necesario que estos estudios se amplíen, incluyendo un número adecuado de pacientes y con una duración de tratamiento prolongada para definir el papel de los probióticos en el tratamiento del estreñimiento crónico funcional, ya hay evidencia científica

para algunas cepas probióticas^{3,4} como son el *L. reuteri protectis* y la mezcla de probióticos *L. acidophilus* SD5212 (DSM 24735), *L. casei subsp. paracasei* SD5218 (DSM 24733), *L. delbrueckii subsp. bulgaricus* SD5210 (DSM 24734), *L. plantarum* SD5209 (DSM 24730), *B. longum* SD5219 (DSM 24736), *B. infantis* SD5220 (DSM 24737), *B. breve* SD5206 (DSM 24732), *S. thermophilus* SD5207 (DSM 24731).

Mayor evidencia científica parecen tener los prebióticos cuyo mecanismo de acción estaría determinado por la modulación de la microbiota colónica, incluyendo en el peristaltismo mediante la modificación del pH colónico al aumentar la producción de ácidos grasos de cadena corta, ácido láctico, ácido acético, además del posible efecto inmunomodulador y antiinflamatorio, y la actividad inhibitoria de la microbiota alterada de estos pacientes. La última Guía de la WGO⁵ recomienda el empleo de lactulosa con un nivel de evidencia 2 y oligofruktosa y otros fructooligosacáridos (FOS) con nivel 3.

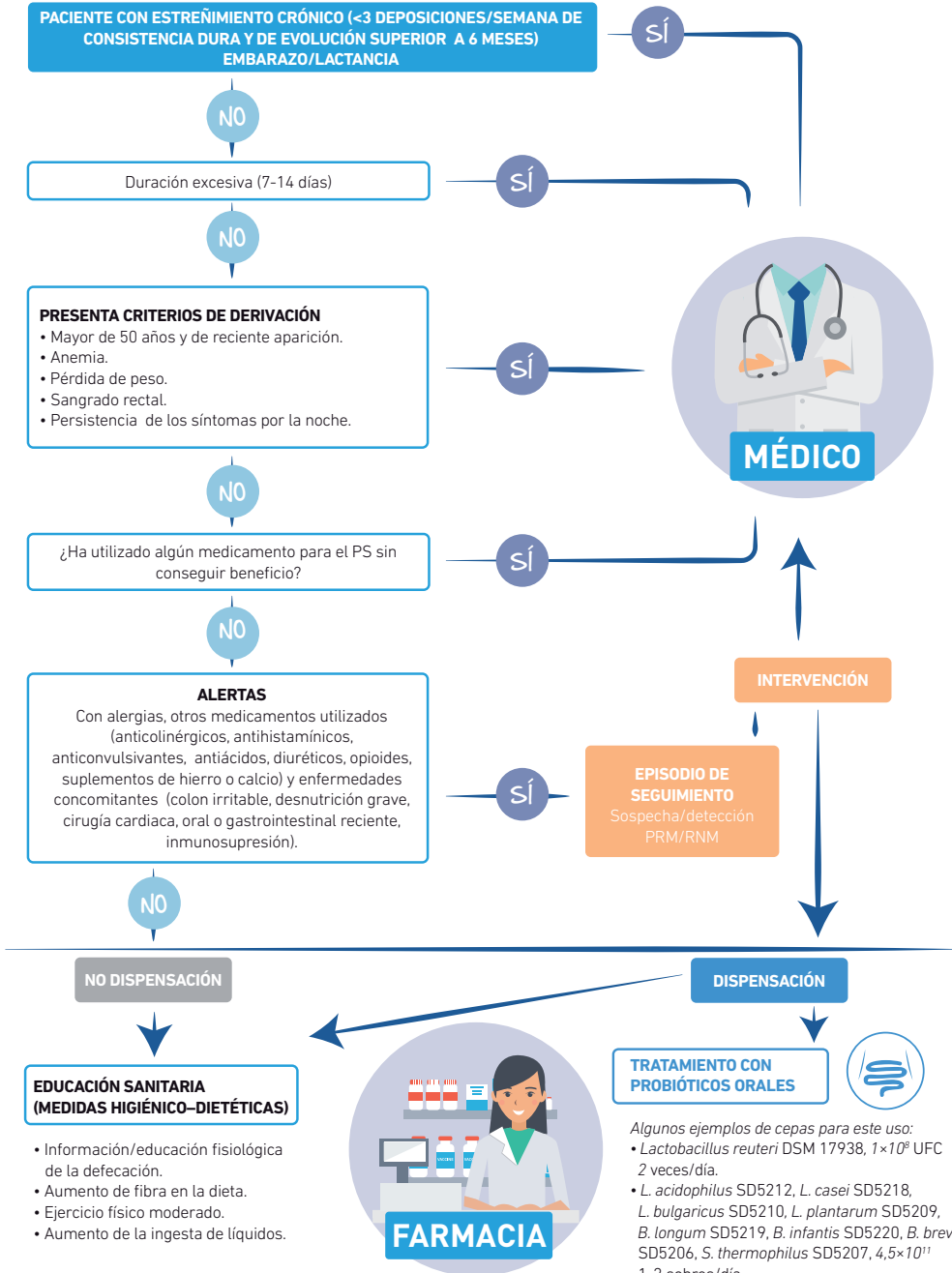
5. Conclusiones. Existen numerosos estudios sobre la aplicación de los probióticos y prebióticos en pacientes con estreñimiento con resultados esperanzadores, como el aumento del número de deposiciones y la disminución del dolor defecatorio. Sin embargo, diferentes revisiones sistemáticas concluyeron que no hay evidencia suficiente para su recomendación rutinaria, por lo que se necesitarían estudios de calidad para confirmar su efectividad.

Referencias

1. Garriguez Gil, V., Mas Mercader, P., Mora Miguel, F. Minguez Perez, M. 2013. Guía práctica de actuación diagnóstico-terapéutica de estreñimiento crónico. Fundación Española del Aparato Digestivo.
2. Mugie SM, Benninga MA, Di Lorenzo C. Epidemiology of constipation in children and adults: a systematic review. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2011; 25: 3-18.
3. Ojetti V, Ianiro G, Tortora A, D'Angelo G, Di Rienzo TA, Bibbò S, Gasbarrini A. The effect of lactobacillus reuteri supplementation in adults with chronic functional constipation: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Gastrointestin Liver Dis* 2014;23(4):387-91.
4. Parkes G, Chatoor D, Emmanuel A. The probiotic VSL# 3 increases scbm and reduces symptom severity scores in patients with functional constipation. *Gut* 2011;60 (Suppl 1):A163-.
5. Guarner F, Sanders ME, Kaufmann P, de Paula JA, Fedorak R, Garisch J et al. World Gastroenterology Organization. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines: probiotics and prebiotics February 2017. (www.worldgastroenterology.org/probiotics-prebiotics.html)

ESTREÑIMIENTO FUNCIONAL

(Adaptado del procedimiento para el Servicio de Indicación Farmacéutica de Foro de Atención Farmacéutica)



PS: Problema de salud / PRM: Problemas relacionados con los medicamentos. / RNM: Resultados negativos asociados a los medicamentos.

2.3.9. MALA-ABSORCIÓN DE LA LACTOSA EN ADULTOS

1. Definición clínica de la patología. Conjunto de síntomas gastrointestinales que se presentan tras la ingesta de lactosa. Como es bien sabido, la lactosa es un azúcar que se encuentra en la leche y otros productos lácteos. Además también se puede encontrar formando parte de otros alimentos como snacks, cereales, pan y embutidos, entre otros¹. El 20% de los medicamentos que tomamos normalmente también incluyen lactosa en su formulación. Para poder digerirla, necesitamos una enzima llamada lactasa que se encuentra en el intestino delgado. Normalmente cuando tenemos un déficit o un mal funcionamiento de esta enzima es cuando aparecen los problemas asociados a su digestión². Al no existir suficiente lactasa, gran parte de la lactosa no es digerida, y por lo tanto pasa sin ser absorbida al intestino grueso o colon. La lactosa en el colon es digerida o fermentada por las bacterias saprófitas o comensales presentes normalmente en esta zona del intestino, cambiando la acidez de ese medio, generando gases como metano e hidrógeno, y pudiendo producir molestias físicas o intolerancia clínica.

Una malabsorción de lactosa no conlleva necesariamente una intolerancia clínica.

De hecho, sólo un 30% de los individuos con malabsorción son sintomáticos. La aparición de estos síntomas no sólo depende de la actividad enzimática sino también de otros factores. La disminución o ausencia de lactasa intestinal se conoce como deficiencia de lactasa. Existen dos tipos que pueden darse en el individuo adulto:

Primaria: disminución fisiológica progresiva de lactasa intestinal. Depende del origen étnico o de factores genéticos hereditarios.

Secundaria: disminución causada por factores que lesionan la mucosa del intestino delgado, como por ejemplo, gastroenteritis, enfermedades inflamatorias, el uso de medicamentos, etc. Puede ser temporal.

La deficiencia congénita o alactasia, sería el tercer tipo de deficiencia de lactasa, es un trastorno genético muy poco frecuente y, se observa ya desde el nacimiento. En los casos en los que ocurre, los recién nacidos no pueden digerir la lactosa causándoles diarreas severas desde la primera ingesta de leche.

2. Epidemiología/Prevalencia de la patología. El déficit primario adquirido de lactasa o no persistencia de lactasa es la causa más frecuente de intolerancia a la lactosa. La reducción de actividad lactásica viene determinada por factores genéticos con una fuerte influencia étnica y geográfica. Es frecuente en población asiática, africana, sudamericana y del este de Europa, con una prevalencia del 60-100%. En España, la prevalencia estimada es del 30%³.

La pérdida de actividad lactásica en los individuos genéticamente predispuestos suele iniciarse en la media infancia (en torno a los 5 años) y es progresiva, aumentando la prevalencia con la edad. En países de alta prevalencia, la edad de inicio puede ser inferior. Las razas más propensas a sufrirla son la raza asiática (90%), la africana (75%) y los nativos

americanos (75%) siendo menos frecuente en personas de origen europeo u occidental. En España, la prevalencia estimada es del 30%³.

3. Sintomatología básica o síntomas de sospecha. Una malabsorción de lactosa no conlleva necesariamente una intolerancia clínica. De hecho, sólo un 30% de los individuos con malabsorción son sintomáticos. La aparición de estos síntomas no sólo depende de la actividad enzimática sino también de otros factores³. Los síntomas de una mala digestión o intolerancia a la lactosa pueden ser hinchazón, gases, náuseas, diarrea, dolor abdominal e incluso, calambres. Estos síntomas suelen aparecer, normalmente unos 30 min después de haber ingerido el producto que contiene lactosa.

La duración e intensidad de los mismos depende de la sensibilidad de la persona. Generalmente la intolerancia a la lactosa se intensifica con la edad, ya que el intestino va dejando de producir lactasa⁴.

4. Tratamiento con probióticos y evidencia científica. El uso de probióticos, sin embargo, se plantea como una alternativa al tratamiento de la malabsorción de la lactosa aunque en la bibliografía hay estudios contradictorios que indican, o bien la efectividad de los probióticos en estos casos de malabsorción⁵⁻⁷, o bien aquellos que establecen que realmente la suplementación con probióticos no es útil en los casos de mala absorción de la lactosa⁷⁻¹².

El hecho de que exista esta contradicción es debido al tipo de cepa estudiada y a la duración del tratamiento. En lo que respecta a la cepa, aquellas cepas que han dado buenos resultados presentan actividad lactasa. Entre estas cepas tenemos *S. thermophilus*, *L. delbrueckii subsp. Bulgaricus* (que son las típicas cepas iniciadoras en la elaboración del yogur)^{13,14} así, como otras cepas también presentes en otros productos lácteos fermentados, siendo estas cepas *L. acidophilus* NCFM, *L. johnsonii* LJ1, *B. longum*, 15708, *B. longum* B6 entre otros³. El probiótico *L. reuteri* DSM 17938¹⁵ también está indicado en el tratamiento de la mala absorción de la lactosa, apareciendo recogido en un trabajo de revisión que pretende ser una guía internacional del uso de probióticos en el manejo de determinados problemas gastrointestinales¹⁶.

Normalmente la dosis recomendada de estos probióticos para mejorar los signos asociados con la mala digestión de la lactosa, se basan en dosis de 10⁷-10⁹ UFC de cada cepa por gramo de producto (yogur, leche fermentada, etc.), teniendo este producto entre 275 y 500 g^{12,13} y con una toma de una vez al día.

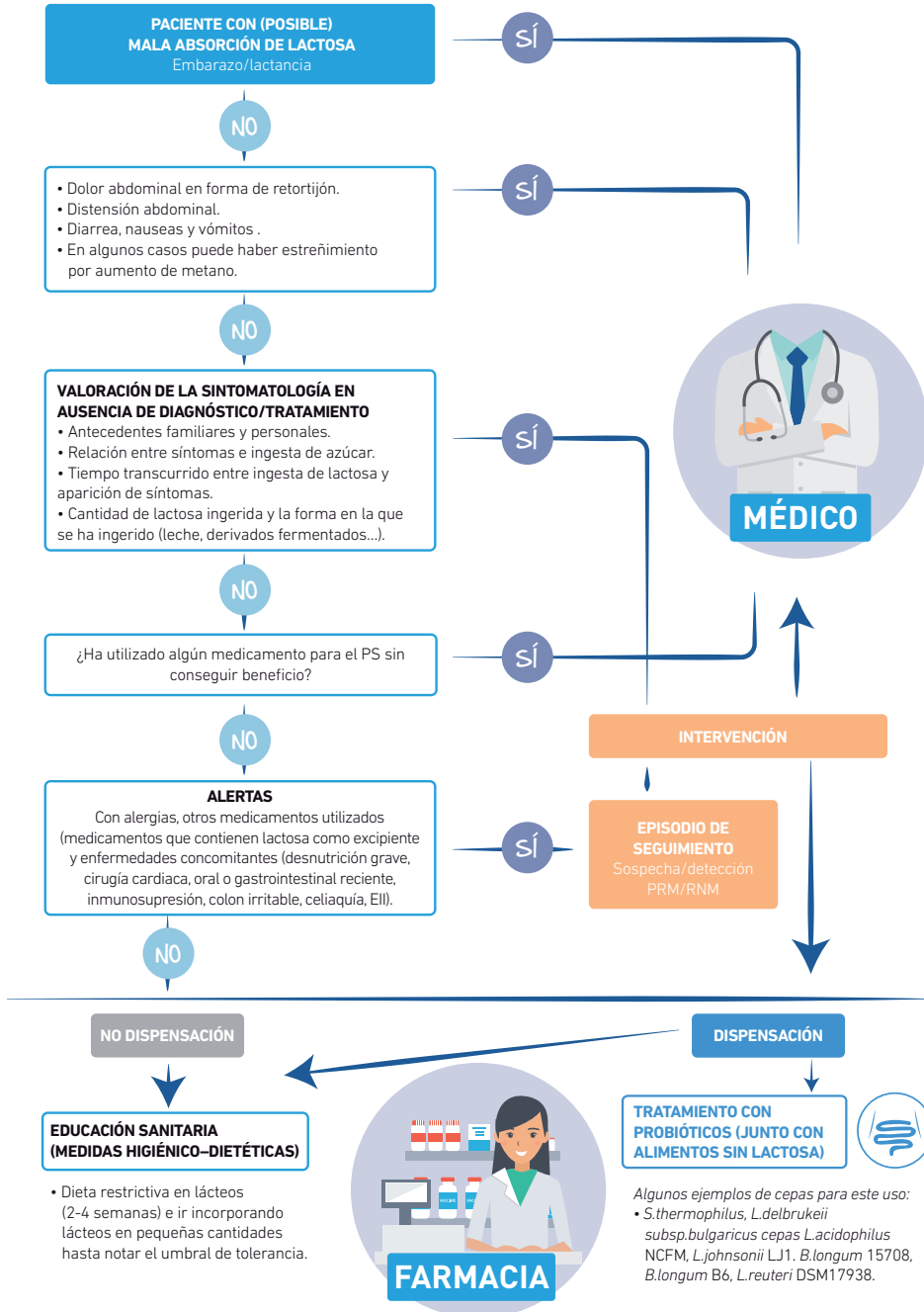
5. Conclusiones. El uso de probióticos se plantea como una alternativa al tratamiento de la malabsorción de la lactosa. En lo que respecta a la cepa, aquellas que han dado buenos resultados presentan actividad lactasa. Entre estas cepas tenemos *S. thermophilus*, *L. delbrueckii subsp. Bulgaricus*, que son las cepas del yogur, con al menos 10⁸ UFC por gramo de producto y con una toma de una vez al día, lo que le da un nivel de evidencia 1 en la última revisión de la Guía de la WGO¹³. De hecho, el uso de los microorganismos de yogur para mejorar la intolerancia a la lactosa es, por el momento, la única declaración de salud aceptada por el marco regulador de la CE.

