

## Artículo

# Control bioecológico y nutricional de la enfermedad: prebióticos, probióticos y simbióticos

S. Bengmark<sup>1</sup> y Á. Gil<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Patología y Cirugía. Instituto de Hepatología. Facultad de Medicina de la Universidad de Londres, 69-75 Chenies Mews. Londres. WC1E 6HX. Reino Unido. <sup>2</sup>Departamento de Bioquímica y Biología Molecular II. Facultad de Farmacia. Universidad de Granada. España.

## Resumen

Un número creciente de pacientes en todo el mundo sufre de enfermedades agudas y crónicas. Evidencias actuales apoyan la asociación de las enfermedades crónicas con los hábitos de vida moderna y la disfunción del sistema inmunológico. La morbilidad y mortalidad de los pacientes afectados de enfermedades crónicas son inaceptablemente elevadas a pesar de los avances en los tratamientos médicos y quirúrgicos. Actualmente, existe un interés elevado en el control bioecológico y nutricional de las enfermedades. El uso de prebióticos, probióticos y simbióticos tales como antioxidantes, emulsiones lipídicas antiinflamatorias de ácidos grasos omega-3, fibras bioactivas, bacterias del ácido láctico (LAB), etc., aparece como una nueva herramienta para el tratamiento de la enfermedad. Los efectos de los antioxidantes y de las emulsiones lipídicas de ácidos grasos omega-3 aún están ampliamente inexplorados, pero se conocen sus efectos moduladores sobre los neutrófilos y la morbilidad. Es muy significativo que estos compuestos se estén utilizando en el tratamiento de pacientes críticos, incluidos los pacientes quirúrgicos. Algunas fibras bioactivas y algunas bacterias probióticas han demostrado una extraordinaria eficacia para restaurar y mantener la inmunidad y prevenir las complicaciones. Las LAB han demostrado su capacidad para reducir o eliminar microorganismos potencialmente patógenos, así como varias toxinas, mutágenos y carcinógenos; también promueven la apoptosis, sintetizan y liberan numerosos nutrientes, antioxidantes, factores de crecimiento, compuestos implicados en la coagulación y otros compuestos bioactivos, y modulan los mecanismos de defensa inmunológica innata y adaptativa. Estudios más recientes sugieren que las LAB promueven y mantienen la motilidad gastrointestinal (GI) y previenen la parálisis GI y el íleo postoperatorio, y tienen la capacidad de inhibir la infla-

## BIOECOLOGICAL AND NUTRITIONAL CONTROL OF DISEASE: PREBIOTICS PROBIOTICS AND SYNBIOTICS

### Abstract

A growing number of patients worldwide suffer acute and chronic diseases. Evidence supports the association of chronic diseases to modern lifestyle habits and mal-function of the immune system. Morbidity and mortality for patients affected of chronic diseases is unacceptably high despite advanced surgical and medical treatments. Nowadays there is an increasing interest in the bioecological and nutritional control of diseases. The use of prebiotics, probiotics and synbiotics, e.g. antioxidants, anti-inflammatory  $\omega$ -3 lipid emulsions, bioactive fibers, lactic acid bacteria (LAB), etc, appears as a new tool for the treatment of disease. The effects of antioxidants and  $\omega$ -3 lipid emulsions remain largely unexplored, but significant modulatory effects on neutrophils and morbidity have been observed. It is burning that these compounds are tried in patients including surgically and critically ill patients. Some bioactive fibers and some probiotic bacteria have demonstrated extraordinary efficacy to restore and maintain immunity and prevent complications. Lactic acid bacteria (LAB) have demonstrated ability to reduce or eliminate potential pathogen micro-organisms, as well as various toxins, mutagens and carcinogens; they also promote apoptosis, synthesize and release numerous nutrients, antioxidants, growth-factors, coagulation and other bioactive compounds, and modulate the innate and adaptive immune defence mechanisms and maintain. More recent studies suggest that LAB promote and maintain gastrointestinal (GI) motility and prevent GI paralysis and postoperative ileus and have the ability to inhibit inflammation. Further studies are needed to ascertain the molecular mechanisms by which pre-, pro- and synbiotics influence the outcome in a variety of acute and chronic diseases.

(Nutr Hosp 2006, 21:73-86)

Key words: *Prebiotics. Probiotics. Synbiotics. Lactic acid bacteria. Microbiota. Intestinal flora.*

Correspondencia: Ángel Gil  
Departamento de Bioquímica y Biología Molecular II  
Facultad de Farmacia  
Campus de Cartuja  
18071 Granada (España)  
E-mail: agil@ugr.es

**mación. Se necesitan estudios ulteriores para determinar los mecanismos moleculares por los cuales los prebióticos, probióticos y simbióticos influyen en la recuperación de los pacientes en una amplia variedad de enfermedades agudas y crónicas.**

(*Nutr Hosp* 2006, 21:73-86)

Palabras clave: *Prebióticos. Probióticos. Simbióticos. Bacterias de ácido láctico. Microbiota. Flora intestinal.*

## Introducción

### *Un tsunami de enfermedad crónica y un Katrina de enfermedad crítica*

Es bien conocido que la mayoría de los individuos que sufren enfermedades agudas son mayores, están afectados por una o varias enfermedades crónicas y tienen signos de disfunción del sistema inmunológico, lo que origina una resistencia reducida de enfermedad. La Organización Mundial de la Salud estima que el 46% de las enfermedades y el 59% de la mortalidad se debe a enfermedades crónicas (ChDs); 35 millones de individuos mueren cada año de enfermedades crónicas y esta cifra aumenta de manera constante<sup>1</sup>. El incremento que parece iniciarse en el tiempo de la Revolución Industrial, es decir, a mitad de los años 1850, fue durante los primeros años relativamente pequeño, pero en las décadas más recientes ha aumentado alcanzando proporciones epidémicas. Evidencias circunstanciales apoyan la asociación de las enfermedades crónicas con la vida moderna: estrés, falta de ejercicio, abuso de tabaco y alcohol, y transición al consumo de alimentos naturales procesados, alimentos tratados con calor y alimentos condensados. La asociación entre la ingesta reducida de fibra de plantas, de antioxidantes procedentes así mismo de plantas, el aumento del consumo de productos lácteos, de azúcar refinado y de productos farináceos, y el incremento en las enfermedades crónicas y en las enfermedades críticas es obvio. El consumo *per cápita* de azúcar refinado ha aumentado de alrededor de 0,5 kg por persona y año en 1850 a alrededor de 50 kg por persona al año en el año 2000, y la producción de leche de vaca de 2 a 50 litros por día. Los productos lácteos, especialmente la leche y el queso (el 80% de la leche deriva de vacas en gestación) son ricos en moléculas proinflamatorias, hormonas —especialmente hormonas sexuales— y factores de crecimiento tales como IGF-1. El calentamiento da lugar a la aparición de productos avanzados de la glicación (AGEs) y de lipoxidación (ALEs) que son altamente proinflamatorios<sup>2,3</sup>. Esta información es importante ya que muchas soluciones de nutrición enteral están basadas en derivados lácteos. El pan, especialmente a partir de los granos que contienen gluten es también rico en moléculas con efecto proinflamatorio documentado<sup>4,6</sup>. El avance en los tratamientos médicos y quirúrgicos, así como en las

emergencias médicas y quirúrgicas, está aún afectado por una inaceptable tasa de morbilidad y mortalidad. Y lo que es peor, tanto la morbilidad y la mortalidad en la enfermedad crítica está aumentando de la manera rápida y lo ha hecho así durante las últimas décadas. Con una proporción de incremento anual del 1,5% tiene el potencial de doblarse en los próximos 50 ó 60 años. La sepsis es la complicación médica y quirúrgica más común estimándose sólo en los Estados Unidos que anualmente afecta alrededor de 751.000 personas<sup>7,8</sup> y causa la muerte de aproximadamente 215.000 pacientes (el 29%)<sup>7</sup>, lo cual hace que la sepsis sea la décima causa más común de muerte en dicho país. Y lo que es más preocupante, la incidencia parece aumentar aproximadamente un 1,5% anual lo cual probablemente refleja una resistencia descendida a la enfermedad en las sociedades desarrolladas, pero además también indica la inefectividad de las medidas profilácticas y preventivas incluyendo los antibióticos profilácticos. Las opciones disponibles actualmente: antibióticos y antagonistas/inhibidores de citoquinas proinflamatorias no han satisfecho las expectativas inicialmente elevadas. En su lugar, estos tratamientos han instituido a menudo nuevas complicaciones y nuevas morbilidades. La descontaminación selectiva del intestino, es decir, la aplicación tópica y parenteral paralela de un conjunto de poderosos antibióticos no es finalmente una opción de tratamiento. El principal objetivo del presente artículo es revisar el potencial uso de los prebióticos, probióticos y simbióticos, como una alternativa a los tratamientos convencionales tanto de las enfermedades crónicas como de las enfermedades críticas.

### **La salud premórbida determina la recuperación**

La mayoría de los pacientes que sufren enfermedad crítica tienen antes de dicha enfermedad signos de fallo en su sistema inmunológico. Alrededor de la mitad de los pacientes afectados por sepsis en el grupo de edad mayor de 65 años y 48% de los pacientes son neutropénicos<sup>9</sup>. Tanto la microbiota como las células mucosales del intestino tienen funciones endocrinas y producen y responden a las hormonas. El tracto gastrointestinal (GI) contiene 100 millones de neuronas, lo que iguala el número de neuronas en la médula espinal, distribuidas a través de

todas las capas del tracto GI<sup>10</sup>, y ejercen efectos potentes tanto sobre las células del sistema inmunológico como sobre la microbiota, afectando por tanto la homeostasis del sistema inmunológico y la resistencia a la enfermedad. Una serie de experimentos han demostrado un aumento en la proliferación de bacterias Gram-negativas expuestas a la noradrenalina hasta 100.000 veces, es decir, cinco órdenes logarítmicos<sup>11</sup>, lo que explica una observación relativamente antigua sobre los elevados niveles sanguíneos de noradrenalina y adrenalina que ocurren en los pacientes que desarrollan condiciones sépticas graves comparado con los pacientes con un curso postoperativo no complicado<sup>12</sup>. La liberación luminal de noradrenalina es un potente inductor de la virulencia aumentada de las bacterias intestinales<sup>13</sup> y sugiere en gran medida que los microorganismos potencialmente patógenos (PPMs), normalmente colonizadores saprofitos, cambian bajo circunstancias de estrés su fenotipo y llegan a ser patógenos altamente invasivos<sup>14</sup>.

Nuestro conocimiento acerca del sistema inmunológico innato y su función, así como de la resistencia a la enfermedad han aumentado significativamente en los últimos 10-15 años. Evidencias sólidas sugieren que la recuperación de los pacientes después de operaciones quirúrgicas largas, así como de emergencias médicas, está íntimamente asociado con la salud premórbida y la vitalidad del sistema inmune y se refleja por la velocidad y la profundidad del deterioro funcional durante las primeras horas después del trauma.

