

TRABAJOS ORIGINALES

Efecto de los probióticos en los síntomas del síndrome del intestino irritable: un meta-análisis actualizado

María Ortiz-Lucas¹, Aurelio Tobias², Pablo Saz³ y Juan José Sebastián⁴

¹Departamento de Bioquímica. Facultad de Medicina. Universidad de San Jorge. Zaragoza. ²Instituto de Diagnóstico Ambiental y Estudios del Agua (IDAEA), Consejo Superior de Investigación Científica (CSIC). Barcelona. ³Facultad de Medicina. Universidad de Zaragoza. Zaragoza. ⁴Servicio de Gastroenterología. Hospital Royo Villanova. Zaragoza

RESUMEN

Antecedentes y objetivos: la alteración del sistema inmune en los pacientes con síndrome del intestino irritable (SII) podría modularse por el efecto de los probióticos. Se evaluó la eficacia de algunas especies de probióticos en el alivio de síntomas característicos del SII.

Material y métodos: se realizó un meta-análisis de todos los ensayos clínicos aleatorios identificados donde se comparaba los probióticos con el placebo en el tratamiento de síntomas del SII. El meta-análisis se realizó empleando datos continuos empleando diferencias de medias estandarizadas (DME) con intervalos de confianza del 95% (IC 95%). Se empleó el modelo de efectos aleatorios en casos de heterogeneidad, si no, el modelo de efectos fijos.

Resultados: el meta-análisis se realizó con 10 de los 24 estudios que cumplían los criterios de inclusión. Los probióticos mejoraron el dolor si contenían las especies *Bifidobacterium breve* (DME, 0,34; IC 95%, -0,66; -0,02), *Bifidobacterium longum* (DME, -0,48; IC 95%, -0,91; -0,06), o *Lactobacillus acidophilus* (DME, -0,31; IC 95%, -0,61; -0,01). La distensión mejoró si los probióticos contenían las especies *B. breve* (DME, -0,45; IC 95%, -0,77; -0,13), *Bifidobacterium infantis*, *Lactobacillus casei*, o *Lactobacillus plantarum* (DME, -0,53; IC 95%, -1,00; -0,06). Todas las especies de probióticos evaluadas mejoraron la flatulencia: *B. breve* (DME, -0,42; IC 95%, -0,75; -0,10), *B. infantis*, *L. casei*, *L. plantarum* (DME, -0,60; IC 95%, -1,07; -0,13), *B. longum*, *L. acidophilus*, *Lactobacillus bulgaricus*, y *Streptococcus salivarius ssp. thermophilus* (DME, -0,61; IC 95%, -1,01; -0,21). No hubo un efecto positivo claro de los probióticos en relación a la calidad de vida.

Conclusiones: algunos probióticos son una opción terapéutica eficaz para los pacientes con SII, y sus efectos en cada síntoma del SII parecen ser específicos de la especie. Los futuros estudios deberían focalizarse en el papel de los probióticos en la modulación de la microbiota intestinal y del sistema inmune considerando el perfil de síntomas individual para cada paciente.

Palabras clave: Probióticos. Síndrome del intestino irritable. Sistema inmune. Meta-análisis.

Recibido: 03-09-2012

Aceptado: 28-01-2013

Correspondencia: María Ortiz Lucas. Facultad de Medicina. Universidad de San Jorge. Autovía A-23 Zaragoza-Huesca, km. 299. 50830 Villanueva de Gállego, Zaragoza
e-mail: mariaortizlucas@gmail.com

ABSTRACT

Background and objectives: immune system alteration in irritable bowel syndrome (IBS) patients may be modulated by probiotics. We assessed the efficacy of some probiotic species in alleviating characteristic IBS symptoms.

Material and methods: a meta-analysis of all identified randomized controlled trials comparing probiotics with placebo in treating IBS symptoms was performed with continuous data summarized using standardized mean differences (SMDs) with 95% confidence intervals (95% CIs), where appropriate. The random-effects model was employed in cases of heterogeneity; otherwise, fixed-effects models were used.

Results: meta-analysis was performed with 10 of 24 studies identified as suitable for inclusion. Probiotics improved pain scores if they contained *Bifidobacterium breve* (SMD, -0.34; 95% CI, -0.66; -0.02), *Bifidobacterium longum* (SMD, -0.48; 95% CI, -0.91; -0.06), or *Lactobacillus acidophilus* (SMD, -0.31; 95% CI, -0.61; -0.01) species. Distension scores were improved by probiotics containing *B. breve* (SMD, -0.45; 95% CI, -0.77; -0.13), *Bifidobacterium infantis*, *Lactobacillus casei*, or *Lactobacillus plantarum* (SMD, -0.53; 95% CI, -1.00; -0.06) species. All probiotic species tested improved flatulence: *B. breve* (SMD, -0.42; 95% CI, -0.75; -0.10), *B. infantis*, *L. casei*, *L. plantarum* (SMD, -0.60; 95% CI, -1.07; -0.13), *B. longum*, *L. acidophilus*, *Lactobacillus bulgaricus*, and *Streptococcus salivarius ssp. thermophilus* (SMD, -0.61; 95% CI, -1.01; -0.21). There was not a clear positive effect of probiotics concerning the quality of life.

Conclusions: some probiotics are an effective therapeutic option for IBS patients, and the effects on each IBS symptom are likely species-specific. Future studies must focus on the role of probiotics in modulating intestinal microbiota and the immune system while considering individual patient symptom profiles.

Key words: Probiotics. Irritable bowel syndrome. Immune system. Meta-analysis.

Ortiz-Lucas M, Tobias A, Saz P, Sebastián JJ. Efecto de los probióticos en los síntomas del síndrome del intestino irritable: un meta-análisis actualizado. Rev Esp Enferm Dig 2013;105:19-36.