Referencias

1. En: <http://www.foodintolerances.org/food-intolerances-lactose.aspx>. Último acceso: Mayo 2015.
2. Lomer MCE, Parkes GC, & Sanderson JD. Review article: lactose intolerance in clinical practice – myths and realities. *Aliment Pharmacol Ther*, 2008, 27:93-103.
3. Trujillo EA, Ballesteros RA, Juanes de Toledo B, de Pando Bravo MA. Intolerancia a los hidratos de carbono: lactosa. Guías de actuación conjunta Pediatría Primaria-Especializada. Zona Suroeste de Madrid. 2014.
4. de Vrese M, Stegelmann A, Richter B, Fenselau S, Laue C, & Schrezenmeir J. Probiotics-compensation for lactase insufficiency. *Am J Clin Nutr*, 2001, 73(suppl): 421S-429S
5. Casuccio C, Silva SL, Pavan CR, Midori H, & Mesquita MA. Beneficial Effects of Long-Term Consumption of a Probiotic Combination of *Lactobacillus casei* Shirota and *Bifidobacterium breve* Yakult May Persist After Suspension of Therapy in Lactose-Intolerant Patients. *Nutr Clin Pract*, 27(2): 247-251.
6. Fioramanti J, Theodoru V, & Bueno L. Probiotics: what are they What are their effect on gut physiology. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2003, 17:711-724.
7. Kopp-Hoolihan L. Prophylactic and therapeutic uses of probiotics: a review. *J Am Diet Assoc*. 2001,101 (2): 229-241.
8. Goossens D, Jonkers D, Stobbering E, van den Bogaard A, Russel M, & Stockbrugger R. Probiotics in gastroenterology: indications and future perspectives. *Scand J Gastroenterol*, 2003, 38 (suppl): 15-23.
9. Levri KM, Ketvertis K, Deramo M, Merestein JH, & D'amico F. Do probiotics reduce adult lactose intolerance? A systematic review. *J Fam Pract*, 2005, 54:613-620.
10. Shaukat A, Levitt MD, Taylor BC, MacDonald R, Shamliyan TA, Kane RL, et al. Systematic review: effective management strategies for lactose intolerance. *Ann. Intern. Med.*, 2010, 152:797-803.
11. Wilt TJ, Shaukat A, Shamliyan T, Taylor BC, MacDonald R, Tacklind J, et al. Lactose intolerance and health. *Evid Rep Technol Assess*, 2010, 192:1-410
12. Masood MI, Qadir MI, Shirazi JH, & Khan IU. Beneficial effects of lactic acid bacteria on human beings. *Crit Rev Microbiol* 2011; 37:91-98.
13. Guarner F, Sanders ME, Kaufmann P, de Paula JA, Fedorak R, Garisch J et al. World Gastroenterology Organization. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines: probiotics and prebiotics February 2017. (www.worldgastroenterology.org/probiotics-prebiotics.html).
14. Kolars JC, Levitt MD, Auji M, Savaiano DA, Yogurt – an autodigesting source of lactose. *N Engl J Med*, 1984, 310:1-3.
15. Ojetti V, Gigante G, Gabrielli M, Ainora ME, Mannocci EC, Lauritano G, et al. The effect of oral supplementation with *Lactobacillus reuteri* or tilactase in lactose intolerant patients: randomized trial. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2010, 14:163-170.
16. Hungin APS, Mulligan C, Pot B, Whorwell P, Agréus L, Fracasso P, et al. Systematic review: probiotics in the management of lower gastrointestinal symptoms in clinical practice- an evidence-based international guide. 2013. *Aliment Pharmacol Therap*, 38:864-886.

MALA ABSORCIÓN DE LA LACTOSA EN ADULTO

(Adaptado del procedimiento para el Servicio de Indicación Farmacéutica de Foro de Atención Farmacéutica)



PS: Problema de salud / PRM: Problemas relacionados con los medicamentos / RNM: Resultados negativos asociados a los medicamentos.

2.3.10. PREVENCIÓN DE LA DIARREA DEL VIAJERO

1. Definición clínica de la patología. Uno de los trastornos más frecuentes que sufren las personas que viajan desde países desarrollados a los países subdesarrollados es la llamada diarrea del viajero (DV). Desde un punto de vista clínico, la DV se refiere a la diarrea que se desarrolla bien en un periodo de 10 días durante un viaje a países y/o regiones subdesarrolladas o bien, cuando se manifiesta hasta 10 días después de regresar del mismo¹.

2. Epidemiología/Prevalencia de la patología. La diarrea del viajero es un síndrome intestinal infeccioso, que supone el problema sanitario más frecuente entre las personas que viajan a países en vías de desarrollo. Se produce por una amplia gama de microorganismos infecciosos (bacterias, virus y parásitos). Cada vez, es mayor la población en riesgo, en parte debido al aumento en los destinos exóticos². La DV tiene una prevalencia del 20-50% y se estima que la enfermedad afecta, anualmente, al menos a 11 millones de personas³. Aunque se trata de un cuadro benigno puede tener un gran impacto en el paciente⁴.

Las causas de la DV son diversas y varía en función del destino, la estación y de las condiciones del viaje. En la mayor parte de los casos (40-60%) se identifica el patógeno causal siendo en un 85%, bacteriano. De entre los patógenos que más comúnmente causan, a nivel mundial, la DV tenemos en primer lugar la *E. coli* enterotoxigénica y otros tipos de *E. coli*⁵.

3. Sintomatología básica o síntomas de sospecha. Lo más normal es que ocurra durante la estancia y que se resuelva espontáneamente en pocos días. Según el Ministerio de Sanidad y consumo⁶ dependiendo de su intensidad se puede clasificar en:

-Leve: 1 ó 2 deposiciones líquidas en 24 h.

-Moderada: 1 ó 2 deposiciones blandas en un período de 24 horas más al menos uno de los siguientes síntomas: náuseas, vómitos, dolor abdominal o retortijones, fiebre o sangre en heces o más de 2 deposiciones en 24 h.

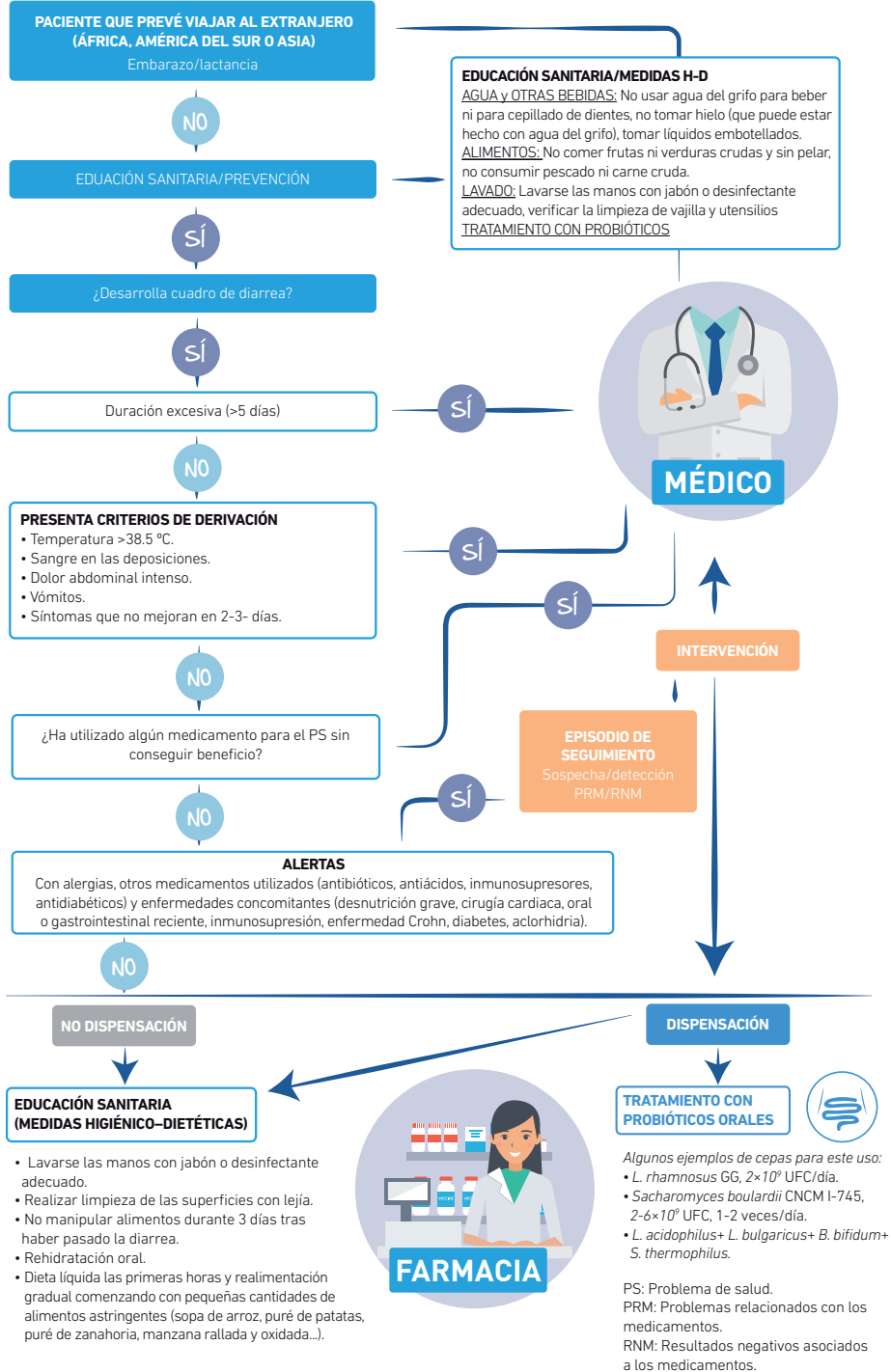
-Grave: 3 deposiciones líquidas en 24 h más alguno de los síntomas mencionados anteriormente. Si bien conocemos a los patógenos intestinales responsables de esta enfermedad, los microorganismos predominantes varían según la estación del año y el país de destino⁵.

4. Tratamiento con probióticos y evidencia científica. Hasta el momento el metaanálisis de McFarland que recoge 12 ensayos clínicos de diferentes cepas frente a placebo es el único que se ha desarrollado. En él la mayoría de los estudios con las cepas *L. rhamnosus* GG, *S. boulardii* y la mezcla de cepas de *L. acidophilus* + *L. bulgaricus* + *B. bifidum* + *S. thermophilus* respaldan científicamente, con evidencias claras, su papel preventivo de la diarrea del viajero⁷.

5. Conclusiones. En base a la evidencia científica, es necesario llevar a cabo más estudios con otras cepas probióticas, dosis, tipos de paciente, agente causante de la diarrea, etc., no sólo en lo que se refiere a la prevención sino también como tratamiento, que permitan demostrar su eficacia.

PREVENCIÓN DE LA DIARREA DEL VIAJERO

(Adaptado del procedimiento para el Servicio de Indicación Farmacéutica de Foro de Atención Farmacéutica)



Referencias

1. von Sonnenburg F, Tornieporth N, Waiyaki P, Lowe B, Peruski L F, DuPont H L, et al. Risk and aetiology of diarrhoea at various tourist destinations. *Lancet*, 2000, 356 (9224): 133-134.
2. Al-Abri S S, Beeching N J, Nye F J. Traveller's diarrhea. *Lancet Infect Dis*, 2005, 5:349-360.
3. Steffen R. Epidemiologic studies of travelers' diarrhea, severe gastrointestinal infections, and cholera. *Rev Infect Dis*.1986, 8 (suppl 2):S122-130.
4. Ansdell V E, & Ericsson C D. Prevention and empiric treatment of traveler's diarrhea. *Med Clin North Am*, 1999, 83: 945-73.
5. Castaneda M, & Bragulat B E. La diarrea del viajero. *Emergencias*, 2008, 20: 260-268.
6. Ministerio de Sanidad y Consumo, Gobierno de España, 2008 [http://: http://msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/promocion/migracion/docs/enfInflmpViajerosTropicos.pdf](http://msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/promocion/migracion/docs/enfInflmpViajerosTropicos.pdf). Ultimo acceso: Mayo 2015.
7. McFarland, L.V. Meta-analysis of probiotics for the prevention of traveler's diarrhea. *Travel Medicine and Infectious Disease* 2007; 5: 97-105

2.3.11. VULVOVAGINITIS ¹⁻⁹

1. Definición clínica de la patología. Los diferentes tipos de infección del aparato genital femenino comparten diversas manifestaciones como son la presencia de exudado vaginal, picor o irritación vulvar, y en ocasiones olor vaginal. Los tres procesos principales son: la vaginosis bacteriana (VB), la vaginitis por *Trichomonas vaginalis* (VTV) y la vulvovaginitis candidiásica (VVC).

2. Epidemiología/Prevalencia de la patología. La VB afecta al 8-30% de las mujeres en edad fértil en los países industrializados, con mayor prevalencia en mujeres afroamericanas, africanas y de edad avanzada. La VTV constituye una de las enfermedades de transmisión sexual (ETS) más frecuente del mundo. Finalmente, la colonización vaginal por *Candida spp* es relativamente frecuente en las mujeres atendidas en clínicas de ETS, apareciendo como factores predisponentes la diabetes, el embarazo, el uso de anticonceptivos orales, la obesidad, el uso de antibióticos, entre otros. Se estima que el 75% de mujeres en edad fértil presentan VVC al menos una vez en la vida, y de éstas entre un 5-8% de forma recurrente.

3. Sintomatología básica o síntomas de sospecha. La VB es una alteración o disbiosis de la microbiota vaginal en la que los lactobacilos son sustituidos por, entre otros anaerobios, cocobacilos gramnegativos (*Gardnerella vaginalis*, *Prevotella bivia*). Esto da lugar a una elevación del pH vaginal, leucorrea, exudado y mal olor vaginal, pero no induce inflamación vulvo-vaginal. La VTV también produce pH alcalino y abundante exudado, en este caso con leucorrea profusa y espumosa, y por el contrario, produce eritema del epitelio vaginal y cérvix enrojecido y edematoso. La VVC está producida por la colonización de diferentes especies de hongos, entre ellos *Candida spp*, que inducen inflamación vulvar y vaginal y exudado en agregados adherentes.

4. Evidencia científica de las cepas probióticas ¿Cuál es el papel de los probióticos en este tipo de afecciones vaginales? Estos procesos (VB, VTV y VVC) se producen cuando hay un sobrecrecimiento de otros tipos de microorganismos más allá de los habituales de la microbiota. En ocasiones, como en el caso de la VB, el desequilibrio en la población de microorganismos vaginal normal es concomitante a la reducción en la proporción de los lactobacilos. El aporte de probióticos del género lactobacilo suele hacerse en forma de productos liofilizados de aplicación tanto vaginal como oral. Existen estudios del uso de probióticos de forma aislada y de forma complementaria al tratamiento habitual en estos tipos de infecciones.

