

Probióticos en el síndrome de intestino irritable con predominio de diarrea

Probiotics for the treatment of diarrhea predominant irritable bowel syndrome

Malena Camina^a, Agustín Ezequiel Morel Álvarez^a, Juan Victor Ariel Franco^{a,b,c}

Resumen

Una mujer de 36 años, diagnosticada con síndrome de intestino irritable a predominio de diarrea (SII-D) acude a la consulta médica. Ella pregunta si el uso de probióticos sería útil para controlar los episodios de diarrea, ya que los fármacos con los que está siendo tratada no le resultan eficaces. Se realizó una búsqueda bibliográfica con el objetivo de encontrar evidencia en respuesta a su consulta, tras la cual se seleccionaron dos ensayos clínicos y una revisión sistemática. Se evidenciaron diversos resultados en cuanto al uso de probióticos en el SII-D y se discutieron los riesgos y beneficios del tratamiento, así como las implicancias en la vida de la paciente.

Abstract

A 36-year-old woman diagnosed with diarrhea predominant irritable bowel syndrome (D-IBS) goes to meet the doctor. She raises whether the use of probiotics would be useful for controlling diarrhea episodes, since the drugs which she is being treated with, are not effective. A bibliographic search was conducted with the objective of finding evidence in response to her query. Two clinical trials and a systematic review were found. Variable results were found regarding the use of probiotics in D-IBS. The risks and benefits of the treatment were discussed, as well as the implications in the patient's lifestyle.

Palabras clave: Probióticos, Síndrome del Colon Irritable, Diarrea. Keywords: Probiotics, Irritable Bowel Syndrome, Diarrhea.

Camina M, Morel Álvarez EA, Franco JVA. Probióticos en el síndrome de intestino irritable con predominio de diarrea. Evid Actual Pract Ambul. 2020;23(1):e002045.

Escenario clínico

Una mujer de 36 años con diagnóstico clínico de síndrome de intestino irritable, con tratamiento farmacológico con antiespasmódicos (butilbromuro de hioscina) sólo durante los episodios agudos, asiste al consultorio de su médica de familia, en un centro de salud situado en la provincia de Buenos Aires. Refiere que, a pesar de cumplir las indicaciones, no tiene un buen control de los episodios de diarrea en el último tiempo, y que cada vez estos síntomas son más frecuentes. La paciente le cuenta a su médica que leyó en internet acerca de los probióticos y le pregunta si podrían ser útiles en su caso.

Pregunta que generó el caso

En pacientes adultos con síndrome de intestino irritable a predominio de diarrea, el uso de probióticos en comparación con el placebo ¿es útil para disminuir los episodios de diarrea de manera clínicamente relevante?

Estrategia de búsqueda

Se realizó una búsqueda en Pubmed en diciembre de 2019, utilizando los términos MeSH "irritable bowel syndrome AND probiotic AND diarrhea" junto con el filtro "clinical trial". La búsqueda arrojó un total de 22 estudios de los cuales fueron seleccionados dos. Luego con el filtro "systematic reviews" se encontraron un total de cuatro artículos de los cuales uno fue seleccionado. Se seleccionaron los artículos más recientes y relevantes para la pregunta clínica.

Algunos datos sobre el síndrome de intestino irritable

El síndrome de intestino irritable (SII) se considera una alteración funcional del tubo digestivo, ya que no se ha hallado ninguna causa estructural, bioquímica o infecciosa que lo provoque. Es el trastorno gastrointestinal diagnosticado con mayor frecuencia, con una prevalencia similar entre adultos y jóvenes, y una ligera

predominancia en mujeres^{1,2}.

El SII está caracterizado por dolor crónico o malestar abdominal y alteración en el ritmo intestinal, sea en forma de estreñimiento, diarrea o ambos, en ausencia de causa orgánica. El diagnóstico es clínico, y desde el año 2016 se utilizan los criterios Roma IV (ver Tabla 1)^{2,3}.

Tabla 1. Criterios diagnósticos de Roma IV para el síndrome de intestino irritable. Nota: Los criterios deben estar presentes en los últimos 3 meses y los síntomas haber comenzado al menos 6 meses antes del diagnóstico.