ABREVIATURAS:

- CV: calidad de vida.
 D: diarrea.
 DE: desviación estándar.
 DME: diferencia de medias estandarizada.
 E: estreñimiento.
 GC: grupo control.
 GT: grupo de tratamiento.
 IC: intervalo de confianza.
 SII: síndrome del intestino irritable.

INTRODUCCIÓN

Definir y tratar el síndrome del intestino irritable (SII) puede ser un reto. Entre la gran variedad de opciones de tratamiento, los probióticos parecen ser una de las mejores opciones (1). Recientemente, un incremento en la evidencia científica sugiere que existe una alteración en el perfil celular del sistema inmune en los pacientes con SII y una relación estrecha entre los sistemas inmune y nervioso (2,3). Además, algunos autores han estudiado la relación entre la ingesta de probióticos y los niveles sanguíneos de citoquinas (4) o los cambios en la microbiota fecal (5,6).

Algunas revisiones y meta-análisis que han evaluado el papel de los probióticos en el tratamiento del SII han concluido que los probióticos parecen mejorar la globalidad de los síntomas del SII (7-12). Sin embargo, un meta-análisis que incluye cualquier probiótico en la evaluación del alivio de los síntomas no es el mejor método de valorar la eficacia específica de cada probiótico (11-13). Es por ello que en este estudio se ha evaluado la eficacia de cada especie específica de probiótico en el alivio de síntomas característicos del SII.

MÉTODOS

Selección de los estudios

Se realizó una búsqueda de ensayos clínicos aleatorios publicados hasta el 31 de enero de 2012 en las bases de datos PubMed, Librería Cochrane y EMBASE. La búsqueda fue abierta empleando los términos MeSH "Probiotics" e "Irritable Bowel Syndrome". Si un estudio no podía incluirse o excluirse en base a su título o resumen, se revisaba el texto completo. Además, se realizó una búsqueda manual para identificar más publicaciones relevantes incluidas en los estudios que cumplieron los criterios de inclusión, en artículos de revisión y en meta-análisis (7-12).

Criterios de selección

Se incluyeron todos los ensayos clínicos aleatorios que cumplían los siguientes criterios:

- Comparar la eficacia de cualquier probiótico *versus* placebo en pacientes con SII. Ambos grupos debían

ser tratados exactamente igual con la excepción de la ingesta de probióticos.

- Diagnóstico del SII realizado mediante los criterios Roma I, II o III.
- Pacientes adultos (≥ 18 años).
- Estudios publicados en inglés o español.

Criterios de exclusión

- Estudios que evaluaban la eficacia de un simbiótico o un prebiótico.
- Introducción de alguna terapia adicional en ambos grupos (por ejemplo, medicación).
- Estudios cruzados.
- Estudios que incluían otras patologías además del SII.
- Resúmenes de congresos.

Reglas para seleccionar entre diferentes estimaciones del efecto

Muchos de los estudios seleccionados para este meta-análisis presentaban más de una estimación del efecto de los resultados. Cada resultado se analizó agrupando los estudios que proporcionaban la misma medida de resultado y realizando comparaciones entre ellos para cada una de las especies de probióticos. Se evaluaron los siguientes síntomas: dolor o discomfort abdominal, hinchazón o distensión abdominal, frecuencia y consistencia de las heces, flatulencia, dificultad al defecar, sensación de evacuación incompleta, urgencia fecal y calidad de vida (CV).

En la mayoría de los estudios se trataba a los pacientes con una mezcla de probióticos determinada. Teniendo en cuenta este hecho y, para analizar el posible efecto de cada probiótico de forma individual, se agruparon los datos para cada especie de probiótico siempre y cuando esta estuviera presente en la mezcla del probiótico, independientemente de que estuvieran presentes otras especies o no. Se evaluaron las siguientes especies de probióticos: *Bacillus coagulans*, *Bifidobacterium animalis ssp. lactis* y *ssp. animalis*, *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium breve*, *Bifidobacterium infantis*, *Bifidobacterium longum*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus brevis*, *Lactobacillus bulgaricus*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus paracasei ssp. paracasei*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus reuteri*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus salivarius ssp. salivarius*, *Lactobacillus suntoyeyus ssp. HY780I*, *Lactococcus lactis*, *Propionibacterium freudenreichii ssp. shermanii*, *Saccharomyces boulardii*, y *Streptococcus salivarius ssp. thermophilus*.

Extracción de los datos y evaluación de la calidad de los estudios

Se extrajeron datos de las características, valoración de los resultados, resultados y reacciones adversas de cada estu-