Respecto a los casos de VB: Ya en estudios revisados en el 2009 se arrojaban datos positivos del uso de probióticos de tipo lactobacilo frente al uso clásico de metronidazol, tanto a nivel de control de patógenos como del curso clínico, sin embargo, eran necesarios más ensayos clínicos aleatorizados, bien diseñados y estandarizados y con mayor potencia poblacional para confirmar los beneficios de los probióticos en el tratamiento de la VB⁵. Desde

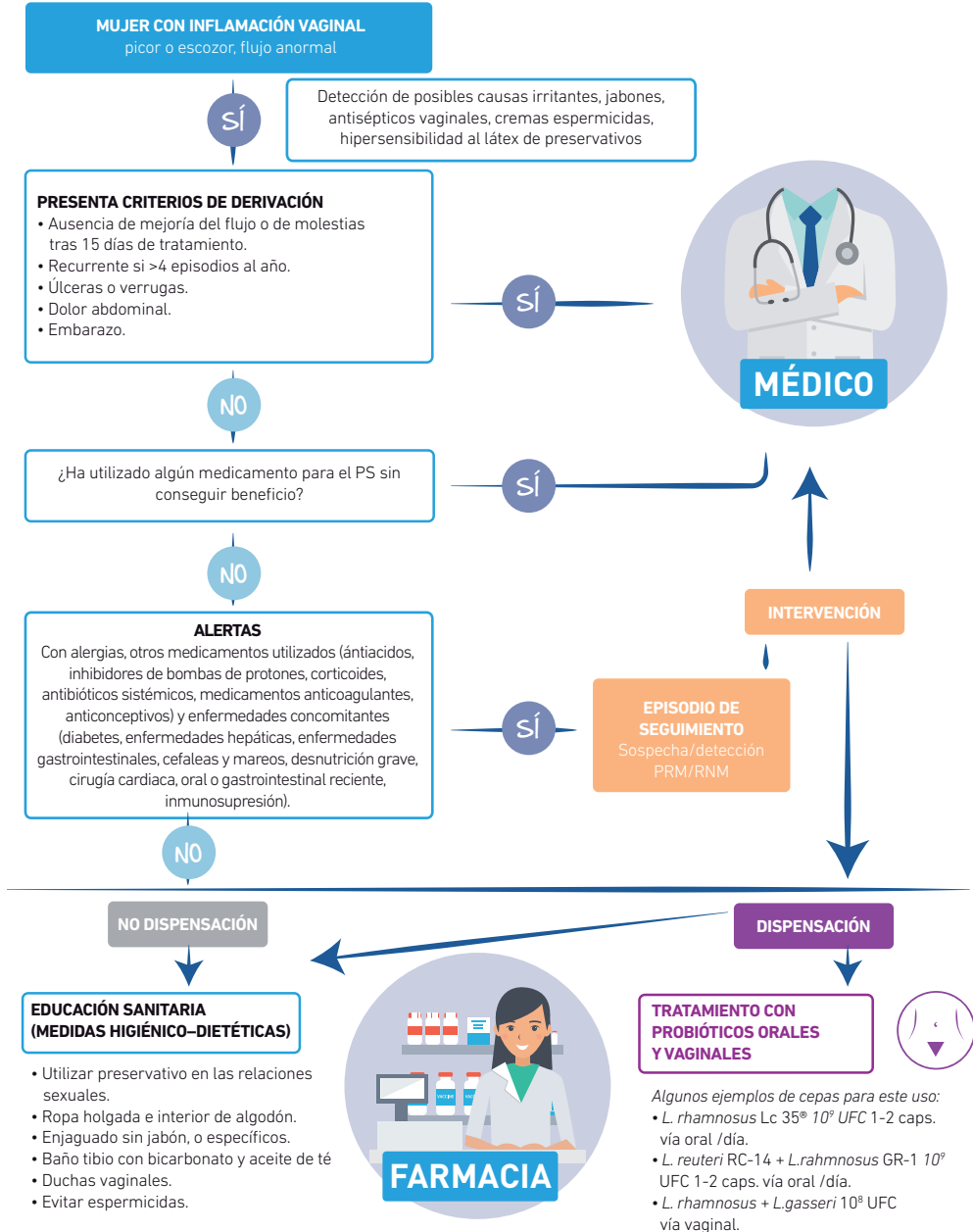
entonces, nuevos estudios han observado también una mayor restitución de la microbiota vaginal normal con el tratamiento vía oral respecto a placebo, como es el caso de la administración de *L. rhamnosus* GR-1 y *L. reuteri* RC-14 de forma conjunta que consiguió en más del 50% de las pacientes mejorar su microbiota vaginal frente a un 20% en el caso del grupo placebo. De forma similar, el *Lactobacillus rhamnosus* Lc 35® también mostró su efectividad, debido a su capacidad para producir sustancias antimicrobianas, ácido láctico y peróxido de hidrógeno⁶. La colonización de lactobacilos productores de peróxido en el recto y la vagina reduce la prevalencia de VB en mayor medida que la colonización de la vagina sola, o la no colonización⁷. La intervención con probióticos, además de en la VB, también muestra efectividad en la aparición de recidivas cuando se compara su tratamiento vía vaginal respecto a placebo.

En el caso de VVC aunque no existen metaanálisis específicos para este proceso infeccioso existen estudios del uso de probióticos, tanto en su uso junto con fluconazol o en sustitución de éste. *L. acidophilus*, *L. rhamnosus*, *L. reuteri* y *L. gasseri* son las cepas más estudiadas. Sin embargo, no todos los estudios muestran un claro efecto de la suplementación probiótica, si bien, muchos de ellos incluyen poca muestra poblacional o no están controlados con placebo. Ahora bien, algunas intervenciones (*Lactobacillus acidophilus*, *L. rhamnosus*, *Streptococcus thermophilus*, y *L. delbrueckii* subsp. *bulgaricus* vía vaginal) han mostrado que ayudan de forma clara en la reducción de candidiasis recurrentes. Finalmente, existe un estudio realizado con la cepa probiótica *Lactobacillus rhamnosus* Lc 35® que demuestra su papel protector contra la VVC, ya que es capaz de adherirse a las células vaginales y cervicales, y disminuir la división de patógenos ya desde la 4ª hora de *Prevotella bivia*, *Gardnerella vaginalis* y *Candida albicans*⁸.

5. Conclusiones. Los probióticos del género lactobacilo desempeñan un papel clave como coadyuvante en el tratamiento de las infecciones del tracto vaginal. Existen evidencias que muestran su actividad reconstituyendo la microbiota afectada y las reinfecciones, tanto en vaginosis bacteriana como en candidiasis vulvovaginal. No obstante, son necesarios más estudios y de mejor diseño y fuerza poblacional para su recomendación sistemática.

VULVOVAGINITIS

(Adaptado del procedimiento para el Servicio de Indicación Farmacéutica de Foro de Atención Farmacéutica)



PS: Problema de salud / PRM: Problemas relacionados con los medicamentos / RNM: Resultados negativos asociados a los medicamentos.

Referencias

1. Castro A, González M, Tarin JJ, Cano A. Papel de los probióticos en Obstetricia y Ginecología. *Nutr Hosp*. 2015;31(Supl.1):26-30.
2. Perea EJ. Infecciones del aparato genital femenino: vaginitis, vaginosis y cervicitis. *Medicine*. 2010;10(57):3910-4.
3. Peters BM, Yano J, Noverr MC, Fidel PL Jr. Candida vaginitis: when opportunism knocks, the host responds. *PLoS Pathog*. 2014;10(4):e1003965.
4. Reid G. Modulating the vaginal microbiome: the need for a bridge between science and practice. *Semin Reprod Med*. 2014;32(1):28-34.
5. Senok AC, Verstraelen H, Temmerman M, Botta GA. Probiotics for the treatment of bacterial vaginosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009 Oct 7;(4):CD006289.
6. Petricevic L, Witt A The role of *Lactobacillus casei rhamnosus Lcr 35®* in restoring the normal vaginal flora after antibiotic treatment of bacterial vaginosis. *BJOG* 2008;115:1369-74.
7. Antonio MA, Rabe LK, Hillier SL. Colonization of the rectum by *Lactobacillus* Species and Decreased risk of bacterial vaginosis. *J Infect Dis*. 2005 Aug 1;192(3): 394-8. Epub 2005 Jun28
8. Coudeyras S, Jugie G, Vermerie M, Forestier C. Adhesion of human probiotic *Lactobacillus rhamnosus* to cervical and vaginal cells and interaction with vaginosis-associated pathogens. *Infect Dis Obstet Gynecol*. 2008; 2008: 549640 Epub 2009 Jan 27.
9. Skokovic-Sunjic D. Clinical guide to probiotic supplements. 2017 Edition. Canada (<http://www.probioticchart.ca/>)

2.3.12. MASTITIS SUBAGUDAS Y SUBCLÍNICAS

1. Definición clínica de la patología. La mastitis es una inflamación en uno o más lóbulos de la glándula mamaria, que puede acompañarse o no de infección¹. Tradicionalmente las causas de la mastitis se han atribuido a estasis de la leche y la infección externa. En el primer caso la leche estancada en los conductos mamarios proporciona un medio de cultivo para el crecimiento¹. El estancamiento suele ser debido al mal agarre del niño al pecho, succión ineficaz, restricción de la frecuencia o duración de las tomas, y el bloqueo de los conductos lácteos, entre otras situaciones. En el caso de ser de origen infeccioso, ésta se produce a través de las grietas en el pezón o areola que se producen como consecuencia de la succión¹ y que sirven como puerta de entrada a microorganismos que pueden ser patógenos. Los principales agentes etiológicos de mastitis infecciosas pertenecen a dos géneros, *Staphylococcus* y *Streptococcus*¹, aunque no son los únicos.

2. Epidemiología/Prevalencia de la patología. Aunque puede aparecer en cualquier momento, es más frecuente durante la lactancia (mastitis puerperal), especialmente en las semanas segunda y tercera del postparto. Entre el 74% y el 95% de los casos tienen lugar en las primeras 12 semanas, aunque puede ocurrir en cualquier momento de la lactancia, incluso en el segundo año¹. Concretamente, la incidencia observada de mastitis¹ varía entre el 3 y el 33% de las madres lactantes. En España se estima en torno al 10%. En cualquier caso, se trata de una patología común y que, con excesiva frecuencia, conduce a un abandono precoz e innecesario de la lactancia.

3. Sintomatología básica o síntomas de sospecha. La mastitis se presenta con un gran número de síntomas clínicos locales y sistémicos; puede presentarse de forma unilateral o bilateral; con eritema, tumefacción, dolor en las mamas y signos inflamatorios (enrojecimiento, tumefacción, induración), acompañados de manifestaciones generales similares a los de la gripe, que incluyen fiebre (>38,5 °C), escalofríos, malestar general, cefaleas, náuseas y vómitos. En estos casos se habla de mastitis aguda. Sin embargo, estas mastitis sólo se observan en aproximadamente un 10-15% de las mujeres afectadas². En la mayoría de los casos, el único síntoma es un dolor intenso en forma de pinchazos, acompañado ocasionalmente de síntomas locales, como grietas y/o zonas de induración, pero sin afectación sistémica (mastitis subaguda). Otras veces, aunque no haya dolor, la madre lactante tiene la sensación de que no tiene leche suficiente (mastitis subclínica) siendo causa frecuente de abandono de la lactancia materna. Este hecho confunde frecuentemente el diagnóstico y provoca que se trate de un problema infradiagnosticado. Entre el 3 y el 11% de los casos, y como complicación de una mastitis infecciosa debido a un tratamiento tardío o inadecuado o a las características de la cepa bacteriana implicada, puede aparecer un absceso mamario³.

4. Evidencia científica de las cepas probióticas. La existencia de microbiota en la leche materna se conoce desde hace una década aproximadamente⁴, y entre las bacterias que

se encuentran de forma fisiológica destacan los estafilococos, los estreptococos y las bacterias lácticas. Son precisamente este tipo de bacterias, aisladas en la leche humana las que presentan un potencial uso como probióticos, en esta y otras situaciones, ya que cumplen con los criterios recomendados de seguridad (QPS). Entre ellas se encuentran *Lactobacillus salivarius*, *L. reuteri*, *L. plantarum*, *L. gasseri*, *L. fermentum* o *Bifidobacterium breve*⁵. Concretamente existen evidencias de la eficacia de *L. fermentum* CECT 5716, *L. salivarius* CECT 5713 y *L. gasseri* CECT 5714, cepas aisladas de leche materna, en mastitis subagudas y subclínicas, ya que disminuyen significativamente el recuento de estafilococos y la sintomatología clínica, mostrando ciertas ventajas frente al uso tradicional con antibióticos⁶⁻⁹. Sin embargo, se necesitan más estudios que corroboren estos resultados y establezcan las cepas bacterianas más efectivas, la mejor vía de administración, dosis y pautas de tratamiento.

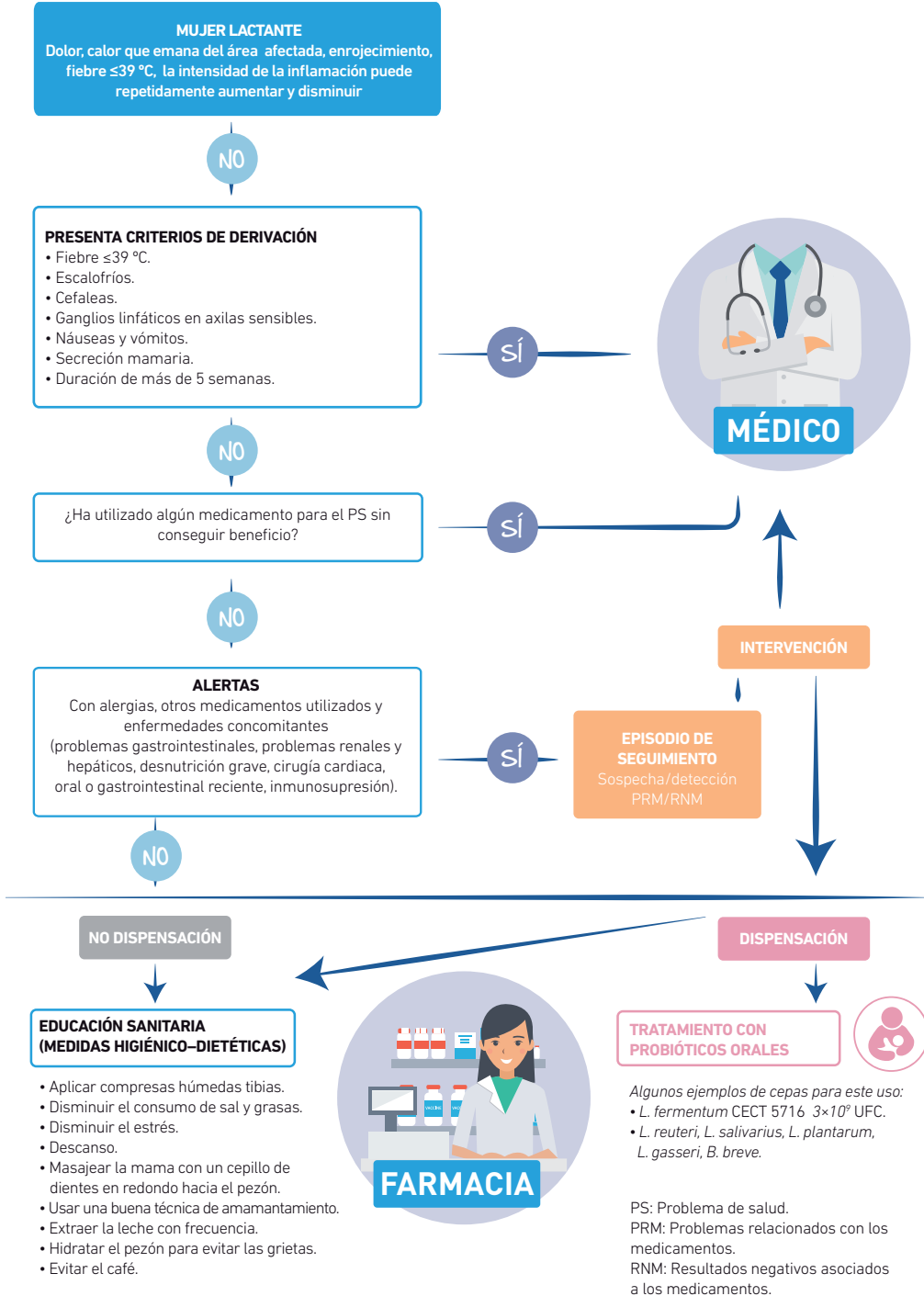
5. Conclusiones. Se ha demostrado que el empleo de ciertas cepas probióticas disminuye de una manera importante el dolor producido en las mastitis subagudas y subclínicas y que es una causa fundamental del abandono prematuro de la lactancia materna, por lo que se debe recomendar su empleo ante la aparición de los primeros síntomas.