### Reducción y prevención de la inmunoparesis

Se debe de dar una elevada prioridad, en la medida de lo posible, a los esfuerzos para evitar y minimizar los tratamientos que en muchas ocasiones ocasionan la subsiguiente e inevitable inmunoparesis, tales como el uso de fármacos, incluidos antibióticos, nutrición parenteral, utilización de glucosa y de macromoléculas, sangre almacenada, drenajes y tubos, y esfuerzos para reducir la manipulación mecánica de los tejidos, tanto ventilación mecánica como quirúrgica<sup>15,16</sup>. El suministro enteral de nutrientes debe hacerse con cuidado y las soluciones de nutrición que aumentan los niveles de glucosa sanguínea deben evitarse, ya que la hiperglucemia se asocia con una disfunción de los neutrófilos<sup>17</sup> y con el aumento de la infección y de las proporciones de mortalidad, como se demuestra en los pacientes con trauma<sup>18</sup>. También las soluciones de nutrición enteral comerciales ricas en moléculas proinflamatorias derivadas de los productos lácteos deberían de evitarse. Las soluciones de nutrición parenteral y algunas dietas enterales comerciales se han utilizado en experimentos animales para demostrar que se activa la iNOS y alteran la función de barrera del intestino, así como la microbiota intestinal e induce la translocación bacteriana<sup>19</sup>. Las fórmulas para nutrición producidas en los hospitales hechas a partir de frutas frescas, vegetales, especialmente legumbres, y carne y pescado, son

probablemente más adecuadas para la nutrición enteral aunque por razones de eficiencia e higiénicas hayan sido abandonadas en los hospitales del mundo desarrollado. Estudios clínicos controlados comparando los efectos de las soluciones de nutrición estándar y de las soluciones de nutrición hechas en los hospitales sobre la inmunidad y la recuperación de los pacientes son más que deseables. Un reciente meta análisis basado en 20 artículos y con más de 3.000 pacientes indica un aumento de 3,5 veces en las infecciones postoperatorias y en los pacientes quirúrgicos que reciben transfusiones alogénicas de sangre<sup>20</sup>.

El estrés y la respuesta de fase aguda y crónica implica a numerosas moléculas y vías metabólicas y afecta a múltiples funciones. La mayor parte de los fármacos diseñados para prevenir la inflamación se construyen para bloquear específicamente una molécula o una vía metabólica, lo cual parece explicar por qué el éxito ha sido y continuará siendo limitado tanto en las condiciones de inflamación aguda como crónica. La respuesta de fase aguda corporal posee numerosas vías y sólo algunas de ellas serán inhibidas por los compuestos farmacológicos. El control bioecológico, es decir, el uso de antioxidantes, emulsiones lipídicas de omega-3, fibras bioactivas y bacterias probióticas tienen la ventaja de modular todas las vías "en paralelo".

Los efectos de los antioxidantes y de las emulsiones lipídicas de ácidos grasos omega-3 permanecen ampliamente inexplorados, pero se han observado numerosos efectos moduladores significativos sobre los neutrófilos y sobre la morbilidad en unos cuantos estudios publicados en la literatura científica<sup>21,22</sup>. Más intentos se han realizado con antioxidantes tales como vitaminas, glutamina y glutatión. Es importante reconocer que las frutas y los polifenoles derivados de vegetales de varias clases demuestran algunas veces sus efectos antioxidantes 10 veces más que los productos anteriores. Entre ellos están el resveratrol, que se obtiene del vino tinto y de los cacahuets, la quercetina, de manzanas y cebollas, y la curcumina, de la cúrcuma, así como muchos otros. La curcumina no es solamente un antioxidante potente sino que es un inhibidor totalmente atóxico del NFκB, COX-2, LOX e iNOS, y en

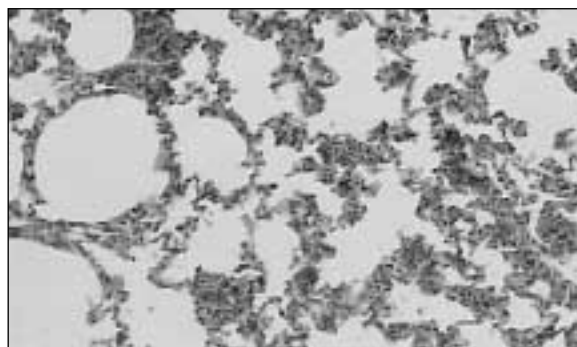


Fig. 1A.—Sección histológica de pulmón de rata 24 h después de la ligadura y punción del ciego.

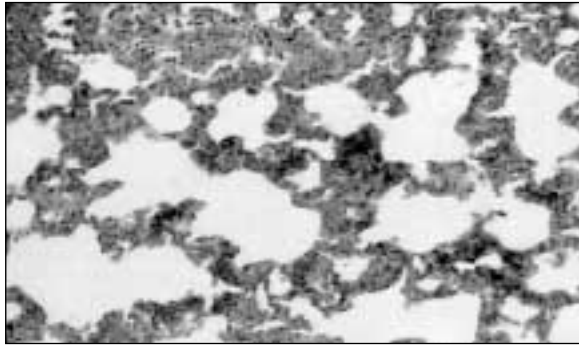


Fig. 1B.—Sección histológica de pulmón de rata 24 h después de la ligadura y punción del ciego y tratamiento con fibras bioactivas.

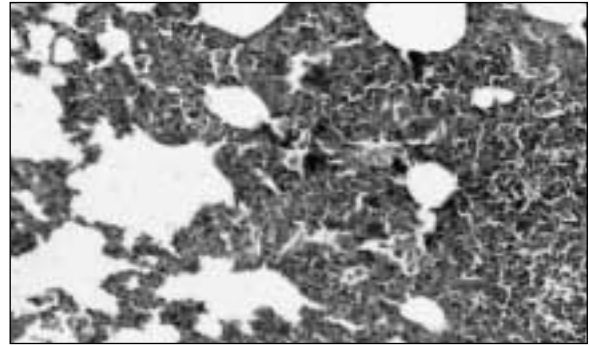


Fig. 1C.—Sección histológica de pulmón de rata 24 h después de la ligadura y punción del ciego y tratamiento con Symbiotic 2000, una mezcla de fibras bioactivas y bacterias del ácido láctico. Con permiso del Dr. Ozer Iku Izmir. Turquía.

varios estudios experimentales muestra unos efectos preventivos importantes de enfermedades inducidas tales como lesiones pancreáticas y hepáticas agudas y enfermedades crónicas como el Alzheimer, cáncer y diabetes<sup>23</sup>. Es importante señalar que estos compuestos se han utilizado en pacientes incluidos pacientes críticos y quirúrgicos.

Algunas fibra bioactivas y algunas bacterias probióticas han demostrado una eficacia extraordinaria para restaurar y mantener la inmunidad y prevenir complicaciones. Las bacterias del ácido láctico (LAB) han demostrado ser eficaces en:

- reducir/eliminar varias toxinas, mutágenos y carcinógenos;
- promover la apoptosis;
- sintetizar/liberar numerosos nutrientes, antioxidantes, factores de crecimiento, compuestos de la coagulación y otras sustancias bioactivas, y
- modular los mecanismos de defensa inmunológica innata y adaptativa.

Para una información posterior ver las referencias bibliográficas<sup>24-27</sup>. Estudios más recientes sugieren que las LAB:

- promueven/mantienen la motilidad gastrointestinal (GI) y previenen la parálisis GI y el íleo post-operativo<sup>28-30</sup> y tienen la capacidad de inhibir la activación del NFκB<sup>31,32</sup>;
- inhiben la síntesis constitutiva de IL-8 y la síntesis y secreción de IL-8 inducida por el TNF-α<sup>33,34</sup>, y
- inhiben la expresión de COX-2 y restauran la proporción de COX-1 a COX-2<sup>35</sup>.

Alguno de estos efectos se producen tanto por las LAB vivas como muertas. Sin embargo, la inhibición de síntesis y secreción de IL-8 es solamente inducida por las bacterias vivas LAB y no por los lisados bacterianos, las LAB irradiadas con rayos γ o muertas por calor<sup>36</sup>. Los efectos inmunomoduladores se influyen también por los productos microbianos tales como butirato, propionato, piruvato y algunas veces también

por lactato y acetato. El butirato y el propionato por ejemplo descienden la expresión de COX-2 en 85% y 72%, respectivamente, e incrementan la expresión de COX-1 en 37% y 23%, respectivamente, lo cual no puede obtenerse con lactato o acetato<sup>35</sup>. De gran interés en este sentido son las recientes observaciones de Fink quien observó que la suplementación con piruvato tiene un efecto antioxidante sobre los radicales libres de oxígeno y exhibe efectos antiinflamatorios potentes: suprime la activación de NFκB, reduce la secreción de NO y de citoquinas proinflamatorias, previene la translocación intestinal, reduce la isquemia cardíaca y mejora la función renal<sup>36</sup>. Los efectos cardioprotectores se han observado también en estudios con administración intravenosa de LAB liofilizadas<sup>37</sup>. Se ha demostrado recientemente en animales experimentales sometidos a ligación del ciego que la infiltración de neutrófilos inducida por estrés del pulmón y la subsiguiente destrucción tisular puede ser prevenida efectivamente por la suplementación oral de un cóctel simbiótico. Una formulación simbiótica, Symbiotic 2000 Forte (ver más adelante) administrada oralmente antes del trauma<sup>38</sup> o una inyección subcutánea<sup>39</sup> de 4 LAB en el cóctel previene eficazmente tanto la acumulación de neutrófilos como la destrucción de tejido en los pulmones (fig. 1A-C).

### Estudios clínicos con probióticos y simbióticos

El uso de probióticos y simbióticos para el control de la inflamación exagerada y de la inmunoparesis es un campo ampliamente inexplorado hasta ahora. La esperanza de identificar una "sustancia mágica" capaz de controlar todos los tipos de inflamación en todos los estados de enfermedad es y permanecerá siendo, probablemente, una ilusión. Los efectos prometedores observados en los estudios experimentales con algunas sustancias y microorganismos probióticos no han sido posibles repetirlos en pacientes, especialmente en aquellos que sufren enfermedades crónicas. Esto podría explicarse sobre la base de que las enfermeda-

des crónicas desarrolladas espontáneamente son más resistentes a la terapia que enfermedades similares provocadas en los animales. Las enfermedades inducidas raramente se vuelven crónicas y los efectos más importantes de los probióticos se obtienen generalmente en condiciones agudas, tanto en animales como en humanos. Otra posible explicación podría ser que los animales usualmente reciben dosis de probióticos mucho más grandes, tanto en relación a la superficie mucosal como al peso corporal. Desafortunadamente no se han publicado estudios sistemáticos de dosis respuesta. Los resultados con más éxito se han obtenido con el uso de cócteles de LAB con o sin suministro simultáneo de probióticos. Si embargo, estos cócteles se administran comúnmente en dosis elevadas, más grandes que cuando se utiliza una sola cepa de probiótico o una sola cepa de probiótico con una fibra simple, (simbiótico). Estos tratamientos a menudo proveen dosis diarias de  $1 \text{ a } 10 \times 10^9$  LAB. Claramente la tendencia actual es hacia composiciones más complejas y hacia el uso de dosis mucho más grandes de LAB. Actualmente se están llevando a cabo estudios con el probiótico VSL-3, un probiótico multicepa, utilizando dosis que varían de  $1,8 \text{ a } 3,6 \times 10^{12}$  bacterias por día, y con el VSL-3 y un sistema multifibra (Synbiotic 2000) entre  $4 \times 10^{10}$  y  $1,2 \times 10^{12}$  LAB.