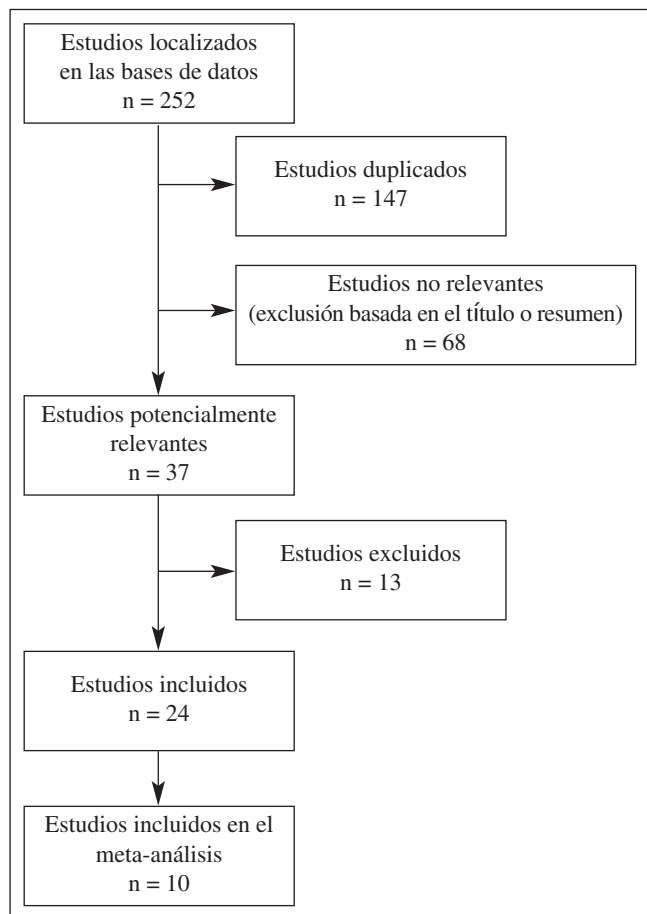


Fig. 1. Resumen de los procesos de selección y exclusión de los estudios.

Se seleccionó el estudio. Se empleó la escala de Jadad para valorar la calidad metodológica de los estudios recuperados (14). Esta escala da un punto cuando se describe el estudio como aleatorio, cuando es doble ciego y cuando se describen los abandonos y pérdidas. Si se describe de forma adecuada el método de aleatorización y el de doble ciego se dan dos puntos adicionales. Se considera que una puntuación igual o mayor de 4 puntos indica un estudio bien diseñado.

Análisis estadístico

Se recogieron los datos del tamaño de la muestra, media y desviación estándar (DE) para cada grupo [grupo de tratamiento (GT) y grupo control (GC)] al final del periodo de tratamiento. Como los estudios empleaban distintas escalas para evaluar el efecto de los probióticos en cada síntoma, se combinaron los datos empleando diferencias de medias estandarizadas (DME). La heterogeneidad entre los estudios se valoró empleando el test Q de Cochrane y el índice I^2 , considerando la presencia de heterogeneidad cuando el valor era superior al 50% (15,16). Las DME se ponderaron mediante la inversa de su varianza para calcular el pool de diferencia de medias y su intervalo de confianza (IC) al

Tabla I. Estudios excluidos de la revisión y motivo para su exclusión

Motivo de exclusión	Referencia
Diagnóstico distinto a los criterios Roma/criterios diagnósticos no establecidos claramente	Enck et al., 2009 (40) Enck et al., 2008 (41) Moon et al., 2007 (43) Enck et al., 2007 (44) Niedzielin et al., 2001 (50) Gade et al., 1989 (51) Maupas et al., 1983 (52)
No se compare la eficacia entre grupos	Kajander et al., 2007 (42)
No es un estudio clínico aleatorio	Kajander et al., 2006 (47)
No realiza un análisis estadístico de los resultados	Saggiaro, 2004 (49)
Resumen de congreso	Holowacz, 2007 (45) Simren, 2007 (46) Simren, 2006 (48)

95% empleando el modelo de efectos aleatorios en caso de heterogeneidad (17); si no se empleó el modelo de efectos fijos. Todos los análisis se realizaron utilizando el software Stata (18) 12.0 (Stata Corporation, College Station, TX, EE. UU.).

RESULTADOS

La búsqueda bibliográfica recuperó 252 publicaciones, 37 de las cuales se consideraron potencialmente relevantes y se recopiló. Se seleccionaron 24 estudios que cumplían los criterios de inclusión (Fig. 1) (4-6, 19-39). La tabla I contiene un listado de los estudios excluidos y la causa de exclusión (40-52).

Los datos para el meta-análisis se extrajeron de 10 estudios (19,20,25,29,31,32,34,36,37,39). Los otros 14 estudios no proporcionaban datos adecuados para el meta-análisis.

Calidad de los estudios

La calidad de los estudios evaluados en esta revisión fue elevada. Únicamente 6 estudios (25%) tuvieron una puntuación menor de 4 (Tabla II). Los ítems para valorar la CV que no pudieron evaluarse en la mayoría de los estudios fueron “descripción y método adecuado de aleatorización” y “abandonos y pérdidas”, con una puntuación total de 11/24 y 14/24 puntos, respectivamente.

De los 10 artículos seleccionados para el meta-análisis, 3 (30%) tuvieron una puntuación menor de 4 (ver estudios resaltados en cursiva en la tabla II).

Tabla II. Valoración de la calidad metodológica de los ensayos clínicos (escala de Jadad)