Referencias

1. OMS. Mastitis: causa y manejo. Ginebra: OMS, 2000.
2. Díaz NM. Retención y mastitis. Lactancia materna, guía para profesionales. Monografías de la Asociación Española de Pediatría. Madrid. Ergón, 2004.
3. Delgado S, Arroyo R, Jiménez E, Fernández L, Rodríguez JM. Mastitis infecciosas durante la lactancia: un problema infravalorado (I). Acta Pediatr Esp. 2009; 67(2): 77-84.
4. Bergmann H, Rodríguez JM, Salminen S, Szajewska H. Probiotics in human milk and probiotic supplementation in infant nutrition: a workshop report. Br J Nutr 2014; 112(07): 1119-1128.
5. Fernández L, Arroyo R, Espinosa I, Marín M, Jiménez E, Rodríguez JM. Probiotics for human lactational mastitis. Beneficial microbes, 2014; 5(2): 169-183
6. Martín R, Langa S, Reviriego C, Jiménez E, Marín ML, Xaus J, Fernández L, Rodríguez JM. Human milk is a source of lactic acid bacteria for the infant gut. J Ped 2003; 143: 754-758.
7. Martín R, Jiménez E, Olivares M, Marín ML, Fernández L, Xaus J, et al. *Lactobacillus salivarius* CECT 5713, a potential probiotic strain isolated from infant feces and breast milk of a mother-child pair. Int J Food Microbiol. 2006 Oct 15; 112(1): 35-43 Epub 2006 Jul 14.
8. Arroyo R, Martín V, Maldonado A, Jiménez E, Fernández L, Rodríguez JM. Treatment of infectious mastitis during lactation: antibiotics versus oral administration of lactobacilli isolated from breast milk. Clin Infect Dis 2010;50:1551-1558.
9. Jiménez E, Fernández L, Maldonado A, Martín R, Olivares M, Xaus J, Rodríguez JM. Oral Administration of *Lactobacillus* Strains Isolated from Breast Milk as an Alternative for the Treatment of Infectious Mastitis during Lactation. Appl Environ Microbiol 2008; 74: 4650-4655.

MASTITIS SUBAGUDAS Y SUBCLÍNICAS

(Adaptado del procedimiento para el Servicio de Indicación Farmacéutica de Foro de Atención Farmacéutica)



2.3.13. ITU

1. Definición clínica de la patología. Las infecciones del tracto urinario (ITU) son infecciones de alguna de las partes del tracto urinario que, además de la infección, causan inflamación. Estas infecciones están causadas por bacterias que normalmente provienen de las deposiciones, pero también pueden estar causadas por la presencia de determinados patógenos en la vagina (casos de vaginosis bacteriana). Estos organismos llegan a las diferentes partes del tracto urinario por medio de la mucosa, a la vejiga, a los uréteres y de ahí a los riñones. Las infecciones de la vejiga o los uréteres se conocen como cistitis. Otras infecciones como uretritis (inflamación de la uretra), y pielonefritis (inflamación de la pelvis y el parénquima renal) son infecciones consideradas más serias, ya que si no se tratan, pueden dar lugar a complicaciones como daño hepático o incluso la muerte.

2. Epidemiología/Prevalencia de la patología. Las ITU constituyen una patología común en las consultas de Atención Primaria, ocupando el segundo lugar de las infecciones atendidas por el médico de familia. Es la infección nosocomial más frecuente en España¹. La incidencia de ITU varía con el sexo y la edad. Salvo en los 3 primeros meses de vida y hasta llegar a los 50-65 años, las mujeres padecen ITU con mucha mayor frecuencia que los hombres, estimándose que un 20% de las mismas la padecerá a lo largo de su vida, siendo la frecuencia doble durante el embarazo. A partir de esta edad la incidencia aumenta en ambos sexos, más marcadamente en varones coincidiendo con patología prostática. La frecuencia de ITU en diabéticos es 2-3 veces superior que en la población general. La bacteriuria asintomática está presente en el 2-8% de la población. Un 43% de mujeres diabéticas con bacteriuria asintomática tiene afectación renal. La prevalencia en embarazadas es de un 4-7%. Un 40% de ancianos la presentan sin que ello suponga un incremento de morbimortalidad.

3. Sintomatología básica o síntomas de sospecha.

Los síntomas de una ITU son:

- Disuria-dolor al orinar, a menudo un dolor agudo o sensación de ardor.
- Necesidad de orinar de manera frecuente o urgente-normalmente pequeñas cantidades.
- Nocturia-necesidad de orinar por las noches.
- Color de la orina alterado-normalmente turbia.
- Mal olor u olor fuerte en la orina.
- Piuria-pus en la orina.
- Dolor abdominal o de espalda.
- Si se propaga a los riñones: fiebre, náuseas, escalofríos, náuseas y vómitos.
- Si ocurre en la tercera edad, confusión a nivel cerebral.

4. Evidencia científica de las cepas probióticas. Aunque no existen evidencias científicas suficientes para su recomendación sistemática, los probióticos puedan jugar un papel importante en la prevención de este tipo de infecciones. Concretamente, existen diversos

estudios que demuestran la efectividad de ciertos probióticos en la salud urogenital de la mujer, siendo claras las evidencias en el caso de infección vaginal (vaginosis y vulvovaginitis). Es, en estos casos donde la evidencia clínica ha demostrado que la restauración del equilibrio vaginal mediante el uso de probióticos es clara y este hecho puede influir en la prevención y tratamiento de ITU.

Existen muy pocos estudios específicos sobre el papel beneficioso de probióticos en ITU, siendo *L. rhamnosus GR-1*, *L. reuteri RC-14* y *L. crispatus* (CTV-05) las bacterias probióticas que han mostrado efectividad en el control de infecciones recurrentes².

Recientemente, en estudios in vitro, se ha observado que las cepas *Lactobacillus plantarum* CECT8675 y CECT8677 presentan una actividad bactericida elevada, frente a los principales patógenos de las ITU (*Escherichia Coli*, *Proteus mirabilis*, *Staphylococcus saprophiticus* y *Klebsiella pneumoniae*).³

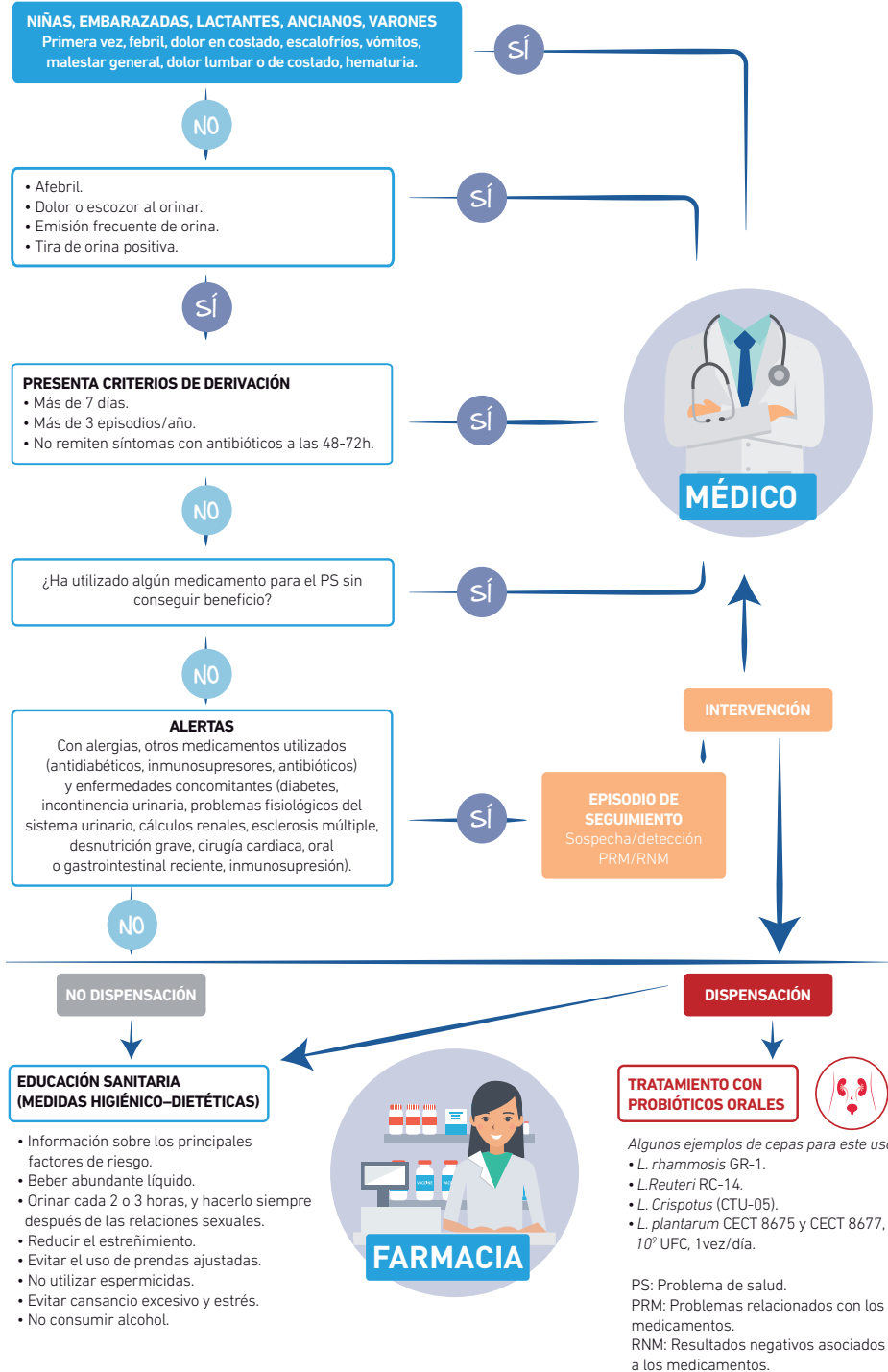
5. Conclusiones. Aunque existen resultados esperanzadores, los próbioticos empleados para la prevención en el tratamiento de las ITU deberían estar apoyados en ensayos clínicos que demuestren su eficacia.

Referencias

1. Rabanaque Mallén G, Borrell Palanca A, Ramos Plá M, García Domingo C, & Plá Torres Ml. Infecciones del tracto Urinario. Guía de Actuación Clínica en Atención Primaria. Sagunto (España).
2. Lisa Hanson, Leona VandeVusse, Martha Jerm'e, Cyb'ele L. Abad, Nasia Safdar. Probiotics for Treatment and Prevention of Urogenital Infections in Women: A Systematic Review. Journal of Midwifery & Women's Health. Volume 61, Issue 3, Version of Record online: 24 MAY 2016.
3. Santas, J.; Cuñé, J; Lázaro, J "Probiotic strains for uninary tract infections" (EP15382051). 2016

ITU

(Adaptado del procedimiento para el Servicio de Indicación Farmacéutica de Foro de Atención Farmacéutica)



2.3.14. DERMATITIS ATÓPICA

1. Definición clínica de la patología. Es una enfermedad inflamatoria cutánea crónica y pruriginosa que cursa en brotes recurrentes y cuyas lesiones predominantes se denominan eccemas caracterizados por eritema, prurito intenso y exudación que al cronificar dan lugar a lesiones secas, escamosas y engrosadas. En casos moderados y graves conlleva una importante alteración de la calidad de vida del paciente y sus padres, por su repercusión psicológica, económica y laboral. Tanto los eccemas como las pápulas de prurigo pueden aparecer en enfermedades distintas de la DA¹.

Clásicamente, la dermatitis atópica afecta diferentes áreas corporales en las distintas edades del niño: lactantes (eccemas en cara, cuello, cuero cabelludo, tronco, manos y pies), escolares (eccemas con más zonas de sequedad en pliegues, muñecas, tronco, nuca y zona perioral) y adolescentes (eccemas con zonas de hiperpigmentación en cara, cuello, tórax y pliegues). Todas las lesiones se pueden sobreinfectar. Las formas graves tienen una repercusión importante sobre el descanso nocturno, la capacidad de atención y el rendimiento escolar, a lo que se añade una estigmatización en la comunidad escolar y una merma en la autoestima del niño^{2,3}.

2. Epidemiología/Prevalencia de la patología. Afecta al 10-20% de los niños de nuestro medio y su incidencia continúa aumentando. En el 60% de los casos aparece durante el primer año de vida siendo el eccema la primera manifestación de la atopia. Puede aparecer sola o asociada a rinitis alérgica, asma y alergia alimentaria que se presentan a lo largo de los años. La etiología es multifactorial, asociándose factores genéticos (historia familiar frecuente de atopia), cutáneos (disfunción de la barrera de la piel), inmunológicos (desequilibrio en la producción de citoquinas TH₁/TH₂) y ambientales (alérgenos inhalados, tendencia a alergia o intolerancia alimentarias y mayor predisposición a las infecciones).

3. Tratamiento farmacológico/dietético. Es fundamental informar adecuadamente a los padres que se trata de un proceso crónico y multifactorial cuyo pronóstico mejora con la edad. Las normas de vida son básicas: duchas cortas, productos bajos en perfumes, ropa de algodón 100%, no abrigar en exceso, evitar peluches, etc⁴.

Las cremas emolientes para hidratar después del baño son imprescindibles a diario en la fase de mantenimiento para alargar el tiempo entre brotes. No se deben aplicar en los brotes. Los antihistamínicos de primera generación (dexclorfeniramina, hidroxicina) son útiles en el prurito nocturno posiblemente por su efecto sedante.

Los corticoides tópicos son los fármacos de primera línea en el tratamiento de los brotes de dermatitis atópica. Es importante tener en cuenta su potencia y el vehículo que deben ajustarse a la localización y gravedad de la lesión siendo un corticoide de baja potencia la hidrocortisona al 1%. Elegiremos pomadas para lesiones crónicas y secas, cremas acuo-

sas para las lesiones agudas y espumas en las áreas pilosas. El corticoide debe utilizarse hasta que la inflamación del eccema desaparezca por completo⁵.

Los inhibidores de la calcineurina, también son llamados “inmunomoduladores tópicos”, no deben emplearse en menores de 2 años. Actualmente disponemos de la pomada de tacrólimus y la crema de pimecrólimus. No tienen los efectos locales (atrofia, hipertrichosis) ni sistémicos (cataratas, síndrome de Cushing, inhibición del eje hipófito-suprarrenal) de los corticoides⁶.

Los corticoides orales suelen utilizarse en ciclos de 2-4 semanas con descenso paulatino de dosis cuando hay fracaso del tratamiento tópico o cuando la extensión o gravedad del brote justifican su uso como primera línea de tratamiento.

4. Tratamiento con probióticos y evidencia científica. Aunque poco estudiada hasta este momento, la microbiota de la piel, seguramente proteja a este órgano y sus anejos de muchas de sus enfermedades y, probablemente contribuya al mantenimiento de la salud más allá del ámbito dérmico⁷. Es posible que alguno de los microbios de nuestra piel pueda estar implicado en la etiología de muchos procesos dermatológicos como la dermatitis atópica. Precisamente es por lo que se empiezan a emplear probióticos para el tratamiento de diversas afecciones dermatológicas tanto en preparados orales como por vía tópica⁸. Hay estudios recientes en la terapia adyuvante de la DA con la combinación de las cepas *Lactobacillus rhamnosus* LR05 y *Bifidobacterium lactis* BS01¹⁰. Aún así, la mayoría de las guías de práctica clínica opinan que son necesarios más ensayos clínicos bien diseñados antes de poder recomendar su empleo de manera rutinaria¹¹⁻¹².