### Prebióticos y probióticos comercialmente disponibles

Mientras que algunos estudios en el pasado han utilizado LAB aisladas a partir de muestras de individuos sanos, productos lácteos o una plétora de LAB disponibles en el mercado, la mayor parte de los ensayos clínicos se han realizado con menos de 10 formulaciones diferentes:

#### *Probióticos de cepa simple*

*Saccharomyces boulardi* comercializado por Laboratoires Biocodex, Montrouge, Francia. Se administra comúnmente en dosis de dos cápsulas que contienen 250 mg por la mañana y por la tarde, equivalente a aproximadamente  $1 \times 10^{10}$  organismos vivos por día.

*Escherichia coli* no patógeno serotipo O6:K5:H1 conocido como Nissle 1917, después de las primeras observaciones hechas por Nissle durante la Primera Guerra Mundial. Esta cepa se comercializa como Mutaflor por Ardeypharm GMBH, Herdecke, Alemania. Se administra habitualmente en dosis de menos de  $1 \times 10^{10}$  LAB por día.

*Lactobacillus GG* (LGG) comercializado por Valio, Helsinki, Finlandia. Se administra en dosis que oscilan entre  $1 \text{ y } 5 \times 10^9$  LAB por día.

*Lactobacillus acidophilus* LA-1 (LA-1) comercializado por Nestlé, Vevey, Suiza. Se administra usualmente en dosis de menos de  $5 \times 10^9$  LAB por día y en

algunos casos de menos de  $1 \times 10^9$ .

#### *Probióticos multicepa*

El cóctel probiótico denominado VSL-3 es el único probiótico multicepa que se ha ensayado hasta ahora. Consiste de cuatro cepas de lactobacilos (*Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus delbrueckii* subespecie *bulgaricus* y *Lactobacillus plantarum*), tres cepas de bifidobacterias (*Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium infantis*, *Bifidobacterium breve*) y *Streptococcus salivarius* subespecie *thermophilus*. VSL-3 se ha utilizado en varios estudios y ha originado resultados muy interesantes que han atraído el interés de los gastroenterólogos y de los pacientes en todo el mundo. El VSL-3 contiene  $3 \times 10^{12}$  bacterias vivas por gramo. Se produce y se comercializa por Sigma-Tau, Pomezia, Italia y VSL Pharmaceuticals, Fort Lauderdale, Estados Unidos. Se administra usualmente en dosis elevadas,  $1,8 \times 10^{12}$  LAB y más recientemente hasta  $3,6 \times 10^{12}$  LAB por día.

#### *Simbióticos de cepa simple y fibra simple*

*Lactobacillus plantarum* 299 ó 299V más fibra de avena. Cuando el simbiótico está basado en el 299V se denomina ProViva. La composición se construyó después de estudios extensivos con cepas de lactobacilos. Se produce y se comercializa por AB Probi, Lund, Suecia. La composición contiene 10 g de fibra de avena y  $10^9$  de *Lactobacillus plantarum* 299. Una dosis común es  $1 \text{ a } 2 \times 10^9$  bacterias por día aunque ocasionalmente se ha utilizado  $5 \times 10^9$  LAB por día. La mayor parte de la experiencia con este simbiótico se ha llevado a cabo en estudios en unidades de pacientes críticos y en conexión con cirugía extensiva.

#### *Simbióticos multicepa y multifibra*

Synbiotic 2000 consiste de una mezcla de cuatro LAB una de cada uno de los cuatro principales géneros de lactobacillus,  $10^{10}$  de *Pediococcus pentosaceus*,  $5 \text{ a } 3,3 \times 10^{10}$  de *Leuconostoc mesenteroides*,  $32 \text{ a } 77 \times 10^{10}$  de *Lactobacillus paracasei* (subespecie *paracasei* 19) y  $10^{10}$  de *Lactobacillus plantarum* 2362, es decir,  $4 \times 10^{10}$  LAB por dosis, más una mezcla de cuatro fibras de plantas bioactivas: 2,5 g de betaglucano, 2,5 g de inulina, 2,5 g de pectina y 2,5 g de almidón resistente, en total 10 g de fibra vegetal. La composición se ha construido después de estudios extensivos con más de 350 sujetos humanos y más de 180 cepas de plantas por los microbiólogos Åsa Ljungh y Torkel Wadström de la Universidad de Lund<sup>41,42</sup>. Ellos eligieron las bacterias del ácido láctico de la citada composición basándose en la capacidad de varias LAB de producir proteínas bioactivas, de transcribir NFκB, de producir citoquinas pro- y antiinflamatorias, de producir antioxidantes y de funcionar de manera complementaria entre ellas. Las

cuatro LAB funcionan de forma diferente individualmente pero muestran efectos sinérgicos cuando se suplementan conjuntamente. Synbiotic 2000 se produce y se comercializa por Medipharm, Kågeröd, Suecia, y por Des Moines Iowa, Estados Unidos. Desde hace unos meses también existe un Synbiotic 2000 Forte y un Probiotic 2000 Forte, sin fibra añadida, basados en  $10^{11}$  de cada una de las cuatro bacterias, es decir,  $4 \times 10^{11}$  LAB por dosis o si se suplementa dos o tres veces al día de  $0,8$  a  $1,2 \times 10^{12}$  LAB por día.

Se han publicado unos pocos estudios relacionados con lo que se denomina *reemplazamiento de flora total (TFR)*. El TFR fue introducido hace alrededor de 50 años como un tratamiento alternativo a las infecciones por *Clostridium difficile*. Se basa en la transferencia de microbiota fecal de un individuo sano, a menudo un sujeto cercano, a individuos gravemente enfermos, utilizando preparados para el suministro por vía oral mediante polietilén glicol y un tratamiento de antibióticos de amplio espectro. Este tratamiento ha sido utilizado ocasionalmente durante los últimos 50 años en casos graves de infección por *Clostridium difficile*, pero también en indicaciones tales como el estreñimiento grave, síndrome de intestino irritable (IBS) y enfermedad inflamatoria intestinal (IBD). Los pacientes reciben usualmente, después de un lavado previo, alrededor de 200 a 300 ml de heces frescas disueltas en una cantidad igual de solución salina. Este proceso se repite alrededor de 5 a 7 días<sup>43,44</sup>.

## Probióticos y simbióticos en la enfermedad gastrointestinal

### Diarrea infecciosa

La diarrea es una de las expresiones más comunes de la enfermedad. En el mundo desarrollado, principalmente los ancianos y los individuos inmunocomprometidos se enfrentan a esta patología. En el mundo en desarrollo se conoce que afecta a los niños con no menos de 6 a 12 episodios por año, comparado, en el peor de los casos, con 2 veces por año en el mundo desarrollado. Se estima que más de 3 millones de niños mueren globalmente cada año de diarrea grave. La eliminación de la deshidratación es el tratamiento más efectivo pero hay una necesidad importante de tratamientos complementarios. Los prebióticos, probióticos y simbióticos tienen el potencial de ser el complemento adecuado como adición a las técnicas de rehidratación ya que son relativamente baratos, no presentan efectos colaterales y tienen también el potencial de controlar la infección y de modular la motilidad intestinal<sup>45</sup>. Un estudio de meta-análisis reciente basado en 23 estudios controlados que implican 1917 pacientes concluye que el riesgo de diarrea se reduce 3 días (riesgo relativo 0,66) y la duración media de la diarrea en 30,5 horas<sup>46</sup>. Los efectos son especialmente pronunciados en la diarrea por rotavirus donde la duración

media de la diarrea se reduce 38,1 horas. El estudio mostró una gran variación en los resultados con la utilización de diferentes probióticos. Una combinación de *Lactobacillus acidophilus* y *Bifidobacterium bifidum* parece ser el tratamiento más efectivo. Al contrario de lo que ocurre con la mayoría de los tratamientos utilizados, *Streptococcus thermophilus* y *Lactobacillus bulgaricus* parecen no tener efecto sobre la diarrea, lo que está en línea con las observaciones en otras condiciones patológicas.

### Diarrea asociada a antibióticos/ Colitis por *Clostridium difficile*

Aproximadamente una cuarta parte de los episodios de diarrea asociada a antibióticos implican al *Clostridium difficile*. Cuando se suministran  $10^9$  microorganismos viables de *Saccharomyces boulardii* la recurrencia se observa en 33 de 50 pacientes<sup>47</sup>. El suministro profiláctico de  $20 \times 10^6$  CFU por día de *Lactobacillus GG* (LGG) a pacientes tratados con antibióticos se utilizó en una prueba aleatorizada con 267 pacientes pero no se observaron diferencias significativas; la diarrea se desarrolló en 39 (29% de los pacientes tratados con LGG) y en 40 (el 30%) de los controles<sup>48</sup>. 29 pacientes en los cuales se verificó más de un episodio de diarrea asociada a *Clostridium difficile*, que además estaban tratados con metronidazol, fueron suplementados con  $5 \times 10^9$  de *Lactobacillus plantarum* 299V (LP299V o placebo)<sup>49</sup>. No se observaron diferencias significativas en la recuperación ya que 4 de 11 de los tratados con LP299V y 6 de 9 controles mostraron signos de recurrencia. No se ha publicado ningún estudio con el uso de composiciones más complejas tales como VSL o el Synbiotic 2000. El TFR se ha utilizado en 84 pacientes: 36 pacientes con diarrea asociada a *Clostridium difficile*, 22 con colitis por *Clostridium difficile* y 26 con colitis pseudomembranosa<sup>44,46</sup>. 72 de 84 pacientes (86%) mostraron una resolución inmediata de los problemas. Ninguno de los pacientes tenía signos de relapso durante el seguimiento por 5 años. La cura se ha alcanzado con un tratamiento de choque simple en 33 de 36 pacientes (92%).