Referencia	Aleatorización	Descripción y método adecuado de aleatorización	Doble ciego	Descripción y método adecuado de cegamiento	Abandonos y pérdidas	Puntuación total
<i>Kabir, 2011 (19)</i>	<i>Sí</i>	<i>No</i>	<i>Sí</i>	<i>Sí</i>	<i>No</i>	3
<i>Choi, 2011 (20)</i>	<i>Sí</i>	<i>Sí</i>	<i>Sí</i>	<i>Sí</i>	<i>No</i>	4
Guglielmetti, 2011 (21)	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	5
Hong, 2011 (22)	Sí	No	Sí	Sí	Sí	4
Sondergaard, 2011 (23)	Sí	Sí	Sí	Sí	No	4
Michail, 2011 (24)	Sí	Sí	Sí	Sí	No	4
<i>Simren, 2010 (25)</i>	<i>Sí</i>	<i>Sí</i>	<i>Sí</i>	<i>Sí</i>	<i>No</i>	4
Dolin, 2009 (26)	Sí	No	Sí	Sí	No	3
Hun, 2009 (27)	Sí	No	Sí	No	No	2
Kyoung, 2009 (28)	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	5
<i>Williams, 2009 (29)</i>	<i>Sí</i>	<i>No</i>	<i>Sí</i>	<i>Sí</i>	<i>Sí</i>	4
Agrawal, 2009 (30)	Sí	No	Sí	Sí	No	3
Zeng, 2008 (31)	<i>Sí</i>	<i>No</i>	<i>No</i>	<i>No</i>	<i>Sí</i>	2
<i>Drouault-Holowacz, 2008 (32)</i>	<i>Sí</i>	<i>Sí</i>	<i>Sí</i>	<i>Sí</i>	<i>Sí</i>	5
Sinn, 2008 (33)	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	5
Kajander, 2008 (5)	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	5
<i>Guyonnet, 2007 (34)</i>	<i>Sí</i>	<i>No</i>	<i>Sí</i>	<i>Sí</i>	<i>Sí</i>	4
Whorwell, 2006 (35)	Sí	No	Sí	Sí	Sí	4
<i>Kim, 2005 (36)</i>	<i>Sí</i>	<i>No</i>	<i>Sí</i>	<i>Sí</i>	<i>No</i>	2
<i>Kajander, 2005 (37)</i>	<i>Sí</i>	<i>Sí</i>	<i>Sí</i>	<i>Sí</i>	<i>Sí</i>	5
Niv, 2005 (38)	Sí	No	Sí	Sí	Sí	4
O' Mahony, 2005 (4)	Sí	Sí	Sí	Sí	No	4
<i>Kim, 2003 (39)</i>	<i>Sí</i>	<i>No</i>	<i>Sí</i>	<i>Sí</i>	<i>Sí</i>	4
Nobaek, 2000 (6)	Sí	No	Sí	Sí	Sí	4

Las palabras en cursiva señalan los estudios incluidos en el meta-análisis

Características de los estudios

Las características de los estudios incluidos en la revisión se muestran en la tabla III. Esta tabla informa sobre los participantes, intervenciones y resultados principales. La fase de tratamiento duró entre 4 y 8 semanas en la mayoría de los estudios, con la excepción de 3 estudios que duraron 5 (5) y 6 meses (37,38).

Reacciones adversas

La presencia de efectos adversos se nombró en todos los estudios menos 6 (6,19,20,21,32,37). Se informaron de pocos efectos adversos que además no fueron serios. Además, el número de reacciones adversas fue similar en el GT y en el GC.

Síntomas del SII

Los síntomas más comunes estudiados en los ensayos clínicos aleatorios aceptados en la revisión fueron dolor o discomfórt abdominal, distensión o hinchazón, frecuencia

de las heces, consistencia de las heces, flatulencia, dificultad al defecar, evacuación incompleta, urgencia fecal y CV.

Los resultados del meta-análisis se muestran en la tabla IV. Los resultados para cada uno de los síntomas del SII valorados se describen de acuerdo a la presencia de una especie específica de probiótico.

Dolor o discomfórt abdominal

Todos los estudios recuperados evaluaron los efectos de los probióticos en el dolor (4-6, 19-39). El meta-análisis mostró un efecto significativo de los probióticos en la mejoría de la puntuación del dolor en los probióticos que contenían las especies *B. breve*, *B. longum* o *L. acidophilus* (25,29,31,32, 34,37,39) y un efecto casi significativo para la especie *S. salivarius* ssp. *thermophilus* (25,29,31,32,34,36,39). Las especies *B. animalis*, *B. infantis*, *L. casei*, *L. plantarum*, *L. bulgaricus* y *S. boulardii* no mejoraron el dolor de forma significativa (19,20,25,31,34,36,39).

No se encontró un alivio significativo del dolor en 16 estudios (6,19,20,22-26,29,32,34,36-39), aunque sí que se encontró una tendencia al alivio del dolor en 4 estudios (5,23,32,37).