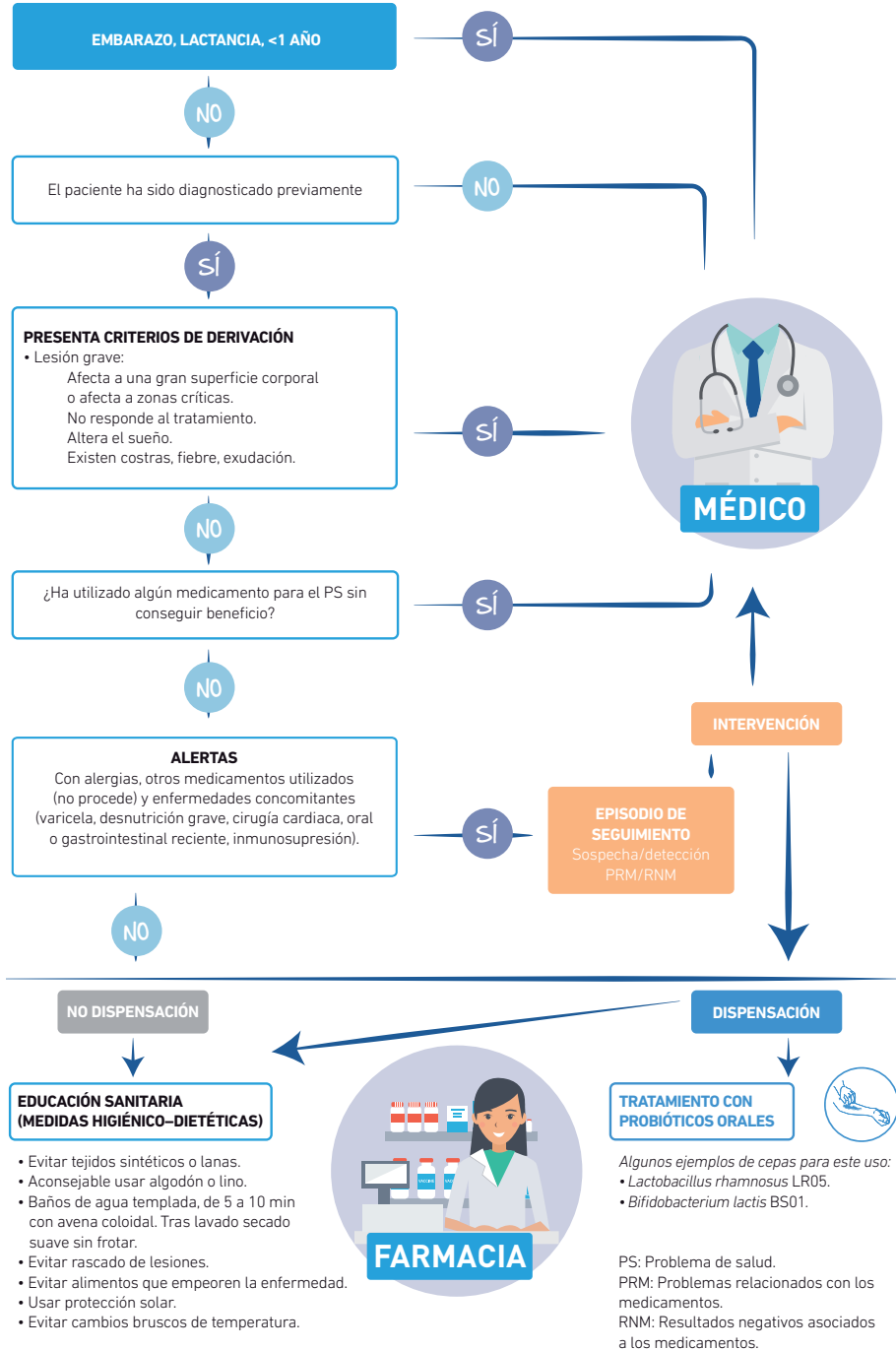
5. Conclusiones. Se ha demostrado que el uso de probióticos durante la gestación, lactancia y el primer año de vida, previene del desarrollo de dermatitis atópica en un subgrupo de niños que, por sus características y antecedentes familiares, tiene un gran riesgo de desarrollar patología de tipo alérgico. Pero, por el momento, no existe evidencia demostrada de eficacia en la prevención de otro tipo de enfermedades alérgicas, como rinitis, asma y alergia a alimentos.

Referencias

1. Campos Domínguez M. Dermatitis atópica en la infancia. En: Suárez-Fernández R, editor. *Dermatología en Urgencias*. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2012.p. 389-398.
2. Darsow U et al. ETFAD/EADVeczema task force 2009 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010;24:317-28.
3. Akdis CA et al. Diagnosis and treatment of atopic dermatitis in children and adults: European Academy of Allergology and Clinical Immunology/American Academy of Allergy, Asthma and Immunology/PRACTALL Consensus Report. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118:152-169
4. Buys LM. Treatment options for atopic dermatitis. *Am Fam Physician* 2007;75:523-8
5. Lewis-Jones S, Muggleston MA; Guideline Development Group. Management of atopic eczema in children aged up to 12 years: summary of NICE guidance. *BMJ* 2007;335:1263-4.
6. Krakowski AC, Eichenfield LF, Dohil MA. Management of atopic dermatitis in the pediatric population. *Pediatrics* 2008;122:812-24
7. Pérez Moreno J, Maturana D, Álvarez-Calatayud G, Bodas A. Guías de práctica clínica para el empleo de probióticos y prebióticos. En: Álvarez-Calatayud G, Marcos A, Margollés A (Eds.). *Probióticos, prebióticos y salud: Evidencia científica*. Madrid: Ergon; 2016. p. 375-393.
8. Guarner F, Sanders ME, Kaufmann P, de Paula JA, Fedorak R, Garisch J et al. World Gastroenterology Organization. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines: probiotics and prebiotics February 2017. (www.worldgastroenterology.org/probiotics-prebiotics.html).
9. Rubel D, Thirumoorthy T, Soebaryo RW, Weng SC, Gabriel TM, Villafuerte LL, et al. Asia-Pacific Consensus Group for Atopic Dermatitis. Consensus guidelines for the management of atópica dermatitis: An Asia-Pacífic perspective. *J Dermatol*. 2013; 40(3):160-71.
10. Manzotti G, Heffler E, Fassio F on behalf of the PANATAD Study Group. Probiotics as a novel adjuvant approach to atopic dermatitis. *J Contemp Immunol* 2014; 1: 57-66.
11. Sidbury R, Tom WL, Bergman JN, Cooper KD, Silverman RA, Berger TG, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis. Section 4. Prevention of disease flares and use of adjunctive therapies and approaches. *J Am Acad Dermatol*. 2014; 71(6):1218-33.
12. Fiocchi A, Pawankar R, Cuello-García C, Ahn K, Al-Hammadi S, Agarwal A, et al. World Allergy Organization-McMaster University Guidelines for Allergic Disease Prevention (GLAD-P): Probiotics. *World Allergy Organ J*. 2015; 27; 8(1):4.

DERMATITIS ATÓPICA

(Adaptado del procedimiento para el Servicio de Indicación Farmacéutica de Foro de Atención Farmacéutica)



2.3.15. PREVENCIÓN DE LA ENFERMEDADES INFECCIOSAS

1. Definición clínica de la patología. Las infecciones recurrentes son una de las principales causas de morbilidad en la infancia, constituyendo el motivo de consulta médica más frecuente en este grupo de población, con una gran demanda asistencial tanto en Atención Primaria como en Urgencias, siendo también muy habituales las preguntas por parte de los familiares de estos pacientes en las Farmacias Comunitarias.

Si bien la mayoría de los procesos son de etiología vírica y de evolución autolimitada, un gran número de pacientes recibe tratamientos con antibióticos, especialmente en niños con un historial de episodios de repetición con riesgo de sobreinfección por bacterias. La mayoría de las infecciones van a ser otorrinolaringológicas (ORL)¹, respiratorias y gastrointestinales². Hay que tener en cuenta que el 50% de los niños que acuden al pediatra por infecciones recurrentes están sanos, un 30% son alérgicos, un 10% tienen otra patología y, sólo el resto puede tener una inmunodeficiencia primaria o adquirida³.

2. Epidemiología/Prevalencia de la patología. Suele haber un considerable aumento de la incidencia durante los meses de invierno con gran impacto sobre la calidad de vida de los niños y sus familiares, además de su elevado coste económico y social, siendo causa frecuente de absentismo escolar y de hospitalización, especialmente en los niños por debajo de los 2 años. Es característico que haya un pico en el mes de septiembre debido al comienzo de guarderías y colegios. Entre los factores implicados en la recurrencia de estos episodios se ha descrito una mayor exposición a agentes infecciosos durante el primer año de vida, periodo en el que las funciones inmunológicas se encuentran en fase de maduración y que explican una media de 6-8 episodios (2 gastrointestinales) anuales. Sin embargo, entre otros factores geográficos y socioeconómicos, seguramente es la exposición a factores ambientales, como la asistencia a guarderías o colegios del paciente o sus hermanos mayores, la que más influye en que un niño "esté siempre enfermo", como muchas veces comentan sus familiares⁴.

3. Tratamiento farmacológico/dietético. El niño enfermo, sobre todo, si es de corta edad, supone para los padres un continuo estado de ansiedad y, en cierto modo, culpabilidad y, para la sociedad un importante coste económico, tanto por el gasto sanitario que genera como por el absentismo laboral. Por ello, es responsabilidad de los profesionales sanitarios (pediatra y farmacéutico comunitario) informar adecuadamente a los padres acerca de las consecuencias de la no vacunación en la infancia, del inicio precoz de la escolarización y del uso indiscriminado de antibióticos con aumento de las resistencias.

Dentro de las medidas a adoptar para evitar la transmisión de las infecciones en guarderías, centros asistenciales y domicilios, el factor más importante es el lavado de manos adecuado y cuidadoso.

No existe ninguna evidencia científica que el consumo de jalea real, miel o vitamina C prevenga las infecciones respiratorias. Aún así, hay en el mercado, diversos preparados que

intentan una posible reducción de la frecuencia de episodios infecciosos sin eficacia demostrada.

Tradicionalmente se han empleado diferentes preparados de origen natural con actividad inmunomoduladora con el objetivo de prevenir los procesos infecciosos de repetición en los niños. Entre éstos, los betaglucanos cuentan con evidencia respecto a sus posibles beneficios sobre la respuesta inmunitaria celular, actividad antitumoral y antiinfecciosas⁵.

4. Tratamiento con probióticos y evidencia científica. Ya se ha hablado en otros apartados de esta guía del empleo de probióticos en otras enfermedades infecciosas, como las gastrointestinales donde su uso tiene la mayor evidencia científica⁶. Los probióticos influyen en las funciones del sistema inmune, tanto a nivel innato como adquirido aunque, en base a la evidencia científica actual no se pueden obtener conclusiones definitivas, ya que se desconoce qué microorganismo es el más efectivo, la dosis, la duración más adecuada y en qué tipo de infecciones son más eficaces⁷.

Los probióticos podrían ser útiles para la prevención de las infecciones respiratorias de vías altas y gastrointestinales en la infancia. Aunque son necesarios más estudios, debido a la disparidad de los resultados observados puede deberse a múltiples factores, como el pequeño tamaño muestral, la edad, la cepa de probiótico utilizada o la duración del tratamiento con probióticos⁸ o para valorar su eficacia en patologías como la gripe, la otitis media y la neumonía nosocomial hay algunos ensayos con resultados esperanzadores. Como ejemplo tenemos la revisión sistemática de Hao en la base de datos Cochrane, donde se objetiva en el efecto preventivo en las infecciones respiratorias⁹ y el estudio de Maldonado y cols en el que se observa que una fórmula láctea para lactantes enriquecida con *Lactobacillus fermentum* CECT 5716 reduce la incidencia de infecciones gastrointestinales y respiratorias^{10,11}.

En otro estudio en personas de edad avanzada, se concluyó que el consumo del probiótico *L. plantarum* CECT 7315 / 7316 podría ser una manera eficiente, segura y fácil para mejorar la respuesta inmune protectora provocada por la vacunación antigripal en grupos, tales como personas de edad avanzada con alto riesgo para el desarrollo grave de infecciones como la influenza. Los resultados obtenidos en este estudio demuestran que *L. plantarum* CECT 7315/7316 es capaz de estimular el sistema inmunológico incluso en aquellas personas que tienden a una supresión del sistema inmunitario^{12,13}.

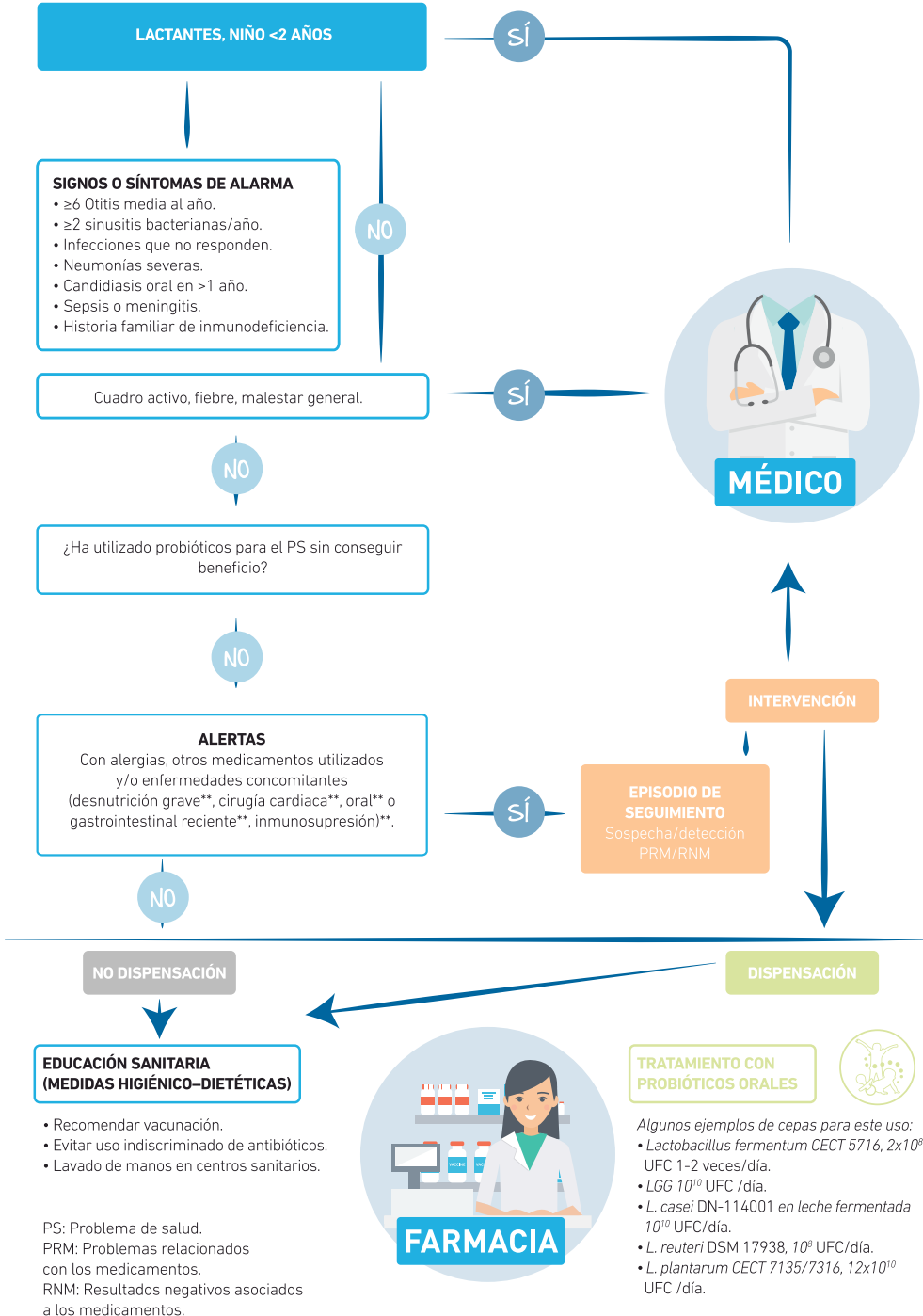
5. Conclusiones. Los probióticos podrían ser útiles para la prevención de las infecciones respiratorias de vías altas en la infancia y en las personas de edad avanzada. Son necesarios más estudios para valorar su eficacia en la gripe, la otitis media y la neumonía nosocomial.

Aunque hay datos prometedores sobre los efectos de los probióticos como adyuvantes de la inmunización, son necesarios nuevos estudios bien diseñados, con el poder suficiente para comprender las propiedades inmunomoduladoras de los probióticos.