### Enfermedad de Crohn (CD)

La enfermedad de Crohn es sin duda una de las enfermedades más refractarias a los tratamientos. Con el conocimiento aumentado de la cascada inflamatoria se han sugerido algunas opciones de tratamiento. El antagonismo del TNF- $\alpha$  con el anticuerpo monoclonal Infliximab se ha demostrado que es el tratamiento más adecuado. Los tratamientos futuros deberían de comparar el Infliximab como estándar de oro con suplementos de prebióticos y simbióticos, además del tratamiento de Infliximab. Los probióticos de cepa simple tales como el *Saccharomyces boulardii*<sup>50,51</sup>, *Escherichia coli* de Nissle (ECN)<sup>52</sup> y *Lactobacillus GG* (LGG)<sup>53,54</sup> han sido

utilizados con éxito mínimo o ninguno. Un resumen publicado en el 2000 reivindicaba efectos con el VSL3, pero el artículo completo no ha llegado a publicarse<sup>55</sup>. El Synbiotic 2000 se ha utilizado en dos pruebas controladas. Después de un tratamiento inicial con infliximab, 63 pacientes se aleatorizaron para recibir diariamente Synbiotic 2000 o placebo<sup>56</sup>. La mediana del tiempo para el relapso fue de 9,8 y 10,1 meses respectivamente. En otro estudio, a 20 pacientes se les suministró Synbiotic 2000 y a 9 pacientes placebo, no observándose diferencia en la actividad de la enfermedad después de 3 meses (R. Eliakin comunicación personal). Claramente, el tratamiento bioecológico no ha sido capaz de contribuir a la mejora o recuperación en este grupo de pacientes. Sin embargo, no se puede excluir que los suplementos con dosis significativamente mayores de composiciones de pro- y simbióticos pudieran ser eficaces.

### *Colitis ulcerosa (UC)*

De entre los probióticos de cepa simple son principalmente *Saccharomyces boulardii* (SE57) y *Escherichia coli* de Nissle (ECN)<sup>58,69</sup> los que han sido utilizados con resultados satisfactorios. En uno de los estudios con ECN que incluyó 114 pacientes, 44 de 49 fueron tratados con ECN (el 75%) y 39 de 57 fueron tratados con mesalacina; en todos los casos se alcanzó la remisión. Los relapsos durante el periodo de estudio fueron 26 de 57 (67%) de los tratados con FN y 32 de 59 (73%) de los tratados con mesalacina. Subsiguientes revisores han señalado que la proporción de relapso es en el grupo de mesalacina era significativamente mayor que lo esperado a partir de la bibliografía científica<sup>61</sup>. Se ha sugerido que los grupos de estudio son heterogéneos con respecto a la gravedad de la enfermedad y que la dosis de la mesalacina utilizada en el estudio es más baja que la usada habitualmente. En el último estudio con ECN 320 pacientes con UC quiescente se trataron durante un año con ECN o mesalacina<sup>60</sup>. La proporción de relapso fue del 45% con FN y del 36% con mesalacina. Un estudio que utilizó VSL3 dio lugar a resultados más interesantes<sup>62</sup>; 20 pacientes con UC en remisión e intolerantes al 5-ASA recibieron diariamente durante un día por la mañana y por la tarde 3 g de bacterias puras de VSL3 equivalente a la cantidad de 1,2 x 10<sup>9</sup> LAB. Cuatro de los pacientes mostraron relapso significativo después de 3, 5 y 7 meses. Uno se perdió durante el seguimiento y los restantes 15 estuvieron aún en remisión durante 12 meses. Las instilaciones rectales con Synbiotic 2000 reconstituido en solución salina se les administraron durante dos semanas a 10 pacientes. Un paciente se retiró después de una semana, los pacientes restantes mostraron durante 3 semanas de observación mejoras importantes en los *scores* de diarrea, sangre visible en heces, diarrea nocturna, urgencia y consistencia de las heces<sup>63</sup>. Dos pacientes dijeron

que tenían ventoseo pero no se registró ningún otro efecto adverso.

Solamente 10 pacientes con IBD, 9 con UC y uno con CD, se ha publicado que hayan sido tratados con TFR<sup>43,44</sup>. Todos los pacientes tenían IBD por más de 5 años y habían sido refractarios a los tratamientos convencionales. Asimismo, todos ellos mostraron una inversión completa de la enfermedad y todos los tratamientos antiinflamatorios terminaron después de 6 semanas, y aún más importante, se mantuvo la remisión después de periodos de observación de uno a 13 años. Se ha sugerido que la endoscopia al seguimiento y la histología de la mucosa tenían también una apariencia normal. Claramente esta mejora significativa con el TFR no tiene precedentes. Hay que asumir que incluso el TFR conducirá a una colonización temporal y lo más probable es que la microbiota del donante desaparecerá en el intervalo de 2 a 4 semanas ya que, al menos con los conocimientos actuales, no puede asumirse que exista una neo-colonización permanente en los adultos. La explicación más probable parece en este momento que la microbiota del donante se haya distribuido de una nueva forma para eliminar totalmente el patógeno desconocido no cultivable que subyace a la enfermedad.

### *Pouchitis*

El *Lactobacillus GG* (LGG) se ha utilizado en dos estudios en pacientes con pouchitis<sup>64,65</sup>. 20 pacientes con historia previa de pouchitis y signos endoscópicos de inflamación se aleatorizaron para recibir 1 x 10<sup>9</sup> LGG o placebo. No se observaron diferencias en la actividad de la enfermedad, anaerobios y aerobios totales en las biopsias de mucosa o en las heces después de 3 meses de tratamiento<sup>64</sup>. El suministro profiláctico de LGG, inmediatamente después de la operación con construcción de anastomosis íleo-anales, se ha utilizado en un estudio publicado recientemente<sup>65</sup>; la comparación se hizo con controles "históricos"; 2 de 39 *versus* 8 de 78 desarrollaron episodios de pouchitis ileal, 1 *versus* 12 sufrió episodios recurrentes de pouchitis y 0 *versus* 7 sufrió pouchitis crónica. Mejoras sensibles se han publicado a partir de un estudio controlado con suministro de 1,2 x 10<sup>9</sup> VSL-3 durante un periodo de 9 meses. Solamente 3 de 20 de los tratados con VSL, en contraste con 20 de 20 pacientes controles, sufrieron recidiva por pouchitis<sup>66</sup>. Resultados similares se han obtenido en un segundo estudio en colaboración con gastroenterólogos británicos; 17 de 20, 85% de los tratados con VSL, y 1 de 16 de los controles permanecía en remisión después de un año de tratamiento<sup>67</sup>. En un tercer estudio, el suministro de VSL-3 comenzó inmediatamente después de la construcción quirúrgica de la anastomosis íleo-anal con la esperanza de prevenir el desarrollo de pouchitis. Solamente 2 de 20, 10% en el grupo tratado con VSL-3, comparado con 8 de 20, 40% en el grupo control (P < 0,01) desarrollaron pouchitis<sup>68</sup>.

El IBS es, probablemente, la alteración gastrointestinal más común en el mundo occidental. Se caracteriza por hábitos alterados del intestino, dismotilidad, dolor abdominal, y/o disconfort. Su patogénesis es oscura pero un estudio reciente sugiere que la mayor parte de los pacientes (34 de 44), comparados con los controles, muestran una infiltración significativa de mastocitos en la mucosa<sup>69</sup>. Especialmente es el número de mastocitos localizados cercanos a las fibras nerviosas los que están aumentados de manera significativa en los pacientes con IBS y también ello se relaciona con el grado de dolor abdominal y de disconfort.

Los probióticos se ha demostrado que regulan la población de células enteroendocrinas en el intestino de rata<sup>70</sup>. Se han publicado algunos intentos para afectar el desarrollo de la enfermedad con el suministro de prebióticos; 24 pacientes fueron aleatorizados para recibir  $5 \times 10^9$  LGG o placebo dos veces diariamente durante 10 semanas, pero no se observó diferencia en los grupos en las puntuaciones de dolor o de movimientos intestinales<sup>71</sup>. En un nuevo estudio controlado reciente en 78 pacientes a los que se les suministró  $1 \times 10^{10}$  de *Lactobacillus salivarius* UCC4331, *Bifidobacterium infantis* 35624 o placebo<sup>72</sup> se utilizó una puntuación compuesta por dos puntuaciones diferentes basadas en los síntomas cardinales del IBS: dolor, disconfort, distensión abdominal y dificultad de movimientos intestinales, observándose una mejoría significativa con el suministro del probiótico. El efecto más pronunciado se observó con el suministro de *Bifidobacterium infantis*. La proporción de citoquinas IL-10 a IL-12 se normalizó en el grupo tratado con *Bifidobacterium infantis*.

Se han utilizado dos probióticos de cepa dual en un estudio en el cual 50 pacientes se aleatorizaron para recibir una combinación de  $5 \times 10^9$  de *Lactobacillus plantarum* LP01 y  $5 \times 10^9$  de *Bifidobacterium breve* BR0 durante un mes. La reducción en el dolor y en la puntuación de los síntomas generales se registró como 50 y 25% sin que hubiese un análisis estadístico posible<sup>73</sup>. El VSL-3 en una dosis de  $4,5 \times 10^{11}$  LAB por día se ha utilizado en un estudio controlado en 25 pacientes en la clínica Mayo<sup>74</sup>. Después de 8 semanas no se observaron diferencias entre el grupo tratado con VSL-3 y los controles respecto al tránsito gastrointestinal medio, el dolor abdominal, la producción de gas y la urgencia por defecar.

Los simbióticos de cepa simple y fibra simple basados en *Lactobacillus plantarum* 299V y en la fibra de avena se han utilizado en 3 estudios<sup>75-77</sup>. 20 de 20 pacientes en el grupo tratado con L299V y 11 de 20 en el grupo tratado con placebo registraron una resolución del dolor abdominal. Un diseño similar en 2 x 30 pacientes encontró una influencia del tratamiento con L299V más modesta: reducción en la flatulencia pero no influencia en las heces<sup>76</sup>. El tercer estudio no ha registrado ningún efecto del tratamiento con L299V<sup>77</sup>.

El TFR se ha utilizado también en unos pocos pacientes pero la experiencia es hasta ahora anecdótica.