Malestar o dolor abdominal recurrente al menos 1 día a la semana en los últimos 3 meses, asociado con 2 o más de los siguientes criterios:
Se asocia a la defecación.
Su comienzo se asocia con un cambio en la frecuencia de las deposiciones.
Su comienzo se asocia con un cambio en la consistencia de las deposiciones.

En este artículo se hará hincapié en el SII con predominio diarrea. Actualmente el tratamiento se basa fundamentalmente en 3 pilares: medidas higiénico-dietéticas, fármacos (colestiramina, loperamida, antiespasmódicos y antidepresivos), y psicoterapia³.

La búsqueda realizada pretende responder si los probióticos son útiles en el tratamiento del SII-D, entendiendo a éstos como microorganismos vivos que podrían conferir un beneficio a la salud del huésped. Se ha propuesto que los probióticos suplementan a la microbiota intestinal y mejorarían sus características.

^a Departamento de Salud, Universidad Nacional de la Matanza. malena6598@hotmail.com

^b Servicio de Medicina Familiar y Comunitaria, Hospital Italiano de Buenos Aires.

^c Departamento de Investigación, Instituto Universitario Hospital Italiano.



Sus efectos incluyen la mejora de la función de barrera mucosa, la promoción de la hipersensibilidad visceral, y la regulación de la motilidad intestinal y las respuestas inmunes. Los probióticos más utilizados son las especies de *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*, pero la levadura *Saccharomyces cerevisiae* y algunas especies de *E. coli* y *Bacillus* también son utilizadas como probióticos⁴.

Resumen de la evidencia

Hungin APS, et al. Systematic review: probiotics in the management of lower gastrointestinal symptoms - an updated evidence-based international consensus. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018 Apr;47(8):1054-70

Esta revisión sistemática⁵ incluyó 70 estudios que fueron publicados entre enero de 2012 y junio de 2017, con población adulta mayor de 18 años, con SII u otros trastornos gastrointestinales, diarrea asociada a antibióticos y personas sin diagnóstico específico de patología gastrointestinal. Se incluyeron estudios aleatorizados controlados con placebo y con un claro cálculo de tamaño muestral. Luego se conformó un panel Delphi para validar los hallazgos con expertos.

Los resultados obtenidos fueron agrupados según los síntomas. De los 15 estudios que evaluaron los síntomas globales de SII como desenlace primario, 8 informaron beneficios significativos de los probióticos vs. placebo. Los expertos concluyeron que ciertos probióticos específicos reducen la carga global de síntomas y alivian la diarrea en personas con SII, con un grado de acuerdo del 100 % y una confianza alta en la evidencia. Sin embargo, cuando se especifica el resultado para los síntomas generales en los pacientes con SII-D, aunque se logró el mismo grado de acuerdo, la confianza en la evidencia fue baja. Por otro lado, concluyen que los probióticos probados hasta la fecha no reducen la diarrea en pacientes con SII, con una confianza muy baja en la evidencia. En cuanto a efectos adversos, existe acuerdo y confianza alta en la evidencia que los probióticos muestran un perfil seguro en pacientes con síntomas gastrointestinales bajos manejados en atención primaria.

Para el análisis de esta revisión se utilizó la herramienta de cotejo CASP para revisiones sistemáticas⁶. Una de las fortalezas de este trabajo es el gran número de artículos que fueron analizados. Sin embargo, a pesar de que los criterios de inclusión y exclusión fueron acordes al foco de la revisión, que ésta abarcó desenlaces de nuestro interés, y que se escogieron ensayos clínicos controlados y aleatorizados, consideramos que los criterios de inclusión fueron demasiado amplios ya que abarcaban estudios en pacientes que utilizaban antibióticos, intolerantes a la lactosa, en tratamiento para *Helicobacter pylori* y con SII a predominio constipación, los que exceden al caso clínico de interés.