Referencias

1. García Herrero MA, Carreras J, Martino R. Patología ORL en el niño de guardería. En: Gómez Campderá JA, Jiménez L, Álvarez-Calatayud G (Eds.). Patología aguda ORL en Pediatría. Madrid: ENE; 2004. p. 607-615.
2. García Herrero MA, Martino R, López G. Gastroenteritis aguda en el niño que acude a la guardería. En: Álvarez-Calatayud G, Mota F, Manrique I (Eds.). Gastroenteritis aguda en Pediatría. Barcelona: Edikamed; 2005. p. 161-166.
3. Gurbindo MD. Infecciones recurrentes en el niño. Sospecha de inmunodeficiencia. En: Manrique I, Saavedra J, Gómez Campderá JA, Álvarez-Calatayud G (Eds.). Guía de tratamiento de las Enfermedades Infecciosas en Urgencias Pediátricas. Madrid: Drug Farma; 2010. p. 851-857.
4. Ruiz Contreras J. El niño con infecciones frecuentes. En: AEPAP, ed. Curso de actualización en Pediatría. Madrid: Exlibris Ediciones; 2010: p. 19-22.
5. Sapena J, Picó L, Morera M, Rivero M. Betaglucanos de "Pleurotus ostreatus" en la prevención de infecciones respiratorias recurrentes. Acta Pediatr Esp 2015; 73 (8): 186-193.
6. Pérez Moreno J, Maturana D, Álvarez-Calatayud G, Bodas A. Guías de práctica clínica para el empleo de probióticos y prebióticos. En: Álvarez-Calatayud G, Marcos A, Margollés A (Eds.). Probióticos, prebióticos y salud: Evidencia científica. Madrid: Ergon; 2016. p. 375-393.
7. Santos M, Pérez C. Uso de probióticos en la prevención y tratamiento de las enfermedades infecciosas. Efectos sobre el sistema inmunitario. Vacunas. En: Álvarez-Calatayud G, Marcos A, Margollés A (Eds.). Probióticos, prebióticos y salud: Evidencia científica. Madrid: Ergon; 2016. p. 271-280.
8. Guarner F, Sanders ME, Kaufmann P, de Paula JA, Fedorak R, Garisch J et al. World Gastroenterology Organization. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines: probiotics and prebiotics February 2017. (www.worldgastroenterology.org/probiotics-prebiotics.html).
9. Hao Q, Dong BR, Wu T. Probiotics for preventing acute upper respiratory tract infections. Cochrane Database Syst Rev. 2015; 2: CD006895.
10. Maldonado J, Cañabate F, Sempere L, Vela F, Sánchez AR, Narbona E, et al. Human milk probiotic *Lactobacillus fermentum* CECT5716 reduces the incidence of gastrointestinal and upper respiratory tract infections in infants. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2012; 54(1): 55-61.
11. Gil-Campos M. et al. *Lactobacillus fermentum* CECT 5716 is safe and well tolerated in infants of 1–6 months of age: A Randomized Controlled Trial. Pharmacol Res 2012. 65:231-8
12. Bosch, M., Méndez, M., Pérez, M., Farran, A., Fuentes, M. C., Cuñé, J. *Lactobacillus plantarum* CECT7315 and CECT7316 stimulate immunoglobulin production after influenza vaccination in elderly. Nutrición Hospitalaria 2012 27(2)
13. MANE, J. et al. A mixture of *Lactobacillus plantarum* CECT 7315 and CECT 7316 enhances systemic immunity in elderly subjects: A dose-response, double-blind, placebo-controlled, randomized pilot trial. Nutr. Hosp. 2011, vol.26, n.1 [citado 2015-10-09], pp. 228-235 .

ACTUACIÓN FARMACÉUTICA EN LA PREVENCIÓN DE INFECCIONES RECURRENTE



**Criterios de no dispensación de probióticos.

2.3.16. SALUD BUCODENTAL

1. Definición clínica de la patología. La enfermedad periodontal es una patología que afecta a los tejidos que soportan a los dientes. Es una patología infecciosa causada por bacterias presentes en la boca. Existen dos tipos de enfermedades periodontales: gingivitis y periodontitis¹.

La gingivitis afecta únicamente a la encía y es un proceso reversible. La principal señal de alerta es el sangrado. Si el proceso continúa en el tiempo podría desembocar en una periodontitis.

En la periodontitis se produce una inflamación de la encía y una destrucción más profunda que afecta a todos los tejidos que soportan el diente. Es un proceso irreversible que podría provocar la pérdida del diente. La periodontitis, además, puede afectar a la salud general ya que aumenta el riesgo cardiovascular, diabético o de partos prematuros.

2. Epidemiología/Prevalencia de la patología. Sin embargo, pese a todo, la población en general, considera, en muchos casos, que la higiene bucal es un aspecto secundario. La caries y la periodontitis son las enfermedades más comunes hoy en día. En el mundo hay 5 billones de personas que sufren de caries y es un problema de cierta importancia en países industrializados, ya que afecta aproximadamente a entre un 60 y un 90% de la población². Malos hábitos alimentarios, el consumo de tabaco y la poca higiene bucal, son la principal causa de este tipo de enfermedades. La principal causa de la periodontitis y la gingivitis, así como de la caries, es la placa bacteriana³. La placa bacteriana es un "biofilm" que se deposita en la superficie dentaria y que está compuesta por bacterias, proteínas humanas y polisacáridos bacterianos⁴. La prevención y el tratamiento son de vital importancia en estos casos siendo los métodos más comunes por los cuales se afrontan este tipo de problemas, el cepillado dental, los dentífricos con flúor, el uso de colutorios, seda dental, entre otros, y de una intervención farmacológica directa, en los casos más severos, con antimicrobianos. A pesar de la universalización del empleo de estas técnicas, las infecciones de la boca como caries, o los problemas de encías, continúan siendo enfermedades orales que afectan a la gran mayoría de la población mundial. Por su alta prevalencia-incidencia, cabe señalar que el 99% de los españoles ha padecido caries al llegar a los 45 años. Otros problemas habituales que nos encontramos hoy a nivel oral son el mal-aliento y las enfermedades de los implantes dentales (prótesis para la sustitución de piezas dentales) como la mucositis o la periimplantitis⁵.

3. Sintomatología básica o síntomas de sospecha. Los síntomas de la enfermedad periodontal incluyen mal aliento, encías que presentan un color rojo brillante o rojo púrpuro, encías que tienen aspecto brillante, encías que sangran con facilidad, encías que pueden ser sensibles al tacto, dientes flojos, encías inflamadas⁶.

La mejor forma de prevenir la enfermedad periodontal es mantener una correcta higiene bucal, controlando así la cantidad de placa dental presente. Es necesario realizar revisiones periódicas para poder realizar un diagnóstico precoz de la enfermedad en caso de que aparezca.

El tratamiento de la gingivitis se realiza mediante profilaxis profesional (limpieza de boca), y raspado y alisado radicular en el caso de la periodontitis. En alguna ocasión, es necesaria la realización de cirugías periodontales para limpiar las bacterias, la placa y el sarro presentes en las raíces de los dientes⁶.

4. Evidencia científica del uso de probióticos. Sabemos que nuestra boca es un complejo ecosistema en el que habitan más de 700 especies diferentes de bacterias, ya que en ella encuentran condiciones ideales para su supervivencia (nutrientes, temperatura...). La enfermedad periodontal entre muchas hipótesis se cree que viene por una alteración de esa placa que se deposita en nuestros dientes⁷. Así, por ejemplo un consumo elevado de azúcares, promueve que se generen ácidos orgánicos fuertes por parte de las bacterias y que en consecuencia consigan sobrevivir aquellas que lo hacen a pH bajos, causando problemas de caries. En los fumadores, la presencia de bacterias causantes de periodontitis aumenta. Como ya hemos dicho antes, en casos severos de enfermedad periodontal, se suele hacer uso de antibióticos para intentar eliminar las máximas bacterias patógenas posibles. El problema es que también las bacterias beneficiosas se ven afectadas⁸.

En este punto es donde coge fuerza el concepto de utilizar los probióticos en este tipo de problemas para que, en lugar de atacar la flora bacteriana, intentar reestablecer su equilibrio a modo de prevenir posibles enfermedades. Además, ciertas bacterias probióticas producen sustancias antimicrobianas que podrían actuar, haciendo frente a las bacterias patógenas e incluso competir con ellas en los sitios de adhesión.

Los estudios realizados hasta el momento han sido satisfactorios y han mostrado cómo el tratamiento con probióticos podría ser de gran utilidad en la salud oral. Los resultados obtenidos en estos estudios han sido tan evidentes que hoy en día existen probióticos de uso odontológico⁹. Por ejemplo, *L. reuteri* produce una sustancia antimicrobiana, conocida como reuterina, que en cantidades suficientes es capaz de reestablecer el equilibrio de la microbiota bucal. Su uso diario está recomendado tanto en adultos para una higiene bucal óptima, para personas que estén atravesando momentos de mucho estrés y agitación, o para quienes tengan un riesgo elevado de problemas periodontales como embarazadas, diabéticos, fumadores o ancianos, y para personas que toman medicamentos que aumentan la sensibilidad de las encías como los anticonceptivos orales o los antihistamínicos. Los estudios clínicos realizados con esta cepa probiótica (en forma de pastillas) indican su efectividad hacia la inhibición de la formación de placa, sus efectos antiinflamatorios y antimicrobianos en pacientes con periodontitis crónica, durante la fase de mantenimiento del tratamiento periodontal, nunca en la fase quirúrgica¹⁰. Además, en pacientes con gingivitis con inflamación moderada, el uso de esta cepa (incluida en chicles) ha dado resultados positivos en la reducción de dicha inflamación¹¹.

En un estudio realizado con las cepas *L. brevis* CECT 7480 y *L. plantarum* CECT 7481 se demostró que éstas poseen buenas propiedades probióticas como actividad antimicrobiana contra patógenos orales, capacidad de agregación y adhesión a los tejidos orales y alta tolerancia al medio ambiente oral. Se concluyó que estas cepas muestran propiedades prometedoras para ser utilizadas como potenciales probióticos para mejorar la salud oral¹².

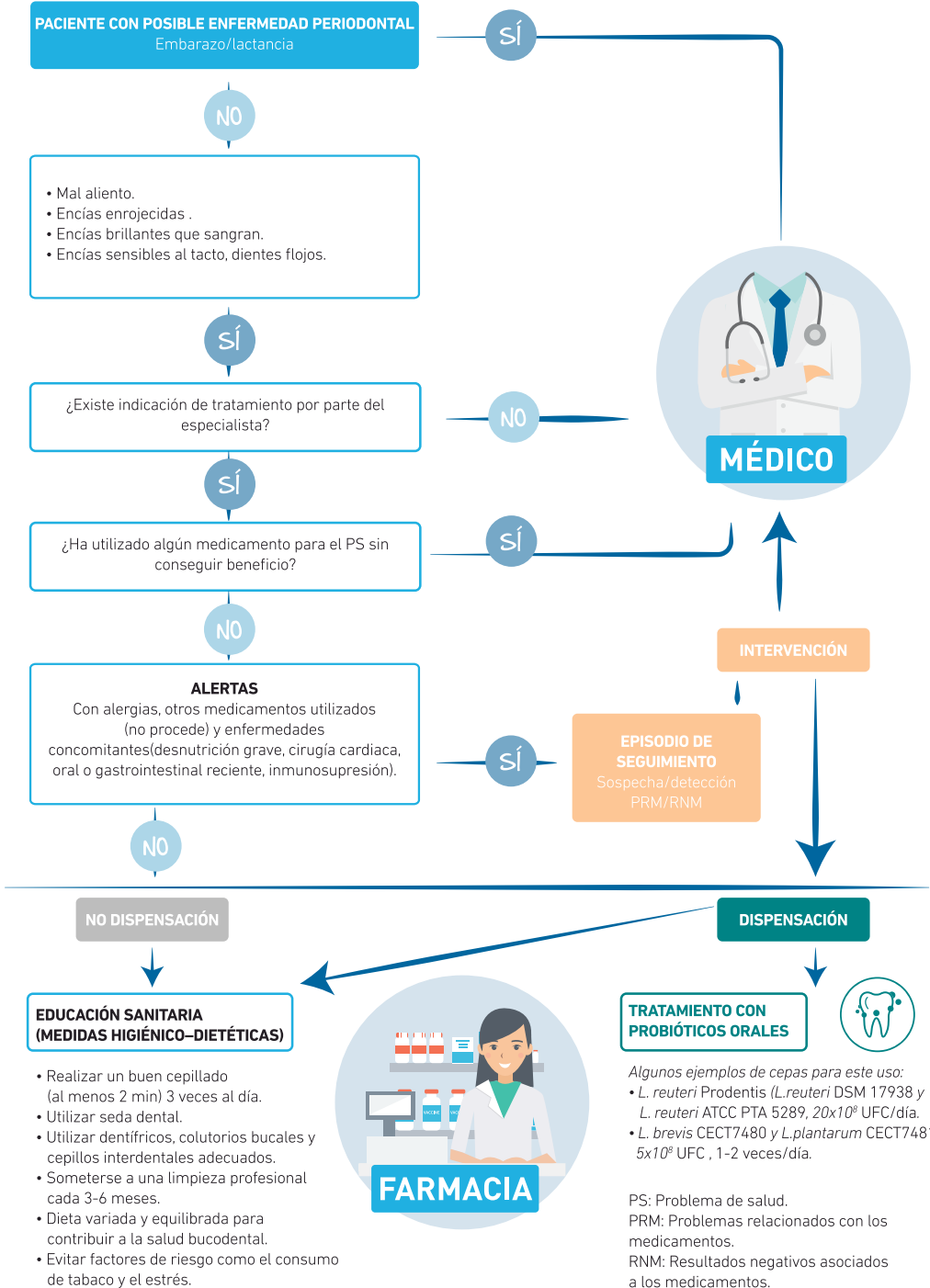
5. Conclusiones. Dado que las enfermedades orales son claramente polimicrobianas, las estrategias antibacterianas como las vacunas pueden no ser efectivas. Por ello, los tratamientos con prebióticos y probióticos encaminados a restablecer el equilibrio microbiano y con el hospedador son las más prometedoras.

Referencias

1. National Institute of dental and craniofacial research (NIH) Enfermedad de las encías o enfermedad periodontal. Publicación No. 13-1142S. 2013
<https://www.nidcr.nih.gov/OralHealth/Topics/GumDiseases/Enfermedad.htm#1>
Último acceso: Agosto 2017.
2. Petersen PE. Sociobehavioural risk factors in dental caries - international perspectives. *Community Dent Oral Epidemiol*, 2005, 33, 274-279.
3. Munro C L & Grap M J. Oral Health and Care in the Intensive Care Unit: State of the Science. *Am J Crit Care*, 2004, 13: 25-34.
4. En: <http://www.elprobiotico.com/papel-de-la-flora-oral-en-la-salud-bucal/> Último acceso: Agosto 2017.
5. Pedrazzi V, Escobar E C, Cortelli J R, Haas A N, Andrade A K P, Pannuti C M, et al. Antimicrobial mouthrinse use as an adju nct method in peri-implant biofilm control. *Braz Oral Res*, 2014, 28 (Spec. Iss.1):1-9.
6. Sanchez Rubio I, Rubio Miron A. Atención farmacéutica en la enfermedad periodontal. *Ambito farmacéutico. Atención farmacéutica, offarm*, 2010, vol 29 num 3.
7. Listgarten M A. The role of dental plaque in gingivitis and periodontitis. *J. Clin Periodontol*, 1988, 15(8): 485-487.
8. Teughels W, Van Essche M, Sliepen I, Quirynen M. Probiotics and oral healthcare. *Periodontol*, 2008, 48: 111-147.
9. Rodríguez Villarreal O, Holguín Santana M P, Guzmán de Hoyos A I. Utilización de probióticos en odontología preventiva. *Rev Acad Mex Odon Ped*, 2012, 24(2): 85-89.
10. Vivekananda M R, Vandana K L, Bhat K G. Effect of the probiotic *Lactobacillus reuteri* (Prodentis) in the management of periodontal disease: a preliminary randomized clinical trial. *J Oral Microbiol*, 2010,2: 5344-5352.
11. Twetman S, Derawi, B D, Keller M, Ekstrand K., Yucel-Lindberg T, Stecksén-Blicks C. Interactions between *Lactobacillus rhamnosus* GG and oral microorganisms in an in vitro biofilm model. *Acta Odontol Scan*, 2009, 67(1): 19-24.
12. Bosch M et al. Isolation and characterization of probiotic strains for improving oral health. *Arch Oral Biol* 2012; 57: 539-549

SALUD BUCODENTAL

(Adaptado del procedimiento para el Servicio de Indicación Farmacéutica de Foro de Atención Farmacéutica)



3

Preguntas frecuentes

1. ¿LOS PROBIÓTICOS PROCEDEN DE LA MICROBIOTA INTESTINAL?