### Infecciones por *Helicobacter pylori* (HP)

Unas pocas cepas de lactobacilos tienen, en contraste con otras bacterias, la capacidad de tolerar pH bajo y sobrevivir y crecer en condiciones ambientales hostiles para otros microorganismos del estómago<sup>78</sup>. Esto puede ofrecer oportunidades únicas para prevenir el sobrecrecimiento de *Helicobacter pylori*, la principal causa de la gastritis crónica, úlceras pépticas y un factor de riesgo importante para los tumores gástricos. Un estudio interesante comparó 17 LAB diferentes y su capacidad para inhibir el crecimiento de 10 cepas de *Helicobacter pylori*<sup>79</sup>. Todas las cepas inhibían el crecimiento a pH bajo pero el pH elevado, hasta 6, excepto para el *Lactobacillus acidophilus* CR639, perdió tal capacidad. Esta observación indica que el uso simultáneo de agentes bloqueadores H2 no es compatible con los tratamientos con LAB. 120 pacientes se aleatorizaron para recibir *Lactobacillus acidophilus* o placebo como suplemento a la terapia triple de 7 días de seguimiento (rabeprozol, claritromicina y amoxicilina)<sup>80</sup>. Las proporciones de erradicación fueron 52 de 59 (88%) y 42 de 59 (72%), respectivamente (P = 0,03). Sin embargo, cuando se repitió con *Lactobacillus GG* no se pudo observar ningún efecto potenciador de esta terapia triple<sup>81,82</sup>. El consumo diario de 4 x 50 ml de sobrenadante de un cultivo de *Lactobacillus acidophilus* (LA1) en suero lácteo se ha publicado que reduce significativamente el test del aliento<sup>83</sup> y desciende la densidad de *Helicobacter pylori* en el estómago<sup>84</sup>. Estudios subsiguientes con LA1<sup>70</sup> y una variedad de otros lactobacilos y especies de *Bifidobacterium*<sup>85,86</sup> parecen, sin embargo, disminuir de manera universal el *Helicobacter pylori*, con bastante independencia de las cepas utilizadas<sup>87</sup>.

### Enfermedad crónica hepática

La activación inducida por endotoxinas de los macrófagos se asume que es la responsable de los niveles aumentados de TNF- $\alpha$  circulantes y de los receptores solubles de TNF (sTNFR) observados en los pacientes cirróticos, y la expresión de receptores *toll-like* TLR2 y TLR4 está implicada en dicha activación. Los niveles de endotoxina circulante TNF- $\alpha$  y sTNFR, la expresión de TLR2 y TLR4 en las células mononucleares periféricas sanguíneas (PBMC) y la producción *in vitro* de TNF- $\alpha$  por las PBMC cuando se estimulan con endotoxina o con la enterotoxina B de *Staphylococcus aureus* (SEB) se midieron en 36 pacientes cirróticos suplementados con Synbiotic 2000 y 32 controles<sup>87</sup>. La suplementación de simbiótico dio lugar a una regulación significativa de la expresión de TLR2 en las PBMC.



En un estudio subsiguiente, 55 pacientes con encefalopatía hepática mínima (MHE) se aleatorizaron para recibir Synbiotic 2000 (N = 20), sólo la fibra del Synbiotic 2000 (N = 20) o placebo (N = 15) durante 30 días<sup>88</sup>. Los pacientes con cirrosis y MHE tenían alteraciones sustanciales en la micro-ecología del intestino con crecimiento fecal significativo de *Escherichia coli* potencialmente patogénico y de especies de *Staphylococcus*. El tratamiento con simbiótico aumentó significativamente el contenido fecal de las especies de *Lactobacillus* que no producen ureasa y redujo significativamente la endotoxemia y la microbiota potencialmente patogénica. Las alteraciones observadas en la microbiota intestinal se acompañaron de una reducción significativa en los niveles de amonio sanguíneo y en la reversión de la MHE en la mitad de los pacientes; la clasificación de Child-Turcotte-Pugh funcional mejoró en prácticamente el 50% de los casos. El tratamiento únicamente con fibra fermentable fue beneficioso en una proporción sustancial de pacientes. Las intervenciones que tienen como objeto reducir los niveles intestinales de endotoxinas de bacterias Gram-negativas, se ha sugerido también que mejoran las alteraciones del sistema hemodinámico y la cirrosis, pero los efectos sobre el sistema sanguíneo nunca se han publicado. Un estudio realizado por el mismo grupo llevado a cabo en 15 pacientes cirróticos demostró una reducción significativa (mediana 17,5% rango 1,4 a 65%) en la retención de verde de indocianina a los 15 minutos (ICG R15) en los pacientes cirróticos después de 7 días de suplementación con Synbiotic 2000 (P = 0,003)<sup>89</sup>.

#### Trasplante ortotópico hepático (OLT)

Se han realizado dos pruebas prospectivas aleatorizadas con suministro de simbiótico. En el primer estudio, una preparación de simbiótico de simple fibra y de simple cepa basado en  $1 \times 10^9$  de *Lactobacillus plantarum* 299 y 10 g de fibra de avena (L299) se comparó con  $1 \times 10^9$  de L299 muertas por calor y de 10 g de fibra de avena (H299) para evaluar la descontaminación del tracto digestivo selectivo (SDL)<sup>90</sup>. Un total de 95 pacientes se dividieron en 3 grupos dentro del estudio: 1) SDD cuatro veces diariamente durante 6 semanas (N = 32); 2) L299 (N = 31) durante 12 días tras la operación; 3) H299 (N = 32) durante 12 días tras la operación. Se suministró a todos los pacientes el mismo sistema de nutrición enteral y no hubo muertes. Los signos de infección ocurrían en el grupo SDD 48% (15 de 32), en el H299 34% (11 de 32) y en el L299 13% (4 de 31) (P = 0,017 respectivamente). El número de infecciones postoperatorias fueron SDD 23, H299 17 y L299 4. El número de pacientes que requirieron hemodiálisis fueron SDD 8, H299 4 y L299 2.

En un estudio aleatorizado posterior, 33 pacientes se suplementaron con Synbiotic 2000 multicepa y multifibra y otros 33 pacientes recibieron únicamente las cuatro fibras de la composición del simbiótico<sup>91</sup>. El tratamiento comenzó en el día antes de la operación y con-

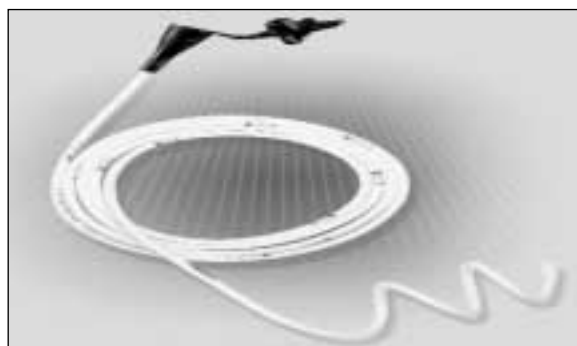


Fig. 2A.—Sonda de alimentación de Bengmark de autoposición y resistencia a la regulación.



Fig. 2B.—Radiografía de un paciente con la sonda de Bengmark insertada.

tinuó hasta el día 14 después de la operación. Solamente un paciente en el grupo tratado con simbiótico (3%) mostró signos de infección (infección urinaria durante el primer mes) comparado con 17 de 33, el 51%, de los pacientes a los que se suministraron únicamente las cuatro fibras. Las bacterias infectantes con el grupo Synbiotic 2000 fueron *Enterococcus faecalis* en un paciente comparado con 11 del grupo que consumía fibra. Los grupos a los cuales se les suministró sólo fibra sufrieron además la infección por *Escherichia coli* en tres pacientes, *Enterobacter cloacae* en dos pacientes, *Pseudomonas aeruginosa* en dos pacientes y *Staphylococcus aureus* en un paciente. El uso de antibiótico fue también significativamente más corto en el grupo tratado con Synbiotic 2000.

#### Cuidados perioperatorios y trauma múltiple

En un estudio aleatorizado prospectivo se ha evaluado el efecto de la administración de un simbiótico de simple cepa y simple fibra basado en *Lactobacillus*



Fig. 2C.—Scan tridimensional de un paciente con la sonda de Bengmark in situ.

*plantarum* 299. Se administró una dosis de  $10^9$  LAB por día y 10 g de fibra de avena comparado con una cantidad similar de *Lactobacillus plantarum* 299 muerto por calor y de fibra de avena H299, y con nutrición parenteral PN en 3 x 30 pacientes que sufrieron operaciones abdominales (resección hepática, resección pancreática, resección gástrica, resección colónica y bypass intestinal)<sup>92</sup>. Tanto los grupos L299 como H299 sufrieron significativamente menos infecciones (3 de 30 pacientes en cada grupo, 10%) comparado con la nutrición parenteral (9 de 30 pacientes, 30%) ( $P < 0,001$ ). Una diferencia incluso mayor se observó cuando el subgrupo de pacientes que había sufrido cirugía gástrica y pancreática se analizó de manera separada: ninguno en el grupo L299, 1 de 8 pacientes en el H299 (12%) y 3 de 6 (50%) en la nutrición parenteral sufrieron infecciones.

Un estudio similar se llevó a cabo en pacientes que tenían operaciones abdominales de cáncer. 45 pacientes con cirugía mayor de cáncer abdominal fueron incluidos en un estudio controlado aleatorizado dividido en tres grupos de tratamiento: 1) nutrición enteral suplementada con Synbiotic 2000 (LEN); 2) un grupo EN con únicamente las fibras en las mismas proporciones, 20 g, y el grupo 3), nutrición parenteral estándar. Todos los tratamientos duraron 2 días preoperación y 7 días postoperación. La incidencia de infecciones bacterianas postoperativas fue 47% con PN, 20% con FEN y 6,7% con LEN ( $P < 0,05$ ). Se observaron mejoras significativas en la prealbúmina (LEN, FEN), proteína C-

reactiva (LEN, FEN), colesterol sérico (LEN, FEN), contajes de células blancas (LEN), endotoxina sérica (LEN, FEN) e IgA (LEN) (Han Chunmao y cols., Información personal). Sin embargo, otros estudios no han sido capaces de documentar resultados positivos de manera similar. Un producto comercial estándar (Trevis, Christian Hansen, Dinamarca) que contiene *Lactobacillus acidophilus* LA5, *Bifidobacterium lactis* BP12, *Streptococcus thermophilus*, *Lactobacillus bulgaricus*, mezclado con 7,5 g de oligofruktosa se suministró a 72 pacientes electivos de cirugía abdominal y a 65 controles respectivamente y no se obtuvieron diferencias en la translocación bacteriana, en la colonización gástrica, en la inflamación sistémica o en las complicaciones sépticas.