Ishaque SM, et al. A randomized placebo-controlled clinical trial of a multi-strain probiotic formulation (Bio-Kult®) in the management of diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *BMC Gastroenterol.* 2018 May 25;18(1):71

Este ensayo clínico aleatorizado controlado con placebo⁷ incluyó 400 participantes, hombres y mujeres de 18 a 55 años, con síntomas moderados a severos de SII-D. Se dividieron en dos grupos: 181 participantes recibieron probióticos (14 tipos de bacterias en un preparado denominado Bio-Kult®), y 179 recibieron placebo, durante 16 semanas. Todos fueron evaluados por cuatro semanas más. La proporción de pacientes que calificaron sus síntomas como moderados a severos se redujo a los cinco meses 14 % para el grupo que recibió probióticos vs. 48 % para el placebo ($p < 0.001$).

Para la evaluación del estudio se utilizó la herramienta de cotejo CASP para estudios aleatorizados⁶. Al seleccionar la población se tuvo en cuenta la pregunta de investigación, la aleatorización

se realizó en forma adecuada y se utilizó doble ciego para enmascarar la intervención. El tiempo de seguimiento (cinco meses) permitió un buen análisis de los efectos a corto y mediano plazo, junto con el perfil de efectos adversos. Sin embargo, entre sus limitaciones se destaca que, si bien los pacientes fueron seleccionados dentro de un rango etario y sin discriminar entre sexos, no se aclaran ciertos aspectos sociodemográficos (como por ej. nivel educativo o de ingresos) que podrían influir en los hábitos y la alimentación y están relacionados estrechamente con el SII. Por otro lado, el análisis de los resultados no se realizó por intención de tratar. Otra limitación detectada para la generalizabilidad de sus resultados a otras poblaciones, es que el estudio fue realizado en Bangladesh, donde la población tiene un estilo de vida y de alimentación diferente al de Argentina, y estos factores influyen de manera importante en el curso del síndrome.

Sun YY, et al. The effect of *Clostridium butyricum* on symptoms and fecal microbiota in diarrhea-dominant irritable bowel syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Sci Rep.* 2018 Feb 14;8(1):2964.

Este ensayo clínico⁸ aleatorizado, multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo, incluyó hombres y mujeres entre 18 y 65 años con diagnóstico de SII-D, excluyendo aquellas personas con cualquier enfermedad orgánica o del tracto gastrointestinal, que consumieran antipsicóticos o corticoides, o cualquier otro fármaco que modificara el tránsito intestinal. De los 166 pacientes reclutados, 85 recibieron probióticos, específicamente *Clostridium butyricum*, en cápsulas de 420 mg, tres veces por día durante cuatro semanas, mientras que 81 recibieron placebo. Los resultados mostraron una mejora en el hábito intestinal y en la calidad de vida en el grupo que recibió probióticos, con una tasa de respuesta a cuatro semanas de 44,76 % vs. 30,53 % en el grupo placebo.

Para el análisis de las fortalezas y debilidades del estudio se utilizó la herramienta CASP para estudios aleatorizados. Entre las fortalezas para considerar la validez de sus resultados se destacan una buena selección y aleatorización de los participantes, además del cegamiento de la asignación y el tratamiento. Otro punto a favor fue el uso de un probiótico específico con su dosis e intervalos exactos. Sin embargo, el estudio tuvo un seguimiento a muy corto plazo, y sus resultados son difícilmente transferibles a la población local, ya que fue realizado en Shandong, China, con una cultura alimentaria muy diferente a la de nuestro país.

Conclusiones y recomendaciones

El tratamiento con probióticos sería efectivo para el alivio de los síntomas generales del síndrome de intestino irritable a predominio de diarrea, como el dolor y la distensión abdominal, con mejora en la calidad de vida, medidos a través de diferentes cuestionarios según el estudio. Asimismo, los probióticos contarían con un perfil seguro para su uso en pacientes con SII, al menos en las formulaciones, dosis, intervalos y duración del tratamiento de los estudios analizados. A pesar de este resultado, el uso de probióticos como tratamiento del SII-D parecería no tener un efecto específico en relación al número de episodios de diarrea, ya que se observa una variación en los resultados dependiendo de cada persona, duración y tipo de tratamiento. Por otro lado, desenlaces fueron evaluados a corto plazo.