Tabla III. Características de los estudios incluidos en la revisión

Referencia	Criterios diagnósticos Número de pacientes		Probiótico y dosis	Duración del tratamiento	Resultados
	Probiótico n (rango de edad o media de edad DE; sexo M/H)	Placebo n (rango de edad o media de edad DE; sexo M/H)			
Kabir, 2011 (19)	Roma II n = 70 GT: 35 (media de edad: 32,4 DE 11,08 añ; M/H: 3/32)	Roma II n (rango de edad o media de edad DE; sexo M/H)	<i>S. boulardii</i> 250 mg Dos veces al día	Periodo de reclutamiento: 0 S Periodo de tratamiento: 30 días Periodo de seguimiento: 30 días	Ningún efecto en ninguno de los ítems estudiados
Choi, 2011 (20)	Roma II N = 90 SII-D, SII-A Abandonos: 23; GT: 11, GC: 12 GT: 45 (media de edad: 40,2 DE 13,1 añ; M/H: 17/18; D: 25 (71,4%), A: 10(28,6%))	Roma II N (rango de edad de edad: GC: 45 (media de edad: 40,6 DE 12,9 añ; M/H: 20/19; D: 28(71,8%), A: 11(28,2%))	<i>S. boulardii</i> 2 x 10 ¹¹ ufc Dos veces al día	Periodo de reclutamiento: 1 S Periodo de tratamiento: 4 S Periodo de seguimiento: 0 S	Mejoría significativa en el grupo de los probióticos en el porcentaje del SII-CCV. Mejoría significativa en el grupo de los probióticos cuando se comparan los resultados respecto al inicio del tratamiento para el discomfort abdominal, moco en las heces y paso de gas
Guglielmetti, 2011 (21)	Roma III n = 122 Abandonos: 3; GT: 1, GC: 2 GT: 60 (media de edad: 36,65 DE 12,42 añ; M/H: 41/19; D: 14(23%), E: 9(15%), A: 37(62%))	Roma III n (rango de edad de edad: GC: 62 (media de edad: 40,98 DE 12,80 añ; M/H: 41/21; D: 12(19%), E: 15(24%), A: 34(55%))	<i>B. bifidum</i> MIMBb75 1 x 10 ⁹ ufc	Periodo de reclutamiento: 2 S Periodo de tratamiento: 4 S Periodo de seguimiento: 2 S	Mejoría significativa en el grupo de los probióticos para la valoración global de los síntomas del SII, dolor/discomfort abdominal, distensión/hinchazón, urgencia, puntuación de los síntomas compuesta (media del dolor/discomfort abdominal, distensión/hinchazón y urgencia), valoración global de la eficacia (también al final del estudio), satisfacción con los movimientos intestinales (también al final del estudio), cuestionario de calidad de vida relacionada con la salud SF-12 y los pacientes que responden al tratamiento
Hong, 2011 (22)	Roma III n = 74 Abandonos: 1; GT: 0, GC: 1 GT: 37 (media de edad: 33 añ; rango de edad: 21-55 añ; M/H: 25/12)	Roma III n (rango de edad de edad: GC: 36 (media de edad: 33 añ; rango de edad: 21-52 añ; M/H: 26/10)	<i>L. sp.</i> HY7801, <i>B. longum</i> HY8004, <i>L. brevis</i> HY7401 4 x 10 ⁹ ufc Tres veces al día	Periodo de reclutamiento: 0 Periodo de tratamiento: 8 S Periodo de seguimiento: 0	Mejoría significativa en el grupo de los probióticos para discomfort al defecar y la suma de la puntuación de los síntomas. Disminución significativa en la frecuencia de las heces en el grupo de los probióticos. Niveles de lactato aumentados y niveles de glucosa disminuidos después de la ingesta de los probióticos. Los niveles de tirosina en el suero de las pacientes mujeres disminuyeron después de la administración de los probióticos

(Continúa en página siguiente)

Tabla III. Características de los estudios incluidos en la revisión (Continuación)

Referencia	Criterios diagnósticos Número de pacientes		Probiótico y dosis	Duración del tratamiento	Resultados
	Probiótico n (rango de edad o media de edad DE; sexo M/H)	Placebo n (rango de edad o media de edad DE; sexo M/H)			
Sondergaard, 2011 (23)	Roma II n = 64 Abandonos: 12; GT: 5, GC: 6		<i>L. bulgaricus</i> , <i>S. thermophilus</i> , <i>L. paracasei</i> ssp. <i>paracasei</i> F19, <i>L. acidophilus</i> La5, <i>B. lactis</i> Bb12 7.5 e ¹⁰ ufc	Periodo de reclutamiento: 2 S Periodo de tratamiento: 8 S Periodo de seguimiento: 8 S	Tendencia a la mejoría en el grupo de los probióticos para el dolor abdominal, distensión abdominal, satisfacción con los hábitos intestinales e influencia del SII en la vida del paciente en general (no se dan datos del valor p)
Michail, 2011 (24)	Roma III n = 24 SII-D Media de edad: 21,8 DE 17 añ; M/H: 16/8		VSL#3: <i>B. longum</i> , <i>B. infantis</i> , <i>B. breve</i> , <i>L. acidophilus</i> , <i>L. casei</i> , <i>L. delbrueckii</i> ssp. <i>Bulgaricus</i> , <i>L. plantarum</i> , <i>S. salivarius</i> ssp. <i>thermophilus</i> 9 x 10 ⁸ bacterias/día	Periodo de reclutamiento: 0 Periodo de tratamiento: 8 S Periodo de seguimiento: 0	Mejoría significativa en el grupo de probióticos cuando se comparan los resultados respecto al inicio del tratamiento para el dolor abdominal, hinchazón, diarrea, saciedad, puntuación global y CCV
Simren, 2010 (25)	Roma II n = 74 Abandonos: 7; GT: 4, GC: 3 GT: 37 (media de edad: 42 DE 15 añ; M/H: 26/11; D: 15(41%), E: 5(13%), A: 17(46%)) GC: 37 (media de edad: 44 DE 16 añ; M/H: 26/11; D: 11(30%), E: 6(16%), A: 20(54%))		<i>L. bulgaricus</i> , <i>S. thermophilus</i> , <i>L. paracasei</i> ssp. <i>paracasei</i> F19, <i>L. acidophilus</i> La5 y <i>B. lactis</i> Bb12 5 x 10 ⁷ ufc/ml 200 ml dos veces al día	Periodo de reclutamiento: 2 S Periodo de tratamiento: 8 S Periodo de seguimiento: 8 S	Mejoría significativa en el grupo de probióticos cuando se comparan los resultados respecto al inicio del tratamiento para SSI-SII, frecuencia del dolor, severidad del dolor, hinchazón, insatisfacción con los hábitos intestinales e interferencia con la vida diaria
Dolin, 2009 (26)	Roma III n = 55 SII-D Abandonos: 3; GT: 0, GC: 3 GT: 26 (media de edad: 52,3 DE 11,1 añ; rango de edad: 30-67 añ; M/H: 19/7)		<i>Bacillus coagulans</i> GBI-30 6086 2 x 10 ⁹ ufc	Periodo de reclutamiento: 2 Periodo de tratamiento: 8 S Periodo de seguimiento: 0	Disminución significativa de la frecuencia de las heces en el grupo de probióticos

(Continúa en página siguiente)

Tabla III. Características de los estudios incluidos en la revisión (Continuación)