#### *Pancreatitis aguda*

Pacientes con pancreatitis aguda grave se aleatorizaron para recibir diariamente durante los primeros 7 días a través de un tubo nasoyeyunal, bien la preparación liofilizada conteniendo el *Lactobacillus plantarum* 299 en una dosis de  $10^9$  conjuntamente con un sustrato de 10 g de fibra de avena, bien la misma preparación después de inactivación por calor<sup>94</sup>. El estudio se diseñó para ser interrumpido cuando existiesen diferencias estadísticamente significativas en favor de uno o dos de los grupos, hecho que ocurrió cuando un total de 45 pacientes habían entrado en el estudio. En este tiempo 22 pacientes habían recibido el tratamiento con bacterias vivas y 23 con las bacterias muertas por calor *Lactobacillus plantarum* 299. Las necrosis pancreáticas



Fig. 2D.—Fotografía durante la operación para demostrar la expansión de la sonda en el intestino delgado. Fig. 2A con permiso de Nutricia BV, Amsterdam, figs. 2B, 2C y 2D con permiso del Dr. Gerardo Mangiante, Verona, Italia.

infectadas y los abscesos se observaron en 1 de 22 (4,5%) en el grupo que recibía la LAB vivas *versus* 7 de 23 (30%) en el grupo que recibió las bacterias inactivadas por calor ( $P = 0,023$ ). El único paciente en el grupo LAB de bacterias vivas que desarrolló infección tenía signos de infección urinaria en el día 15, es decir, en el tiempo en el que no recibía tratamiento durante los últimos 8 días. La duración de la estancia hospitalaria fue considerablemente más corta en el grupo que recibía las LAB vivas (13,7 días *versus* 21,4 días), pero el tamaño limitado del material no permitió obtener diferencias significativas. 62 pacientes con pancreatitis severa aguda (SAP) (puntuación de Apache II: tratamiento con simbiótico  $11,7 \pm 1,9$ ; controles  $10,4 \pm 1,5$ ) fueron suplementados durante 14 días con dos bolsas por día de Synbiotic 2000 que aportaban  $2 \times 40 \times 10^9$  LAB por día y en total 20 g de fibra, o únicamente la misma cantidad de la fibra; 9 de 33 pacientes (27%) en el grupo tratado con Synbiotic 2000 y 15 de 29 pacientes (52%) en el grupo tratado por fibra desarrolló infecciones subsiguientes. 8 de 33 (24%) tratados con el Symbiotic 2000 y 14 de 29 (48%) de los pacientes tratados con fibra desarrollaron SIRS, MOF o ambos ( $P < 0,005$ ) (Olah A, Comunicación personal).

### El tratamiento inmediato es lo más importante

La respuesta inflamatoria es inmediata y todos los intentos para controlarla deben, por tanto, ser inmediatos. Diversos estudios en los años recientes han demostrado que la alimentación postoperatoria inmediata utilizando la ruta enteral es segura y previene el incremento de la permeabilidad mucosal del intestino. Se ha indicado también que contribuye a un balance nitrogenado positivo, reduce la incidencia de complicaciones sépticas, la incidencia de íleo postoperatorio y acelera la restitución de la capacidad pulmonar, composición corporal y capacidad física. Una observación importante es que el retraso en la instauración de la nutrición enteral durante más de 24 horas, en comparación con el suministro inmediato de nutrición enteral, da lugar a un aumento significativo de la permeabilidad intestinal y una mayor incidencia de MOF<sup>95</sup>. El suministro oral o enteral de nutrientes ininterrumpidamente durante la noche antes, durante la operación e inmediatamente después, parece apoyar el sistema inmunológico e incrementar la resistencia a las complicaciones.

Se ha desarrollado una sonda de autoposición resistente a la regurgitación (figs. 2 A y B) para facilitar la nutrición enteral fácil y temprana (Nutricia, Ámsterdam, Holanda). Un primer estudio ha reportado la intubación con éxito en pacientes con la motilidad intestinal alterada tales como pancreatitis severa aguda (SAP) y se ha observado que la cabeza de la sonda alcanza su posición óptima en el intestino delgado superior en todos los pacientes en un tiempo medio de 5,2 horas y siempre dentro de las primeras 24 horas<sup>96</sup>. En otro estudio más reciente, la inserción de la sonda

en 12 de 16 pacientes con pancreatitis aguda (75%) indicó que se alcanza el ligamento de Treitz en una mediana de 12 horas<sup>97</sup>, y en un estudio más extenso se ha publicado que se coloca con éxito dentro de las 24 horas en pacientes con vaciado gástrico normal y en el 78% comparado con 14% en lo cuales se les colocan sondas estándares rectas ( $P = 0,041$ ) y en pacientes con vaciado gástrico alterado (la mayoría de los pacientes SAP) 57% comparado con 0% con las sondas estándar ( $P = 0,07$ )<sup>98</sup>.

### Conclusiones y aspectos futuros

La capacidad de modular la fase de respuesta aguda y reducir la sobreinflamación se ha demostrado particularmente en experimentos con animales tratados con simbióticos. Estos presentan también efectos específicos y significativos en los cuidados intensivos y perioperatorios de pacientes humanos. Una condición crucial para la eficacia y el éxito del tratamiento es que el tratamiento se aplique si es posible en cirugía electiva antes o al menos durante las primeras pocas horas después del trauma, lo cual es posible en la mayoría de los casos de medicina de urgencia y en los pacientes con cirugía tales como los politraumáticos. Algunas afecciones tales como la pancreatitis severa aguda tienen una tendencia a llegar tarde al hospital, lo cual a menudo reduce claramente la eficacia del tratamiento con simbióticos inmunomoduladores. La mayor parte de los pacientes en cuidados intensivos han pasado ya la fase nerviosa aguda y están en un estado profundo de parálisis inmunológica. Aunque no existen estudios utilizando simbióticos en la población general, probablemente debería de haber cambios notables en las recuperaciones clínicas de pacientes con enfermedades críticas. Algunos estudios clínicos controlados están en marcha y los resultados se esperan con gran interés.

La recuperación de los pacientes críticos parece depender de numerosos factores, tanto externos como internos, así como del ambiente mental y físico que se conoce que tienen una alta influencia en la expresión de nuestros genes, particularmente los asociados con la inflamación. Se recomienda que se inicien intentos para facilitar a los pacientes un ambiente silencioso y calmado y especialmente que puedan dormir de forma suficiente. El sueño alterado se asocia claramente con niveles elevados de marcadores inflamatorios tales como IL6 y sICAM<sup>99</sup>. Promover las funciones vagales y de las células Th1 través de la alimentación moderada, de la hidratación y del sueño, inexplicadamente pero ampliamente aceptadas recomendaciones para los pacientes con gripe, es también, probablemente, muy beneficioso en el tratamiento del enfermo crítico.

La inmunotoxicología y la inmunofarmacología están aún en su infancia. Actualmente se reconoce que el uso de fármacos en las Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) influyen el sistema inmune y la sensibilidad a la inflamación y la infección. Es urgente que se

estudien tales influencias y se documenten. Es un gran dilema que los pacientes más enfermos y que demandan más cuidado reciban la nutrición más incompleta. Asimismo, hay una necesidad urgente de desarrollo de nuevas fórmulas enterales. Las fórmulas actualmente utilizadas y a menudo adaptadas de la fórmula de nutrición parenteral tienen un foco en la provisión de calorías y el suministro de un balance de nitrógeno favorable. Se necesitan nuevas fórmulas que están hechas pensando en el objetivo de restaurar la homeostasis de la inflamación y de las funciones inmunes. La nueva ciencia de la nutrigenómica suministra herramientas para identificar los efectos de varios ingredientes alimentarios y sus efectos en varios genes, particularmente aquellos asociados con la inflamación y las funciones inmunológicas. Se deben evitar en las fórmulas nutricionales los ingredientes ricos en grasas saturadas, ácidos grasos *trans*, productos avanzados de la glicación, la presencia de hormonas y de otras moléculas asociadas a situaciones de estrés metabólico, determinados azúcares, particularmente fructosa, y de manera más importante, el contenido de tales ingredientes debe ser cuidadosamente declarado para cada producto.

Las formas de nutrición enteral futuras probablemente tenderán a mimetizar lo que hace el alimento normal mucho más que lo que ocurre hoy. Existe una necesidad de que se lleven a cabo estudios que comparen la influencia de la recuperación de pacientes con alimentos normales o con nutrición enteral hecha en el propio hospital con fórmulas de nutrición clínica estándares comerciales, especialmente en los pacientes críticos. Ciertamente, alimentos habituales como sopas mediterráneas, por ejemplo el gazpacho, y varios otros vegetales y sopas de pescado podrían adaptarse para uso clínico para comenzar al menos como complementos para las fórmulas de nutrición enteral comercial. Las frutas frescas y los jugos de vegetales deberían de ser utilizados frecuentemente en las UCI. Las fibras y las LAB, así como varios antioxidantes tales como polifenoles, curcuminoides, resveratrol y moléculas similares pueden ser considerados como ingredientes para las nuevas fórmulas, y las plantas más que los animales pueden ser la fuente alimentaria.

Informaciones recientes demuestran que los pacientes en estado crítico no sólo sufren un sobrecrecimiento de patógenos en el tracto GI sino que han perdido su microbiota beneficiosa, especialmente LAB<sup>100</sup>, información que daría apoyo al beneficio de suplementar con LAB y restaurar la homeostasis de la microbiota en los pacientes críticos. Nuevos estudios informan de la suplementación de la dieta con simbióticos en los enfermos críticos y postoperatorios, al menos en su primera fase, y apoyan la recomendación del suministro rutinario o habitual de fibras y de LAB específicas tanto a pacientes que sufren pancreatitis aguda y politrauma como aquellos que tienen tratamientos quirúrgicos extensivos o tratamientos médicos intensos. Para los pacientes que no pueden tolerar la alimentación enteral, los enemas con simbióticos o en el futuro tam-

bién las inyecciones subcutáneas (vacunación con bacterias vivas LAB) podrían ser opciones de tratamiento. Y más importante la nutrición enteral, que está indicada para prevenir la inflamación y las complicaciones subsiguientes, debería de ser instituida de forma temprana si no es posible antes; debería darse prioridad ya en la sala de emergencia.