No siempre. Por ejemplo, algunos probióticos se aíslan de heces de niños menores de 3 meses sometidos a lactancia materna y otros se aíslan de la leche materna.

2. ¿TENEMOS PROBIÓTICOS NATURALMENTE EN NUESTRO CUERPO?

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define probióticos como microorganismos vivos que, cuando son administrados en la cantidad adecuada confieren un efecto beneficioso para la salud del sujeto que los recibe, por lo que el concepto de probiótico hace referencia a microorganismos externos al individuo.

3. ¿QUÉ MÉTODO ES EL MEJOR PARA CONSERVAR LOS PROBIÓTICOS O CADA UNO TIENE UNAS CARACTERÍSTICAS DIFERENTES?

Por norma general deben conservarse refrigerados en nevera o por debajo de 25°C, aunque algunos productos con probióticos tienen unas condiciones diferentes de conservación. Estas condiciones dependen de la cepa que contenga el producto, así como de su proceso de fabricación, lo que vendrá detallado en la ficha técnica del producto.

4. ¿SE PUEDEN TOMAR CADA DÍA DE FORMA CONTINUADA?

Sí. No hay ningún problema para consumir los probióticos de forma continuada, y hay evidencia científica sobre la conveniencia de tomarlos a diario para que su efecto sea más adecuado. Actúan sobre nuestra microbiota intestinal produciendo efectos beneficiosos a largo plazo, aunque siempre hay que considerar la relación beneficio-riesgo para cada sujeto/paciente.

5. ¿POR QUÉ HAY PROBIÓTICOS QUE DEBEN TOMARSE CON ALIMENTOS Y OTROS CON EL ESTÓMAGO VACÍO?

Una de las características esenciales que debe tener un probiótico es la de llegar y permanecer vivo, lo que conlleva cierta tolerancia a las condiciones ambientales del tracto gastrointestinal. Si los microorganismos probióticos han de llegar viables al intestino grueso, es preciso que resistan el pH gástrico, las enzimas digestivas y la acción detergente e inhibidora de las sales biliares.

El estómago vacío presenta una gran acidez y esto puede dañar a las beneficiosas bacterias probióticas, por lo que en algunos casos se recubren con cubiertas gastroresistentes permitiendo la viabilidad de las cepas menos resistentes a dichas condiciones.

En caso de duda, consultar la ficha técnica del producto.

6. ¿POR QUÉ NECESITAMOS TOMAR PROBIÓTICOS?

Porque cuando se administran en la cantidad adecuada confieren un efecto beneficioso para la salud del sujeto que los recibe.

Los probióticos pueden ayudar a restaurar y mantener el equilibrio de la microbiota beneficiosa, reduciendo síntomas tales como la distensión o el meteorismo. Además, es recomendable consumir probióticos cuando estamos en tratamiento con antibióticos, ya que estos al destruir las bacterias patógenas, pueden eliminar también las bacterias beneficiosas de nuestra microbiota. La ingesta de probióticos se recomienda también cuando tenemos molestias digestivas o estamos bajo condiciones de estrés.

7. ¿CUÁL ES LA DIFERENCIA ENTRE LOS PROBIÓTICOS DE VENTA EN FARMACIA Y EL YOGUR O BEBIDAS FERMENTADAS COMO EL ACTIMEL®?

El yogur es, según el Codex Alimentarius Español, un producto de leche coagulada obtenida por la fermentación láctica producida exclusivamente por *Lactobacillus delbrueckii sp. bulgaricus* y *Streptococcus salivarius sp. thermophilus*. Su composición final contiene una cantidad de al menos 10^7 unidades formadoras de colonia (UFC)/mL de estas cepas.

Actimel® es una bebida láctea fermentada que contiene los fermentos característicos del yogur, *Lactobacillus bulgaricus* (10^7 UFC/mL) y *Streptococcus thermophilus* (10^8 UFC/mL), y el probiótico *Lactobacillus casei* DN-114 001 (10^8 UFC/mL).

Por su parte, los probióticos de venta en farmacia son complementos alimenticios o medicamentos que nunca vienen presentados en forma de alimento y pueden contener distintas cepas de probióticos, entre otros componentes. Las bacterias están en forma liofilizada y se presentan en polvos, cápsulas, comprimidos, viales, sticks, sobres, bricks o líquidos, permitiendo una administración dosificada con efecto terapéutico.

8. UNA VEZ HEMOS INGERIDO PROBIÓTICOS, ¿CUÁNDO EMPIEZAN A OBSERVARSE SUS BENEFICIOS?

Depende de la cepa que se esté consumiendo. Con algunas cepas se observan beneficios a los pocos días, para otras son necesarias semanas. Depende también de qué uso o indicación estamos hablando, es decir, no es lo mismo observar beneficios para indicaciones agudas que para indicaciones crónicas. Además, éstos pueden administrarse como parte de un alimento, como medicamentos y como complementos alimenticios.

9. ¿CÓMO PUEDO SABER SI UN PROBIÓTICO ES DE CALIDAD?

Para su valoración (calidad) se sigue la guía de la WGO sobre probióticos y prebióticos que especifica lo que debe expresarse en la etiqueta, la cual debe indicar:

- El género y la especie con nomenclatura específica.
- Designación de la cepa específica.
- Recuento de microorganismos viables en de cada cepa.
- Condiciones de almacenamiento recomendadas y seguridad de las mismas.
- Dosis recomendada para la inducción del efecto beneficioso y descripción del mismo.
- Información de contacto para la vigilancia post-comercialización.

10. ¿TODOS LOS PROBIÓTICOS VALEN PARA TODO? Y ¿UN MISMO PROBIÓTICO ME VALE PARA DIFERENTES PATOLOGÍAS?

Se han realizado numerosos estudios sobre los efectos beneficiosos de los probióticos, pero hemos de tener en cuenta que no todos los probióticos sirven para todo. Se dice que los efectos beneficiosos son cepa-dependiente.

Los probióticos se utilizan en gran número de enfermedades, principalmente en problemas gastrointestinales como la diarrea infecciosa, la infección por *H. pylori* y el sobredesarrollo bacteriano y, más recientemente en procesos inflamatorios crónicos o en trastornos funcionales como el cólico del lactante o estreñimiento. También se ha valorado su efecto beneficioso en alteraciones inmunológicas como la dermatitis atópica, en la prevención y tratamiento de la alergia alimentaria y, en los últimos años, en la prevención de infecciones del recién nacido pretérmino.

Algunos beneficios de los organismos probióticos son compartidos por todas las especies de un género, otras son típicas de algunas especies. Eso sí, la mayoría son específicas de determinadas cepas.

11. SI LAS LECHEs INFANTILES LLEVAN PROBIÓTICOS Y PREBIÓTICOS, ¿TAMBIÉN SE PUEDEN DAR LOS PROBIÓTICOS EN FORMA DE COMPLEMENTOS ALIMENTICIOS A BEBÉS Y NIÑOS?

Sí. Precisamente a las fórmulas lácteas para lactantes se añaden dichos componentes con el objetivo de modular la microbiota intestinal del lactante, estimular el crecimiento de bifidobacterias e inhibir otras especies potencialmente patógenas.

12. ¿HAY DIFERENTES TIPOS DE PREBIÓTICOS?

Sí. Los prebióticos son compuestos no digeribles, presentes en la dieta, que estimulan el crecimiento o la actividad de los microorganismos autóctonos, consiguiendo un beneficio para la salud. Desde el punto de vista estructural, en su mayoría son oligo o polisacáridos de fructosa (FOS e inulina respectivamente), aunque también se utilizan polímeros de galactosa (GOS) y de manosa (MOS), así como compuestos mixtos, como la lactulosa (disacárido de galactosa y fructosa) y el lactitol (galactosa y un polialcohol derivado de la glucosa). Cuando se añaden a

alimentos se suelen combinar oligo y polisacáridos (prebióticos de amplio espectro).

13. ¿CUÁLES SON LAS PROPIEDADES FISIOLÓGICAS MÁS IMPORTANTES DE LOS PREBIÓTICOS?

Estimulan el crecimiento o la actividad de los microorganismos autóctonos. El efecto inmediato de la llegada de estos compuestos al colon sería la proliferación de la microbiota indígena, lo que potenciaría su antagonismo frente a microorganismos forasteros y contribuiría a recolonizar la mucosa, por ejemplo, tras un tratamiento con antibióticos.

Son fermentados por las bacterias colónicas generando ácido acético, propiónico y butírico, así como H₂ y CO₂. Estos ácidos inhiben el crecimiento de posibles patógenos, son utilizados como nutrientes por los enterocitos y neutralizan los grupos amonio generados por desaminación de diversos nutrientes, entre ellos los aminoácidos (crucial para evitar la encefalopatía que acompaña a las afecciones hepáticas como la cirrosis, la hepatitis y los primeros estadios de la recuperación post-trasplante).

Aumentan el peristaltismo, incrementando la frecuencia de las deposiciones, usándose por este motivo como laxantes.

14. ¿CUÁLES SON LOS EFECTOS CLÍNICOS DE LOS PROBIÓTICOS MÁS BENEFICIOSOS DEMOSTRADOS EN NIÑOS?

La microbiota de los niños alimentados con leche materna genera un ambiente en el tubo digestivo que dificulta la colonización por diversos virus y bacterias enteropatógenas productoras de una serie de enfermedades, sobre todo la diarrea aguda. Esto ha dado pie a la hipótesis de que es posible manipular beneficiosamente el proceso de colonización intestinal con la administración de bifidobacterias y otras cepas probióticas de forma temprana en los lactantes con alimentación artificial.

Independientemente del efecto preventivo y profiláctico contra las infecciones del tracto gastrointestinal, ya comentado, la acción más ampliamente aceptada es la de intentar reducir la duración e intensidad de la gastroenteritis aguda.

Diferentes estudios han demostrado que determinadas cepas acortan la duración y disminuyen la intensidad de la diarrea por rotavirus y otros gérmenes. Se están aportando estudios preliminares sobre su empleo en casos de infección por *Helicobacter pylori* y prevención de la enterocolitis necrotizante. Hay determinadas cepas de *Lactobacillus* que en contraste con otros microorganismos tienen capacidad de crecer y sobrevivir en el entorno hostil del estómago. Es posible que dichas cepas compitan con nutrientes e inhiban el crecimiento del *Helicobacter pylori*.

15. ¿QUÉ OPINAN LOS ORGANISMOS INTERNACIONALES SOBRE LA UTILIZACIÓN DE PROBIÓTICOS?

La Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA) sólo ha aceptado una alegación y es la de actuar eficazmente como la lactasa para degradar la lactosa, importante a tener en cuenta sobre todo en aquellos individuos con intolerancia a la lactosa.

El Comité Científico para la Alimentación de la Comisión Europea (Scientific Committee for Food of the European Commission) (enero 2004):

- No plantea objeciones a la adición de probióticos a las leches de continuación. Aconsejan un contenido de bacterias viables permanentemente de 10^6 a 10^8 UFC/g de fórmula preparada apta para el consumo.

El Comité de Nutrición de la Sociedad Europea para la Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (Committee on Nutrition of ESPGHAN) (abril 2004) indica los siguientes puntos:

- Necesidad de disponer de más evidencia para lactantes y niños con inmadurez inmunológica o defectos inmunitarios, prematuros y cardiopatías congénitas.
- Necesidad de una completa evaluación de las fórmulas de inicio para confirmar beneficios y seguridad según estándares publicados previamente.
- Sin problemas sobre la adición a fórmulas de continuación y especiales.

16. ¿SE HA DE TENER ALGUNA PRECAUCIÓN A LA HORA DE CONSUMIR PROBIÓTICOS?

Se deben seguir las indicaciones del fabricante en cuanto a conservación, modo de empleo (especialmente si hay que reconstituir o realizar alguna acción con el preparado) y si la toma ha de coincidir con alimentos o deben ser ingeridos separadamente.

Por norma general, no deberán ingerirse con alimentos o líquidos muy calientes y se separarán de la toma del antibiótico.

17. ¿CUALQUIER PERSONA PUEDE TOMAR PROBIÓTICOS? ¿TAMBIÉN UNA PERSONA SANA QUE NO TENGA NINGÚN PROBLEMA?

Sí. Se pueden administrar probióticos tanto en individuos con alguna patología asociada, como en individuos sanos, por ejemplo, para mejorar el sistema inmune y equilibrar su sistema intestinal, ante la planificación de un viaje a otro país como prevención de la diarrea del viajero, pacientes con intolerancia o malabsorción de lactosa, etc.

Se tendrá precaución en pacientes con enfermedades de base muy graves, cirugía cardíaca reciente o en período de convalecencia, inmunocomprometidos como pacientes VIH, diarrea sanguinolenta y/o disfunción pancreática.

18. ¿HAY ALGUNA ETAPA DE LA VIDA DE LAS PERSONAS, DONDE CONSUMIR PROBIÓTICOS SEA MÁS RECOMENDABLE?

Todas las etapas de la vida son ideales y recomendables para el uso de probióticos, teniendo en cuenta que sus fuentes más comunes son los yogures, así como leches y quesos fermentados, principalmente.

19. LOS PROBIÓTICOS, ¿SON SEGUROS?

Sí, de hecho, una de las premisas que debe presentar un microorganismo para ser considerado un probiótico es tener seguridad biológica, lo que implica ser seguros e inoocuos bajo cualquier circunstancia para el ser humano. Por ello, son reconocidos como organismos GRAS (Generally Regarded As Safe) y QPS (Qualified Presumption of Safety) por la Food and Drug Administration de los Estados Unidos y la European Food Safety Authority, respectivamente.

Además, la ingestión de un elevado número de microorganismos viables obliga a investigar su seguridad. Desde un punto de vista teórico, al tratarse de microorganismos que normalmente forman parte de nuestra microbiota comensal, difícilmente podrían causar problemas infecciosos. Los ensayos de ingesta aguda con animales no han descrito problemas graves y en personas sanas son productos muy seguros.

Sin embargo, está claro que no son recomendables, como ya se ha indicado, en sujetos inmunodeprimidos. Se han comunicado casos de bacteriemia y endocarditis provocados por aislados de *Lactobacillus* y otros organismos que incluyen cepas usadas como probióticos en pacientes inmunocomprometidos, aunque parece ser que las bacterias causantes provenían de la microbiota propia, ya que los pacientes no ingerían preparados probióticos.

También, hay varios informes de infecciones micóticas graves en personas que tomaban *Saccharomyces boulardii*. Todas estas personas estaban débiles o presentaban una disminución de la función inmune antes de tomar *Saccharomyces boulardii* (levadura no patógena usada en muchos casos en prevención de diarreas). Por otro lado, no se han descrito reacciones adversas con otros suplementos probióticos ni en personas con un sistema inmune normal.

20. ¿CÓMO ELIJO UN PROBIÓTICO?

Se elegirán aquellas cepas y en la cantidad necesaria que tengan suficiente evidencia científica para la patología o problema de salud que se indique.

21. ¿LOS PUEDEN TOMAR EMBARAZADAS?

Sí, de hecho, pueden ayudar al desarrollo de la microbiota intestinal del futuro lactante, e incluso podrían disminuir la incidencia de alergias.

22. ¿SE PUEDEN DAR EN BEBÉS RECIÉN NACIDOS?

Sí. Aunque no hay muchos estudios en niños menores de 3 años, existen preparados con indicación en pediatría a partir de 6 o 12 meses con probióticos con cepas de *Bifidobacterium bifidum*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus rhamnosus* (presentes en leche materna).

Asimismo, la cepa *Lactobacillum fermentum* aislada de la leche materna, se ha visto efectiva para prevenir infecciones gastrointestinales y respiratorias en niños a partir de 1 mes de edad. También existen en el mercado diferentes presentaciones con formas de administración adecuadas para bebés con cepas como *Lactobacillus reuteri*, y la mezcla de *Bifidobacterium longum* y *Pediococcus pentosaceus*, con evidencia científica en lactantes.

23. ¿SE PUEDEN DAR DURANTE LA LACTANCIA?