Criterios diagnósticos Número de pacientes		Placero n (rango de edad o media de edad DE; sexo M/H)		Probiótico y dosis		Duración del tratamiento		Resultados	
Referencia	Probiótico n (rango de edad o media de edad DE; sexo M/H)	Placero n (rango de edad o media de edad DE; sexo M/H)	Probiótico y dosis	Duración del tratamiento	Resultados				
Hun, 2009 (27)	Roma II n = 50 S/I/D Abandonos: 6 Media de edad: 48,36 añ; rango de edad: 23-70 añ; M/H: 41/9		<i>Bacillus coagulans</i> GBI-30 6086 8 x 10 ⁸ ufc	Periodo de reclutamiento: 0 Periodo de tratamiento: 8 S Periodo de seguimiento: 0	Mejoría significativa en el grupo de probióticos cuando se comparan los resultados respecto al inicio del tratamiento para el dolor abdominal e hinchazón				
Kyoung, 2009 (28)	Roma III n = 70 Abandonos: 2; GT: 1, GC: 1 GT: 36 (media de edad: 36 DE 2 añ; rango de edad : 21-69 añ; M/H: 11/25)		<i>B. bifidum</i> BGN4, <i>B. lactis</i> AD011, <i>L. acidophilus</i> AD031, <i>L. casei</i> SI41 2 x 10 ⁹ Dos veces al día	Periodo de reclutamiento: 1 S Periodo de tratamiento: 8 S Periodo de seguimiento: 0	Mejoría significativa en el grupo de probióticos para el dolor abdominal y para el discomfort al defecar en la semana 4 de tratamiento (evacuación laboriosa, tenesmo y urgencia). Tendencia a la mejoría en el grupo de probióticos para la puntuación global (dolor + flatulencia + discomfort) (p = 0,064)				
Williams, 2009 (29)	Roma II n = 56 Abandonos: 4; GT: 0, GC: 4 GT: 28 (media de edad: 40 DE 12 añ; M/H: 25/3)		<i>L. acidophilus</i> CUL-60 (NCIMB 30157) y CUL-21 (NCIMB 30156), <i>B. bifidum</i> CUL-20 (NCIMB 30153), <i>B. lactis</i> CUL- 34 (NCIMB 30172) 2,5 x 10 ¹⁰ ufc/cápsula 1 cápsula diaria	Periodo de reclutamiento: 0 Periodo de tratamiento: 8 S Periodo de seguimiento: 2 S	Mejoría significativa en el grupo de probióticos para días con dolor en la semana 10 de tratamiento, satisfacción con los hábitos intestinales en la semana 6, CCV en la semana 8 y la puntuación de la severidad de los síntomas en las semanas 6 y 8. Mejoría significativa en el grupo de probióticos y en el grupo placebo cuando se comparan los resultados respecto al inicio del tratamiento para el dolor abdominal, días con dolor, distensión abdominal, satisfacción con los hábitos intestinales, CCV y puntuación de la severidad de los síntomas				
Agrawal, 2009 (30)	Roma II n = 38 Abandonos: 4 GT: 17 (media de edad: 42; rango de edad: 24-69 añ)		<i>B. lactis</i> DN-173 010 1,25 x 10 ¹⁰ ufc/bote <i>S. thermophilus</i> y <i>L.</i> <i>bulgaricus</i> : 1,2 x 10 ⁹ ufc/ bote 2 botes diarios	Periodo de reclutamiento: 0 Periodo de tratamiento: 27 días Periodo de seguimiento: 8 días	Mejoría significativa en el grupo de probióticos para dolor o discomfort abdominal, severidad global de los síntomas del SII y urgencia. Tendencia a la mejoría en el grupo de probióticos para hinchazón (p = 0,059), flatulencia (p = 0,092), consistencia de las heces (p = 0,058), dificultad al defecar (p = 0,074), y sensación de evacuación incompleta (p = 0,091). La pletismografía de inductancia abdominal mostró una mejoría significativa para el grupo de los probióticos en el porcentaje de cambio en la				

(Continúa en página siguiente)

Tabla III. Características de los estudios incluidos en la revisión (Continuación)

Referencia	Criterios diagnósticos Número de pacientes		Probiótico y dosis	Duración del tratamiento	Resultados
	Probiótico n (rango de edad o media de edad DE; sexo MI/H)	Placebo n (rango de edad o media de edad DE; sexo MI/H)			
Zeng, 2008 (31)	Roma II n = 30 SII-D Abandonos: 1; GT: 1, GC: 0		<i>S. thermophilus</i> 1 x 10 ⁸ ufc/ml, <i>L. bulgaricus</i> 1 x 10 ⁷ ufc/ml, <i>L. acidophilus</i> 1 x 10 ⁷ ufc/ml, y <i>B. longum</i> 1 x 10 ⁷ ufc/ml 200 g	Periodo de reclutamiento: 0 Periodo de tratamiento: 4 S Periodo de seguimiento: 0	distensión máxima y una tendencia a la mejoría en la distensión abdominal (p = 0,096) y en la hinchazón abdominal (p = 0,084). Mejoría significativa en el grupo de probióticos para el tiempo de tránsito orofecal, colónico y del colon derecho
Drouault-Holowacz, 2008 (32)	GT: 14 (media de edad: 44,6 DE 12,4 añ; M/H: 4/10)	GC: 15 (media de edad: 45,8 DE 9,2 añ; M/H: 6/9)	<i>B. longum</i> LA 101 (29%), <i>Lb. acidophilus</i> LA 102 (29%), <i>L. lactis</i> LA 103 (29%) y <i>S. thermophilus</i> LA 104 (13%) 1 x 10 ¹⁰ ufc	Periodo de reclutamiento: 0 Periodo de tratamiento: 4 S Periodo de seguimiento: 0	Mejoría significativa en el grupo de los probióticos en pacientes con SII-A en el dolor abdominal y en pacientes con SII-E en la frecuencia de las heces en las semanas 1, 2 y 3, pero no en la 4 de tratamiento. Tendencia a la mejoría en el grupo de los probióticos para el dolor abdominal (p = 0,054). Mejoría significativa en el grupo de los probióticos para los ítems flatulencia, pasear durante la noche a causa del dolor abdominal y necesidad de aflojarse el cinturón o acostarse después de las comidas
Sinn, 2008 (33)	Roma III n = 40 Abandonos: 0	GC: 20 (media de edad: 41,9 DE 14,4 añ; M/H: 14/6; D: 1 (5%), E: 6 (30%), A: 13 (65%))	<i>L. acidophilus</i> -DEC 2012 y 2013 2 x 10 ⁹ ufc/ml	Periodo de reclutamiento: 0 Periodo de tratamiento: 8 S Periodo de seguimiento: 0	Mejoría significativa en el grupo de los probióticos en dolor o discomfort abdominal, porcentaje de dolor o discomfort abdominal, porcentaje de satisfacción con el hábito intestinal, porcentaje de dificultad al defecar y porcentaje de sensación de evacuación incompleta. Mejoría significativa en el grupo de probióticos cuando se comparan los resultados respecto al inicio del tratamiento para el dolor o discomfort abdominal, satisfacción con el hábito intestinal, dificultad al defecar y sensación de evacuación incompleta. Mejoría significativa en el grupo placebo cuando se comparan los resultados respecto al inicio del tratamiento para la sensación de evacuación incompleta