## Referencias

1. World Health Organisation. Process for a global strategy on diet, physical activity and health. WHO Geneva February 2003.
2. Bengtsson U, Knutson TW, Knutson L, Dannaeus A, Hallgren R, Ahlstedt S: Increased levels of hyaluronan and albumin after intestinal challenge in adult patients with cow's milk intolerance. *Clin Exp Allergy* 1996; 26:96-103.
3. Rautava S, Isolauri E: Cow's milk allergy in infants with atopic eczema is associated with aberrant production of interleukin-4 during oral cow's milk challenge. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004; 39:529-535.
4. Bengmark S: Acute and "chronic" phase response — a mother of disease. *Clin Nutr* 2004; 23:1256-1266.
5. Bengmark S: Bio-ecological Control of the Gastrointestinal Tract: the Role of Microbiota and Supplemented Pro- and Synbiotics. *Gastroenterol Clin North Am* 2005; 34:413-436.
6. Bengmark S: Impact of nutrition on ageing and disease. *Curr Opin Nutr Metab Care* 2006; 9:2-7.
7. Arias E, Smith BL Deaths: preliminary data for 2001. *Natl Vital Stat Rep* 2003; 51:1-44.
8. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR: Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome and associated costs of care. *Crit Care Med* 2001; 29:1303-1310.
9. Bengmark S: Nutritional modulation of acute and "chronic" phase response. *Nutrition* 2001; 17:489-495.
10. Costa M, Brookes SJ, Hennig GW: Anatomy and physiology of the enteric nervous system. *Gut* 2000; 47 (Supl. 4):15-19.
11. Lyte M: Microbial endocrinology and infectious disease in the 21<sup>st</sup> century. *Trends in Microbiology* 2004; 12:14-20.
12. Groves AC, Griffiths J, Leung F, Meek RN: Plasma catecholamines in patients with serious postoperative infection. *Ann Surg* 1973; 178:102-107.
13. Kinney KS, Austin CE, Morton DS, Sonnenfeld G: Norepinephrine as a growth stimulating factor in bacteria: Mechanistic studies. *Life Science* 2000; 67:3075-3085.
14. Alverdy JC, Laughlin RS, Wu L: Influence of the critically ill state on host-pathogen interactions within the intestine: gut-derived sepsis redefined. *Crit Care Med* 2003; 31:598-607.
15. Bengmark S: Bioecological control of perioperative and ITU morbidity. *Langenbecks Arch Surg* 2004; 389:154.
16. Bengmark S: Bioecological control of inflammation and infection in transplantation. *Transplant Rev* 2004; 18:38-53.
17. Engelich G, Wright DG, Hartshorn KL: Acquired disorders of phagocyte function complicating medical and surgical illnesses. *Clin Infect Dis* 2001; 33:2040-2048.
18. Laird AM, Miller PR, Kilgo PD, Meredith JW, Chang MC: Relationship of early hyperglycemia to mortality in trauma patients. *J Trauma* 2004; 56:1058-1062.
19. Deitch EA, Shorshtein A, Houghton J, Lu Q, Xu D: Inducible nitric oxide synthase knockout mice are resistant to diet-induced loss of gut barrier function and intestinal injury. *J Gastrointest Surg* 2002; 6:599-605.
20. Hill GE, Frawley WH, Griffith KE, Forestner JE, Minei JP: Allogeneic blood transfusion increases the risk of postoperative bacterial infection: a metaanalysis. *J Trauma* 2003; 54:908-914.
21. Mayer K, Fegbeutel C, Hattar K, Sibelius U, Krämer HJ, Heuer KU y cols.: ?-3 vs ?-6 lipid emulsions exert differential influence on neutrophils in septic shock patients: impact on plasma fatty acids and lipid mediator generation. *Int Care Med* 2003; 29:1472-1481.
22. Baines M, Shenkin A: Use of antioxidants in surgery: a measu-

- re to reduce postoperative complications. *Curr Opin Nutr Metab* 2002; 5:665-670.
23. Bengmark S: Curcumin: an atoxic antioxidant and natural NF- $\kappa$ B, COX-2, LOX and iNOS inhibitor — a shield against acute and chronic diseases. *J Parent Ent Nutr JPEN* 2006; 30:45-51.
  24. Bengmark S: Use of Pro-, Pre- and Synbiotics in the ICU — Future options. En: Shikora SA, Martindale RG, Schweitzberg SD: Nutritional Considerations in the Intensive Care Unit — Science, Rationale and Practice. 2002, Chapter 34. pp. 381-399, Kendall/Hunt Publishing Company, Dubuque, Iowa USA.
  25. Bengmark S: Aggressive peri- and intraoperative enteral nutrition — Strategy for the future. En: Shikora SA, Martindale RG, Schweitzberg SD: Nutritional Considerations in the Intensive Care Unit — Science, Rationale and Practice. 2002, Chapter 33. pp. 365-380, Kendall/Hunt Publishing Company, Dubuque, Iowa USA.
  26. Bengmark S: Synbiotics and the mucosal barrier in critically ill patients. *Curr Opin Gastroenterol* 2005; 21:712-716.
  27. Thompson-Chagoyan O, Maldonado J, Gil A: Colonization and impact of disease and other factors on intestinal microbiota. *Dig Dis Sci* 2006 (in press).
  28. Heyman M: Effect of lactic acid bacteria on diarrheal diseases. *J Am Coll Nutr* 2000; 19 (Supl.):137S-146S.
  29. Husebye E, Hellstrom PM, Sundler F, Chen J, Midtvedt T: Influence of microbial species on small intestinal myoelectric activity and transit in germ-free rats. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2001; 280:G368-G380.
  30. Verdú EF, Bercik P, Bergonzelli GE, Huang XX, Blennerhasset P, Rochat F y cols.: Lactobacillus paracasei normalizes muscle hypercontractility in a murine model of postinfective gut dysfunction. *Gastroenterology* 2004 Sep; 127(3): 826-837.
  31. Kelly D Campbell JJ, King TP, Grant G, Jansson EA, Coutts AG y cols.: Commensal anaerobic gut bacteria attenuate inflammation by regulating nuclear-cytoplasmic shuttling of PPAR-gamma and Rel A y cols. *Nat Immunol* 2004; 5:104-112.
  32. Bai AP, Ouyang Q, Zhang W, Wang CH, Li SF: Probiotic inhibit TNF- $\alpha$ -induced interleukin-8 secretion of HT29 cells. *World J Gastroenterol* 2004; 10:455-457.
  33. Petrof EO, Kojima K, Ropeleski MJ, Musch MW, Tao Y, De Simone C, Chang EB: Probiotics inhibit nuclear factor-kappaB and induce heat shock proteins in colonic epithelial cells through proteasome inhibition. *Gastroenterology* 2004; 127:1474-1487.
  34. Ma D, Forsythe P, Bienenstock J: Live Lactobacillus Reuteri is essential for inhibitory effect on tumor necrosis factor alpha-induced interleukin-8 expression. *Infect Immun* 2004; 72:5308-5314.
  35. Nurmi JT, Puolakkainen PA, Rautonon NE: *Bifidobacterium lactis* sp 420 up-regulates cyclooxygenase (Cox)-1 and down-regulates Cox-2 gene expression in a Caco-2 cell culture model. *Nutrition and Cancer* 2005; 5:83-92.
  36. Fink MP: Ethyl pyruvate: a novel treatment for sepsis and shock. *Minerva Anestesiol* 2004; 70:365-371.
  37. Oxman T, Shapira M, Diver A, Klein R, Avazov N, Rabinowitz B: A new method of long-term preventive cardioprotection using *Lactobacillus*. *A J Physiol Heart Circ Physiol* 2000; 278:H1717-H1724.
  38. Ilkgul O, Bengmark S, Aydede H, Erhan Y, Taneli F, Ulman C: Pretreatment with pro- and synbiotics reduces peritonitis-induced lung injury in rats. In Press.
  39. Ilkgul O, Aydede H, Erhan Y, Surucoglu S, Gazi H, Vatansver S y cols.: Subcutaneous administration of live lactobacillus prevents sepsis-induced lung organ failure in rats. *Br J Int Care* 2005; 15:52-57.
  40. Johansson ML, Molin G, Jeppsson B, Nobaek S, Ahrne S, Bengmark S: Administration of different lactobacillus strains in fermented oatmeal soup: *in vivo* colonization of human intestinal mucosa and effect on the indigenous microbiota. *Applied Environmental Microbiology* 1993; 59:15-20.
  41. Kruzewska K, Lan J, Lorca G, Yanagisawa N, Marklinder I, Ljungh Å: Selection of lactic acid bacteria as probiotic strains by *in vitro* tests. *Microecology and Therapy* 2002; 29:37-51. The proceedings of the XVI International Congress on Microbial Ecology and Disease held Noordwijkerhout, The Netherlands, Oct 2001.
  42. Ljungh Å, Lan J-G, Yamagisawa N: Isolation, selection and characteristics of *Lactobacillus paracasei* ssp paracasei isolate F19. *Microbial Ecology in Health and Disease* 2002; (Supl. 3):4-6.
  43. Borodo TJ, Warren EF, Leis S, Surace R, Ashman O: Treatment of ulcerative colitis using fecal bacteriotherapy. *J Clin Gastroenterol* 2003; 37:42-47.
  44. Borody TJ, Warren EF, Leis SM, Surace R, Ashman O, Siarakas S: Bacteriotherapy using fecal microbiota. Toying with human motions. *J Clin Gastroenterol* 2004; 38:475-483.
  45. Gil A, Rueda R: Interaction of early diet and the development of the immune system. *Nutr Res Rev* 2002; 15:263-292.
  46. Allan SJ, Okoko B, Martínez E, Gregorio G, Dans LF: Probiotics for treating infectious diarrhoea. The Cochrane Database of Systematic Reviews. 2003, issue 4, Art No CD003048 pub2, DOI:10.1002/14651858.CD003048.pub2.
  47. Elmer GW, McFarland LV, Surawics, Danko L, Greenberg RN: Behavior of *Sacharomyces boulardii* in recurrent *Clostridium difficile* disease patients. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13:1663-1668.
  48. Thomas MR, Litin SC, Osmon DR, Corr AP, Weaver AL, Lohse CM: Lack of effect of lactobacillus GG on antibiotic-associated diarrhea: a randomized placebo-controlled trial. *Mayo Clin Proc* 2001; 76:883-889.
  49. Wullt M, Johansson-Hagslätt ML, Odenholt I: Lactobacillus plantarum 299v for the treatment of recurrent *Clostridium difficile*-associated diarrhoea: a double blind, placebo-controlled trial. *Scand J Infect Dis* 2003; 35:365-367.
  50. Plein K, Hotz J: Therapeutic effects of *Sacharomyces boulardii* on mild residual symptoms in a stable phase of Crohn's disease with special respect to chronic diarrhea — a pilot study. *Z Gastroenterol* 1993; 31:129-134.
  51. Guslandi M, Mezzi G, Sorghi M, Testoni PA: *Sacharomyces boulardii* in maintenance treatment of Crohn's disease. *Dig Dis Sci* 2000; 45:14662-14664.
  52. Malchow HA: Crohn's disease and *Escherichia coli*. A new approach in therapy to maintain remission in colonic Crohn's disease? *J Clin Gastroenterol* 1997; 25:653-658.
  53. Prantera C, Scribano ML, Falasco G, Andreoli A, Luzzi C: Ineffectiveness of probiotics in preventing recurrence after curative resection of Crohn's disease: a randomized controlled trial with *Lactobacillus GG*. *Gut* 2002; 51:405-409.
  54. Schultz M, Timmer A, Herfarth HH, Sartor RB, Vanderhoof JA, Rath HC: Lactobacillus GG in inducing and maintaining remission of Crohn's disease. *BMC Gastroenterology* 2004; 4:1-4.
  55. Campieri M, Rizzello F, Venturi A, Poggioli G, Ugolini U, Amadini C y cols.: Combination of antibiotic and probiotic treatment is efficacious in prophylaxis of post-operative recurrence of Crohn's disease; a randomized controlled study vs mesalazine (abstract). *Gastroenterology* 2000; 118:A4279.
  56. Rutgeerts P, D'Haens G, Baert F Van Assche M, Noman I, Aerden S y cols.: Randomized placebo controlled trial of pro-and prebiotics (Synbiotics cocktail) for maintenance of infliximab induced remission of luminal Crohn's disease (CD). *Gastroenterology* 2004; 126:A-467 (T1310).
  57. Guslandi M, Mezzi G, Sorghi M, Testoni PA: *Sacharomyces boulardii* in maintenance treatment of Crohn's disease. *Dig Dis Sci* 2000; 45:14662-14664.
  58. Kruiz W, Schutz E, Fric P, Fixa B, Judmaier G, Stolte M: Double-blind comparison of an oral *Escherichia coli* preparation and meselazine in maintaining remission of ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 1997; 11:853-858.
  59. Rembacken BJ, Snelling AM, Hawkey PM, Chalmers DM, Axon AT: Non-pathogenic *Escherichia coli* versus mesalazine for the treatment of ulcerative colitis: a randomised trial. *Lancet* 1999; 354:635-639.
  60. Kruiz W, Fric P, Stolte M: Maintenance of remission in ulcerative colitis is equally effective with *Escherichia coli* Nissle 1997 and with standard mesalazine. *Gastroenterology* 2001; 120:A139.
  61. Faubion WA, Sandborn WJ: Probiotic therapy with *E coli* for ulcerative colitis. Take the good with the bad. *Gastroenterology* 2000; 118:650-655.
  62. Venturi A, Gionchetti P, Rizzello F, Johansson R, Zucconi E,