Sí. Se ha observado que, durante el último trimestre del embarazo y lactancia, dando *Lactobacillus rhamnosus* solo o en combinación con *Bifidobacterium lactis* a madres con antecedentes de atopía, reduce el riesgo de dermatitis atópica en el niño.

24. ¿AYUDAN EN LOS PROCESOS ALÉRGICOS?

Sí. Se basa en la "hipótesis de la higiene" que conlleva una reducción de la tasa de enfermedad infecciosa y retrasan el contacto del recién nacido con los microorganismos, lo que induciría una menor producción de linfocitos Th1 y un exceso de producción de linfocitos Th2. Por ello, su uso favorecería en el neonato y el lactante la transición de células Th2 (respuesta fetal) a Th1 con la consiguiente disminución de enfermedades alérgicas.

27. ¿AYUDAN A LAS PERSONAS INTOLERANTES A LA LACTOSA?

Ya los productos fermentados frescos como el yogur (que presentan probióticos entre sus componentes) suelen presentar cantidades inferiores de lactosa que la leche original, ya que parte de la lactosa es transformada a ácido láctico en el proceso de elaboración. Además, las bacterias presentes en estos alimentos tienen lactasa funcional que contribuye a la hidrólisis de la lactosa en el intestino mejorando su tolerancia. Por otro lado, existen complementos alimenticios comercializados con determinados microorganismos probióticos en su composición que son productores de lactasa (enzima deficitaria en los pacientes intolerantes a la lactosa).

28. SI LOS TOMAMOS DE FORMA CONTINUADA ¿CAMBIARÍA LA COMPOSICIÓN DE NUESTRA MICROBIOTA INTESTINAL?

El uso de probióticos permite la intervención terapéutica a nivel microbiológico modificando la microbiota intestinal, que también es responsable de activar la respuesta inmunitaria.

29. EN EL CASO DE TENER UNA PATOLOGÍA CRÓNICA, COMO P.EJ. SÍNDROME DEL INTESTINO IRRITABLE O COLITIS ULCEROSA, CUANDO DEJE DE TOMAR PROBIÓTICOS, ¿VOLVERÉ A TENER LOS PROBLEMAS QUE TENÍA ANTES?

Mientras se está administrando el probiótico, este coloniza y realiza el efecto para el que está indicado con evidencia científica, pero pasado un tiempo desde la suspensión de su ingesta, la microbiota intrínseca se modifica en función de la alimentación y otros factores perdiendo el efecto inicial.

30. EN PERSONAS SANAS, ¿EL USO REGULAR DE PROBIÓTICOS PUEDE PERJUDICAR A LA MICROBIOTA AUTÓCTONA?

No. Es más, está demostrado que modulan y estimulan el sistema inmunitario.

31. ¿TODOS LOS COMPLEMENTOS ALIMENTICIOS ETIQUETADOS COMO PROBIÓTICOS SON EFICACES?

No. Muchos se comercializan sin tener estudios clínicos y sin evidencia científica suficiente para una cepa concreta.

32. ¿EXISTE EVIDENCIA CIENTÍFICA SOBRE EL USO DE PROBIÓTICOS, PREBIÓTICOS Y SIMBIÓTICOS?

Para que exista evidencia científica es necesario que dicho probiótico, prebiótico o simbiótico cumpla una serie de condiciones clínicas que estén respaldadas por ensayos clínicos o intervenciones nutricionales bien diseñados y con suficiente poder estadístico.

Cada vez son más los estudios científicos que ponen de relieve la evidencia científica de la administración de distintos productos.

33. ¿SE PUEDEN CONSUMIR PREPARADOS CON PROBIÓTICOS DIFERENTES A LA VEZ?

Sí, una característica a tener en cuenta en el manejo de los probióticos es que son cepa-dependiente. Cada cepa sirve para una patología distinta y se utilizará con una concentración determinada, por lo que podremos combinar diferentes cepas con evidencia científica para distintas patologías, pero todavía todo ello está en estudio.

4

Fuentes de información

Como ocurre en todos los temas relacionados con la salud, son innumerables las páginas que podemos encontrar en la red (como en otros medios de comunicación), donde se tratan directa o indirectamente el mundo de la microbiota y los probióticos. Es importante buscar la información en aquellas plataformas de organismos oficiales o de entidades o profesionales científicamente contrastados como universidades, sociedades científicas, etc., muchas de las cuales tienen apartados de divulgación y formación. Detallamos las más relevantes:

Organización Mundial de Gastroenterología (WGO).

Desde hace años, la WGO edita en varios idiomas una serie de guías sobre diversos temas, entre los que incluye la Guía Mundial sobre Probióticos y Prebióticos. Además de abordar los conceptos básicos sobre los probióticos y la microbiota intestinal, existen tablas donde se especifican las indicaciones basadas en la evidencia científica sobre el empleo de cepas probióticas y prebióticas en diferentes patologías, generalmente gastroenterológicas, tanto en niños como en adultos. Dicho documento puede descargarse de manera gratuita de su página web y cuenta con una última actualización en 2017. Desde la misma organización se ha editado en 2014 un Manual práctico sobre microbiota intestinal que también puede descargarse gratuitamente. (www.worldgastroenterology.org/probiotics-prebiotics.html).

Sociedad Española de Probióticos y Prebióticos (SEPyP).

Se trata de una organización científica, fundada en 2010, sin ánimo de lucro dedicada al fomento y difusión del conocimiento científico y la investigación, la aplicación clínica y la divulgación sobre microbiota de las regiones corporales, probióticos y prebióticos y su impacto en la salud. Los profesionales que la integran (más de 800 socios) pertenecen a varias disciplinas: médicos, farmacéuticos, veterinarios, microbiólogos, investigadores básicos, inmunólogos, nutricionistas, matronas, etc., y está respaldada por las empresas más importantes del sector. Anualmente organiza un Workshop, ha elaborado diferentes declaraciones consensuadas (sobre probióticos y prebióticos) y ha editado un libro oficial en 2016. (www.sepy.es).

International Scientific Association of Probiotics and Prebiotics (ISAPP).

Organización científica de carácter multidisciplinar y ámbito universal que tiene como misión promocionar el conocimiento científico de probióticos y prebióticos. Realiza reuniones anuales y colabora con una serie de organizaciones relacionadas con objetivos, como la preparación de las directrices del uso de probióticos y prebióticos, o la elaboración de documentos de posición. (www.isapp.net).

Asociación Internacional de Probióticos (IPA).

Organización con miembros divididos por igual entre la industria y el mundo académico y cuyo objetivo es proporcionar un foro único para el intercambio de investigación y los últimos avances en la tecnología probiótica y el desarrollo de nuevos productos. Además, tiene una faceta de divulgación para los consumidores sobre los beneficios para la salud de los probióticos. (<http://internationalprobiotics.org/>).

Alianza Global para los Probióticos (GAP).

Asociación creada por la industria para promover una mayor comprensión y conocimiento de los probióticos y sus beneficios para la salud con un enfoque científico apropiado para poder participar directamente en la legislación y regulación de los productos probióticos en el futuro. (<http://www.gap-probiotics.org>).

FAO/WHO.

En 2002 una comisión de expertos internacionales convocados de forma conjunta por la FAO y la OMS elaboró la definición actualmente aceptada de los probióticos además de fijar una serie de directrices para su evaluación. (<http://www.fao.org>).

UptoDate.

Se trata de una fuente de información terciaria nacida al amparo de la Medicina Basada en la Evidencia como las guías de práctica clínica. Es una edición electrónica de manuales que nos ofrece un recurso muy interesante y actualizado cada 4 meses. (www.uptodate.com).

Elprobiótico.com.

Web divulgativa española donde se hace partícipe de múltiples aspectos en su blog y destinada a profesionales sanitarios. Organiza cursos acreditativos anualmente. (www.elprobiótico.com).

Gut Microbiota for Health.

Es una plataforma en inglés donde los expertos comparten noticias e información sobre microbiota. Interesante para los que quieran profundizar en el tema. (www.gutmicrobiotaforhealth.com).

5

Bibliografía recomendada

1. Álvarez-Calatayud G, Suárez E. Microbiota autóctona, probióticos y prebióticos. Madrid: Pharma&Health Consulting; 2014.
2. Ciorba MA. A Gastroenterologist's Guide to Probiotics. *Clinical Gastroenterology Hepatology*. Clin Gastroenterol Hepatol. 2012; 10(9):960-8.
3. Corzo N, Alonso JL, Azpiroz F, Calvo MA, Cirici M, Leis R, et al. Prebiotics: concept, properties and beneficial effects. *Nutr Hosp*. 2015; 31(Supl 1): 99-118.
4. Díaz JJ, Álvarez-Calatayud G. Probióticos. En: SEGHN (ed.). Tratamiento en Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica. 4ª ed. Madrid: Ergón; 2016. p. 831-44.
5. EFSA. Regulation (EC) No 1924/2006 of the European Parliament and of the Council of 20 December 2006 on nutrition and health claims made on foods.
6. FAO/WHO. Joint FAO/WHO working group report on drafting guidelines for the evaluation of probiotics in food. 2002; April 30 and May 1 (London Ontario, Canada).
7. Floch MH, Allan Walker W, Sanders ME, et al. Recommendations for probiotic use-2015 Uptodate. Proceedings and consensus opinion. *J Clin Gastroenterol* 2015; 49:S69-S73.
8. Guarner F, Requena T, Marcos A. Consensus statements from the Workshop "Probiotics and Health: Scientific evidence". *Nutr Hosp*. 2010; 25(5): 700-4.
9. 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.
10. NASPGHAN Nutrition Report Committee. Clinical Practice Guideline. Clinical Efficacy of Probiotics: Review of the Evidence With Focus on Children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2006. 43:550-557.
11. Probiotics: Their Potential to Impact Human Health. En: Council for Agricultural Science and Technology. Octubre 2007. Disponible en: www.cast-science.org.
12. Rodríguez JM. Probióticos: del laboratorio al consumidor. *Nutr Hosp* 2015; 31(supl.1): 33-47.
13. Sanders ME, Akkermans LM, Haller D, Hammerman C, Heimbach J, Hörmannspurger G, et al. Safety assessment of probiotics for human use. *Gut Microbes*. 2010; 1(3): 164-185.
14. Sartor RB. Probiotics for gastrointestinal diseases. www.uptodate.com 2016 Aug.
15. Suárez JE. Microbiota autóctona, probióticos y prebióticos. *Nutr Hosp*. 2013;28 S1:s38-41.
16. Szajewska H, Guarino A, Hojsak I, Indrio F, Kolacek S, Shamir R, Vandenplas Y, Weizman Z; European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. Use of probiotics for management of acute gastroenteritis: a position paper by the ESPGHAN Working Group for Probiotics and Prebiotics. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014 Apr;58(4):531-9.
17. SEPYP. Probióticos, prebióticos y salud. Evidencia científica. Madrid: Ergon 2016.
18. Thomas DW, Greer FR; American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition; American Academy of Pediatrics Section on Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. Probiotics and prebiotics in pediatrics. *Pediatrics*. 2010; 126(6):1217-31.
19. WGO. Handbook on Gut Microbes. May 2014. <http://www.wgofoundation.org/2014-resources>.
20. WGO. Probióticos y prebióticos. En: Guías Mundiales de la Organización Mundial de Gastroenterología. 2017. www.worldgastroenterology.org/probiotics-prebiotics.html.

6

Puntos de consenso probióticos

Consenso probióticos/prebióticos en farmacia comunitaria (SEFAC-SEPYP):

1. Los probióticos son microorganismos vivos que cuando se administran en cantidades adecuadas, confieren un beneficio a la salud del hospedador. Esta definición de una comisión de expertos convocados en 2001 de forma conjunta por la FAO y la OMS ha sido ampliamente aceptada por la comunidad científica mundial y ha sido recogida en los consensos de la Sociedad Española de Probióticos y Prebióticos (SEPyP) y de la International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP). Disponible en: <ftp://ftp.fao.org/docrep/fao/009/a0512e/a0512e00.pdf>.
2. Estos efectos beneficiosos son cepa dependiente y no se pueden generalizar a toda la especie, por lo que la utilización de un probiótico para una indicación determinada debe ser documentada con estudios con evidencia científica para esa cepa específica, a una dosis determinada y para un tipo de población determinada, y deberán demostrarse mediante estudios científicos realizados en población humana. Disponible en: <http://www.sepyp.es/pdf/Documento-de-Consenso-sobre-Probioticos.pdf>.
3. La FAO y la International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) han definido a los prebióticos como: "ingredientes alimentarios que al ser fermentados selectivamente producen cambios específicos en la composición y/o actividad de la microbiota gastrointestinal confiriendo beneficios en la salud del individuo". Disponible en: <http://www.sepyp.es/pdf/docConsensoPrebioticos.pdf>.
4. Existen en la farmacia comunitaria distintos preparados con probióticos y/o prebióticos u otros componentes en su composición, bien en forma de complementos alimenticios o bien en forma de medicamentos. El farmacéutico comunitario deberá estar formado y actualizar sus conocimientos para dar respuesta a las demandas y necesidades de los usuarios o pacientes en este campo.
5. Dentro de las fuentes de información fidedignas, el farmacéutico comunitario recomendará aquellos preparados que tengan la mejor evidencia científica. Para que la administración de una cepa probiótica específica o un prebiótico o de mezclas de ellos pueda ser beneficiosa para la salud o pautarse como tratamiento de una determinada enfermedad, es necesario que cumpla un serie de condiciones clínicas que estén respaldadas por ensayos clínicos bien diseñados y con suficiente poder estadístico.
6. Los probióticos son microorganismos que, generalmente, forman parte de la microbiota intestinal, y por tanto se consideran seguros. El uso preferencial de lactobacilos y bifidobacterias se debe, por una parte, a que se les considera avirulentos y, de hecho, muchas especies gozan del estatus GRAS (Generally Recognized as Safe) de la FDA estadounidense y QPS (Qualified Presumption of Safety) de la EFSA europea;

por otra, a que son los organismos que más se han empleado en las pruebas de aptitud probiótica. No obstante, el farmacéutico comunitario deberá estar alerta ante aquellas situaciones como pacientes inmunosuprimidos, con desnutrición grave, o sometidos recientemente a cirugía cardiaca oral o gastrointestinal en las que, se evitará por precaución la indicación de probióticos y/o se asegurará su correcta dispensación ante la prescripción de otro profesional sanitario.

7. Los organismos probióticos se emplean en un abanico muy amplio de situaciones, que incluye individuos sanos, personas sanas pero en una situación especial (bebés, mujeres embarazadas o lactantes, ancianos...) y otras con patologías de distintos tipos y severidades. En consecuencia, la evaluación de la seguridad debe tener en cuenta, entre otros factores, el microorganismo en cuestión, la forma de administración, el nivel de exposición, el estado de salud del hospedador y las funciones fisiológicas que pueden desempeñar en el mismo.
8. Ante la demanda del usuario o paciente y/o la indicación por parte del farmacéutico comunitario de un preparado con probióticos y/o prebióticos en su composición, el farmacéutico comunitario deberá identificar cualquier posible signo o síntoma que haga necesaria la derivación médica. Aunque existen probióticos productores de lactasa (enzima deficitaria en los pacientes intolerantes a la lactosa), ante la selección con probióticos y/o prebióticos en su composición, el farmacéutico comunitario tendrá en cuenta posibles alergias y/o intolerancias alimentarias (gluten, lactosa, soja, etc.).
9. El farmacéutico comunitario se asegurará en el momento de la dispensación de que, ante la administración de un preparado con probióticos y/o prebióticos en su composición, el usuario o paciente conoce toda la información necesaria para la correcta administración del mismo: posología y duración del tratamiento, momento de administración del preparado, administración con o sin alimentos y la temperatura adecuada de los mismos, interacciones posibles con otros tratamientos como antibióticos, modo de uso o reconstitución, así como las correctas condiciones de conservación y eliminación.
10. La toma de decisiones en la práctica clínica para el empleo de probióticos y/o prebióticos debe basarse en una combinación de evidencia científica con el conocimiento práctico, por lo que se recomienda el uso de guías de práctica clínica. La coordinación entre distintos profesionales de la salud, la colaboración multidisciplinar y la elaboración conjunta de guías y de documentos consenso contribuye a optimizar una atención sanitaria integral de calidad, efectiva y segura.



Patrocinado por:



más salud, más vida