(Continúa en página siguiente)

Tabla III. Características de los estudios incluidos en la revisión (Continuación)

Criterios diagnósticos Número de pacientes		Probiótico y dosis			Duración del tratamiento		Resultados	
Referencia	Probiótico n (rango de edad o media de edad DE; sexo M/H)	Placebo n (rango de edad o media de edad DE; sexo M/H)	Probiótico y dosis	Duración del tratamiento	Resultados	Resultados	Resultados	
Kajander, 2008 (5)	Roma II n = 86 Abandonos: 15; GT: 5, GC: 10	Roma II n = 86 Abandonos: 15; GT: 5, GC: 10	<i>L. rhamnosus</i> GG (ATCC 53103, LGG), <i>L. rhamnosus</i> Lc705 (DSM 70611), <i>P. freudenreichii</i> ssp. <i>shermanii</i> <i>JS</i> (DSM 7067), <i>B.</i> <i>animalis</i> ssp. <i>lactis</i> Bb12 (DSM 15954) 1×10^7 ufc/ml 1,2 dl. diarios	Periodo de reclutamiento: 3 S Periodo de tratamiento: 5 meses Periodo de seguimiento: 3 S	Mejoría significativa en el grupo de los probióticos para la distensión y puntuación total (dolor + distensión + flatulencia + borborismos) Tendencia a la mejoría en el grupo de los probióticos para el dolor abdominal ($p = 0,052$), flatulencia ($p = 0,11$), y borborismos ($p = 0,086$). El CCV relacionado con la salud encontró una mejoría significativa a favor del grupo de los probióticos para los síntomas intestinales y una tendencia a la mejoría para la fatiga. Se encontró una estabilización de la microbiota en el grupo de los probióticos, pero no en el grupo placebo	Mejoría significativa en el grupo de los probióticos para la distensión y puntuación total (dolor + distensión + flatulencia + borborismos) Tendencia a la mejoría en el grupo de los probióticos para el dolor abdominal ($p = 0,052$), flatulencia ($p = 0,11$), y borborismos ($p = 0,086$). El CCV relacionado con la salud encontró una mejoría significativa a favor del grupo de los probióticos para los síntomas intestinales y una tendencia a la mejoría para la fatiga. Se encontró una estabilización de la microbiota en el grupo de los probióticos, pero no en el grupo placebo	Mejoría significativa en el grupo de los probióticos para la distensión y puntuación total (dolor + distensión + flatulencia + borborismos) Tendencia a la mejoría en el grupo de los probióticos para el dolor abdominal ($p = 0,052$), flatulencia ($p = 0,11$), y borborismos ($p = 0,086$). El CCV relacionado con la salud encontró una mejoría significativa a favor del grupo de los probióticos para los síntomas intestinales y una tendencia a la mejoría para la fatiga. Se encontró una estabilización de la microbiota en el grupo de los probióticos, pero no en el grupo placebo	
Guyonnet, 2007 (34)	Roma II n = 274 SII-E Abandonos: 7; GT: 5, GC: 2	Roma II n = 274 SII-E Abandonos: 7; GT: 5, GC: 2	<i>B. animalis</i> DN-173 010: $1,25 \times 10^{10}$ ufc/bote <i>S. thermophilus</i> y <i>L.</i> <i>bulgaricus</i> : $1,2 \times 10^9$ ufc/bote de edad: 23-65 añ; M/H: 93/39	Periodo de reclutamiento: 1-3 S Periodo de tratamiento: 6 S Periodo de seguimiento: 0	Aumento significativo en la frecuencia de las heces en un subgrupo de pacientes con menos de 3 deposiciones por semana. Mejoría significativa en el grupo de los probióticos y en el grupo placebo cuando se comparan los resultados respecto al inicio del tratamiento para la hinchazón y el dolor abdominal. Mejoría significativa en el grupo de los probióticos para el discomfort, actividades diarias, ansiedad, dieta, sueño, sobrellevar la enfermedad y puntuación total	Aumento significativo en la frecuencia de las heces en un subgrupo de pacientes con menos de 3 deposiciones por semana. Mejoría significativa en el grupo de los probióticos y en el grupo placebo cuando se comparan los resultados respecto al inicio del tratamiento para la hinchazón y el dolor abdominal. Mejoría significativa en el grupo de los probióticos para el discomfort, actividades diarias, ansiedad, dieta, sueño, sobrellevar la enfermedad y puntuación total	Aumento significativo en la frecuencia de las heces en un subgrupo de pacientes con menos de 3 deposiciones por semana. Mejoría significativa en el grupo de los probióticos y en el grupo placebo cuando se comparan los resultados respecto al inicio del tratamiento para la hinchazón y el dolor abdominal. Mejoría significativa en el grupo de los probióticos para el discomfort, actividades diarias, ansiedad, dieta, sueño, sobrellevar la enfermedad y puntuación total	
Whorwell, 2006 (35)	Roma II n = 325 Abandonos: 32; GT1: 7; GT2: 7; GT1: 6; GC: 12	Roma II n = 325 Abandonos: 32; GT1: 7; GT2: 7; GT1: 6; GC: 12	<i>B. infantis</i> 35624 GT1: 1×10^{10} células bacterianas vivas por cápsula GT2: 1×10^8 células bacterianas vivas por cápsula GT3: 1×10^6 células bacterianas vivas por cápsula	Periodo de reclutamiento: 2 S Periodo de tratamiento: 4 S Periodo de seguimiento: 2 S	Mejoría significativa en el grupo de los probióticos (GT2) para el dolor y discomfort abdominal, hinchazón y distensión, sensación de evacuación incompleta, dificultad al defecar, paso de gas, satisfacción con el hábito intestinal, valoración global de los síntomas del SII, puntuación compuesta (dolor/discomfort abdominal + hinchazón + satisfacción con el hábito intestinal) y la valoración global individual del alivio de los síntomas del SII. Tendencia a la mejoría para el grupo de los probióticos (GT2) para la urgencia en los movimientos intestinales ($p = 0,09$). Ningún efecto en la frecuencia de las heces (GT2) para el percentil 50, pero diferencias significativas en	Mejoría significativa en el grupo de los probióticos (GT2) para el dolor y discomfort abdominal, hinchazón y distensión, sensación de evacuación incompleta, dificultad al defecar, paso de gas, satisfacción con el hábito intestinal, valoración global de los síntomas del SII, puntuación compuesta (dolor/discomfort abdominal + hinchazón + satisfacción con el hábito intestinal) y la valoración global individual del alivio de los síntomas del SII. Tendencia a la mejoría para el grupo de los probióticos (GT2) para la urgencia en los movimientos intestinales ($p = 0,09$). Ningún efecto en la frecuencia de las heces (GT2) para el percentil 50, pero diferencias significativas en	Mejoría significativa en el grupo de los probióticos (GT2) para el dolor y discomfort abdominal, hinchazón y distensión, sensación de evacuación incompleta, dificultad al defecar, paso de gas, satisfacción con el hábito intestinal, valoración global de los síntomas del SII, puntuación compuesta (dolor/discomfort abdominal + hinchazón + satisfacción con el hábito intestinal) y la valoración global individual del alivio de los síntomas del SII. Tendencia a la mejoría para el grupo de los probióticos (GT2) para la urgencia en los movimientos intestinales ($p = 0,09$). Ningún efecto en la frecuencia de las heces (GT2) para el percentil 50, pero diferencias significativas en	