- Brigidi P y cols.: Impact on the composition of the faecal microbiota by a new probiotic preparation: preliminary data on maintenance treatment of patients with ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13:1103-1108.
63. Pathmakanthan S, Walsh M, Bengmark S y cols.: Efficacy and Tolerability treating acute distal ulcerative colitis with synbiotic enema's: a Pilot Trial. Abstract. *Gut* 2002; 51(Supl. III): A307.
  64. Kuisma J, Mentula S, Jarvinen H, Kahri A, Saxelin M, Farkkila M: Effect of *Lactobacillus rhamnosus* GG on ileal pouch inflammation and microbial microbiota. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 17:509-515.
  65. Gosselink MP, Schouten WR, Van Lieshout LMC, Hop WCJ, Laman JD, Ruseler-Van Embden JGH: Delay of first onset of pouchitis by oral intake of the probiotic strain *Lactobacillus rhamnosus* GG. *Dis Colon Rectum* 2004; 47:876-884.
  66. Gionchetti P, Rizzello F, Venturi A, Brigidi P, Matteuzzi D, Bazzocchi G y cols.: Oral bacteriotherapy as maintenance treatment in patients with chronic pouchitis: a double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2000; 119:305-309.
  67. Mimura T, Helwig U, Paggioli G, Schreiber S, Talbot IC, Nicholls RJ y cols.: One daily high dose probiotic therapy (VSL#3) for maintaining remission in recurrent or refractory pouchitis. *Gut* 2004; 53:108-114.
  68. Gionchetti P, Rizzello F, Helwig U, Venturi A, Lammers KM, Brigidi P y cols.: Prophylaxis of pouchitis onset with probiotic therapy: a double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2003; 124:1202-1209.
  69. Stanghellini BG, De Giorgio R, Cremon C, Cottrell GS, Santini D, Pasquinelli G y cols.: Activated mast cells in proximity to colonic nerves correlate with abdominal pain in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2004; 126:693-702.
  70. Uribe A, Alam M, Johansson O, Midtvedt T, Theodorsson E: Micromicrobiota modulates endocrine cells in gastrointestinal mucosa of the rat. *Gastroenterology* 1994; 107:1259-1269.
  71. O'Sullivan MA, O'Morain CA: Bacterial supplementation in the irritable bowel syndrome. A randomised double-blind crossover study. *Digestive and Liver Disease* 2000; 32:294-301.
  72. O'Mahony L, McCarthy J, Kelly P, Hurley G, Luo F, Chen K y cols.: A randomized placebo-controlled, double-blind comparison of the probiotic bacteria *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* in irritable bowel syndrome (IBS): symptom responses and relationship to cytokine profiles. ?????? In press.
  73. Saggioro A: Probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome. *J Clin Gastroenterol* 2004; 38 (Supl. 2):S104-S106.
  74. Kim HJ, Camilleri M, McKinzie S, Lempke MB, Burton DD, Thomforde GM, Zinsmeister AR: A randomized controlled trial of a probiotic, VSL#3, on gut transit and symptoms in diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17:895-904.
  75. Niedzielin K, Kordecki H, Birkenfeld B: A controlled, double-blind, randomised study on the efficacy of *Lactobacillus plantarum* 299 in patients with irritable bowel syndrome. *Europ J Gastroenterol Hepatol* 2001; 13:1143-1147.
  76. Nobaek S, Johansson M-L, Molin G, Ahrne S, Jeppsson B: Alteration of intestinal micromicrobiota is associated with reduction in abdominal bloating and pain in patients with irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2000; 95:1231-1238.
  77. Sen S, Mullan MM, Parker TJ, Woolner JT, Tarry SA, Hunter JO: Effect of *Lactobacillus plantarum* 299v on colonic fermentation and symptoms of Irritable bowel syndrome. *Dig Dis Scien* 2002; 47:2615-2620.
  78. Marteau P, Minekus M, Havenaar R, Huis in't Veld JH: 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; 80:1031-1037.
  79. Lorca GL, Wadström T, Fond de Valdez G, Ljungh Å: *Lactobacillus acidophilus* autolysins inhibit *Helicobacter pylori* in vitro. *Curr Microbiol* 2001; 42:39-44.
  80. Canducci F, Armuzzi A, Cremonini F, Cammarota G, Bartolozzi F, Pola P y cols.: A lyophilised and inactivated culture of *Lactobacillus acidophilus* increases *Helicobacter pylori* eradication rates. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14:1625-1629.
  81. Armuzzi A, Cremonini F, Ojetti V, Bartolozzi F, Canducci F, Candelini M y cols.: Effect of *Lactobacillus* GG supplementation on antibiotic-associated gastrointestinal side effects during *Helicobacter pylori* eradication therapy: a pilot study. *Digestion* 2001; 63:1-7.
  82. Armuzzi A, Cremonini F, Bartolozzi F, Canducci F, Candelini M, Ojetti V y cols.: The effect of oral administration of *Lactobacillus* GG on associated gastrointestinal side effects during *Helicobacter* eradication. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15:163-169.
  83. Michetti P, Dorta G, Wiesel PH, Brassart D, Verdú E, Herranz M y cols.: Effect of whey based culture supernatant of *Lactobacillus acidophilus* (jonsonii) La-1 on *Helicobacter pylori* infections in humans. *Digestion* 1999; 60:203-209.
  84. Felley CP, Corthesy-Theulaz I, Rivero JL, Sipponen P, Kaufmann M, Bauerfeind P y cols.: Favourable effects of an acidified milk (La-1) on *Helicobacter pylori* gastritis in man. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001; 13:25-29.
  85. Cremonini F, Di Caro S, Covino M, Armuzzi A, Gabrielli M, Santarelli L y cols.: Effect of different probiotic preparations on anti-*Helicobacter pylori* therapy-related side effects: a parallel group, triple blind, placebo-controlled study. *Am J Gastroenterol* 2002; 97:2744-2749.
  86. Wang KY, Li SN, Liu CS, Perng DS, Su YC, Wu DC y cols.: Effects of ingesting *Lactobacillus*- and *Bifidobacterium*-containing yogurt in subjects with colonized *Helicobacter pylori*. *Am J Clin Nutr* 2004; 80:737-741.
  87. Riordan SM, Skinner N, Nagree A, McCallum H, McIver CJ, Kurtovic J y cols.: Peripheral blood mononuclear cell expression of toll-like receptors and relation to cytokine levels in cirrhosis. *Hepatology* 2003; 37:1154-1164.
  88. Qing Liu, Zhong Ping Duan, Da Kang Ha, Bengmark S, Kurtovic J, Riordan SM: Synbiotic modulation of gut microbiota: effect on minimal hepatic encephalopathy in patients with liver cirrhosis. *Hepatology* 2004; 39:1441-1449.
  89. Kurtovic J, Ruettimann U, Adamson H, Bengmark S, Williams R, Riordan SM: Improvement in indocyanine green clearance following synbiotic treatment in cirrhosis. *Gut* 2003; 52 (Supl.): A3.
  90. Rayes N, Hansen S, Seehofer D, Boucsein K, Müller AR, Serke S y cols.: Early enteral supply of *Lactobacillus* and fibre vs selective bowel decontamination (SBD) — a controlled trial in liver transplant recipients. *Transplantation* 2002; 74:123-127.
  91. Rayes N, Seehofer D, Theruvath T, Settmacher U, Jonas S, Bengmark S y cols.: Combined perioperative enteral supply of bioactive pre- and probiotics abolishes postoperative bacterial infections in human liver transplantation — a randomised, double blind clinical trial. *Am J Transplant* 2005; 5:125-130.
  92. Rayes N, Hansen S, Boucsein K y cols.: Early enteral supply of fibre and lactobacilli vs parenteral nutrition — a controlled trial in major abdominal surgery patients. *Nutrition* 2002; 18:609-615.
  93. Woodcock NP, McNaught CE, Morgan DR, Gregg KL, MacFie J: An investigation into the effect of a probiotic on gut immune function in surgical patients. *Clin Nutr* 2004; 23:1069-1073.
  94. Oláh A, Belágyi T, Issekutz Á y cols.: Early Enteral Nutrition with Specific *Lactobacillus* and Fibre reduces Sepsis in Severe Acute Pancreatitis. *British Journal of Surgery* 2002; 89:1103-1107.
  95. Kompan L, Kremzar B, Gadzijev E, Prosek M: Effects of early enteral nutrition on intestinal permeability and the development of multiple organ failure after multiple injury. *Intensive Care Med* 1999; 25:129-130.
  96. Mangiante G, Colucci G, Marinello P y cols.: Bengmark's self-propelling naso-jejunal tube: a new useful device for intensive enteral nutrition. *Int Care Med* 1998; 24:abstract 330.
  97. Karsenti D, Viguier J, Bourlier P, D'Alteroche L, Barbieux JP, Metman EH y cols.: Enteral nutrition during acute pancreatitis. Feasibility study of a self-propelling spiral distal end jejunal tube. *Gastroenterol Clin Biol* 2003; 27:614-617.
  98. Lai CWY, Barlow R, Barnes M, Hawthorne AB: Bedside placement of nasojejunal tubes: a randomized-controlled trial of spiral — vs straight-ended tubes. *Clin Nutr* 2003; 22:267-270.
  99. Motivala SJ, Sarfatti A, Olmos L, Irwin MR: Inflammatory markers and sleep disturbance in major depression. *Psychosom Med* 2005; 67:187-194.
  100. Knight DJW, Ala'Aldeen D, Bengmark S, Girling KJ: The Effect of Synbiotics on Gastrointestinal Microbiota in the Critically ill. *Brit J Anaesth* 2004; 92:307P-308P.