No obstante, ninguno de los estudios encontrados contó con una muestra realmente generalizable a la población mundial que padece este problema de salud, y no se encontró información concluyente para un gran abanico de posibles efectos (tanto positivos como negativos) del uso de probióticos. No encontramos estudios realizados en Argentina ni en Latinoamérica, lo cual aleja la posibilidad de aplicar los resultados a nuestra población, y más precisamente al caso abordado, ya que las costumbres y los

hábitos de las personas que habitan los lugares en los que se realizaron los estudios, difieren mucho de los locales, y estas variables son particularmente relevantes en el curso del SII. Además, otro punto que no fue evaluado en los estudios resumidos, son los aspectos económicos del tratamiento, que puede llegar a durar un tiempo prolongado con varias tomas diarias, y no sabemos si los costos que esto implica podrían ser afrontados y sostenidos por la paciente del caso.

Por último, en los trabajos encontrados se utilizaron diferentes formulaciones de probióticos, por lo que los resultados descritos no pueden ser generalizados a todas las combinaciones y marcas. Además, las dosis, presentaciones e intervalos entre dosis tampoco se encuentran bien establecidos. Por otra parte, una vez

comprobado el efecto beneficioso de los probióticos, sería útil un análisis de cuáles de los diversos probióticos resultan más eficaces.

Para concluir, podemos afirmar que la evidencia respalda el uso de probióticos en el caso de nuestra paciente, porque muestra mejora de los síntomas en el SII-D. No obstante, deberíamos informarle que este tratamiento no es ampliamente utilizado, que la respuesta a la terapia es variable y los resultados disponibles fueron evaluados a corto plazo. Además, hay que considerar con ella las implicancias económicas de realizar este tratamiento, ya que los probióticos en Argentina son costosos dependiendo la marca comercial a utilizar, y esto podría influir en la sustentabilidad del mismo.

Referencias

1. Petrucci EA. Síndrome del intestino irritable. In: Argente H. A., Álvarez M. E., eds. by. *Semiología médica. Fisiopatología, semiotecnica y propedéutica*. Buenos Aires: Editorial Panamericana; 2017. p. 711–712.
2. Drossman DA, Hasler WL. Rome IV - Functional GI disorders: Disorders of gut-brain interaction. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1257–1261. Available from: [10.1053/j.gastro.2016.03.035](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.03.035).
3. Asociación Española de Gastroenterología. Documento de actualización de la guía práctica clínica sobre el síndrome del intestino irritable.; 2017. Available from: https://www.aegastro.es/sites/default/files/archivos/guia-clinica/siendrome_del_intestino_irritable.pdf.
4. Guarner F, Sanders ME, World Gastroenterology Organisation. Probiotics and Prebiotics; 2017. Available from: <https://www.worldgastroenterology.org/guidelines/global-guidelines/probiotics-and-prebiotics/probiotics-and-prebiotics-english>.
5. Hungin APS, Mitchell CR, Whorwell P, et al. Systematic review: probiotics in the management of lower gastrointestinal symptoms – an updated evidence-based international consensus. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. 2018;47:1054–1070. Available from: [10.1111/apt.14539](https://doi.org/10.1111/apt.14539).
6. Critical Appraisal Skills Programme . CASP Checklists - CASP - Critical Appraisal Skills Programme; 2019. Available from: <https://casp-uk.net/casp-tools-checklists/>.
7. Ishaque SM, Khosruzzaman SM, Ahmed DS, et al. A randomized placebo-controlled clinical trial of a multi-strain probiotic formulation (Bio-Kult®) in the management of diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *BMC Gastroenterology*. 2018;18(1):71. Available from: [10.1186/s12876-018-0788-9](https://doi.org/10.1186/s12876-018-0788-9).
8. Sun YY, Li M, Li YY, et al. The effect of *Clostridium butyricum* on symptoms and fecal microbiota in diarrhea-dominant irritable bowel syndrome: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Scientific Reports*. 2018;8(1):2964. Available from: [10.1038/s41598-018-21241-z](https://doi.org/10.1038/s41598-018-21241-z).