(Continúa en página siguiente)

Tabla III. Características de los estudios incluidos en la revisión (Continuación)

Criterios diagnósticos Número de pacientes					
Referencia	Probiótico n (rango de edad o media de edad DE; sexo M/H)	Placebo n (rango de edad o media de edad DE; sexo M/H)	Probiótico y dosis	Duración del tratamiento	Resultados
					el GT2 versus GC en los percentiles bajo 15 y por encima de 81, produciéndose una normalización de los hábitos intestinales. Mejoría significativa en el grupo de los probióticos (GT3) para la consistencia de las heces (forma más blanda)
Kim, 2005 (36)	Roma II n = 48 GT: 24 (media de edad: 40 DE 3 añ; rango de edad: 22-73 añ; M/H: 21/3)	GC: 24 (media de edad: 46 DE 3 añ; rango de edad: 21-75 añ; M/H: 24/0)	VSL#3: <i>B. longum</i> , <i>B. infantis</i> , <i>B. breve</i> , <i>L. acidophilus</i> , <i>L. casei</i> , <i>L. delbrueckii</i> ssp. <i>Bulgaricus</i> , <i>L. plantarum</i> , <i>S. salivarius</i> ssp. <i>thermophilus</i> 450 billones de bacterias liofilizadas	Periodo de reclutamiento: 0 Periodo de tratamiento: - 17 sujetos: 8 S - 31 sujetos: 4 S Periodo de seguimiento: 0	Mejoría significativa en el grupo de los probióticos para la sensación de flatulencia. El tránsito colónico se retrasó significativamente en el grupo de los probióticos versus el grupo placebo. Tendencia a la mejoría en el grupo de los probióticos para la hinchazón abdominal ($p = 0,11$)
Kajander, 2005 (37)	Roma I y 68% Roma II n = 103 Abandonos: 17; GT: 8; GC: 9 GT: 52 (media de edad: 46 añ; rango de edad: 23-65 añ; M/H: 39/13; D: 26 (50%), E: 11 (21%), A: 15 (29%))	GC: 51 (media de edad: 45 añ; rango de edad: 21-65 añ; M/H: 40/11; D: 23 (45%), E: 13 (25%), A: 15 (29%))	<i>L. rhamnosus</i> GG, <i>L. rhamnosus</i> LC705, <i>B. breve</i> Bb99, <i>P. freudenreichii</i> ssp. <i>Shermanii</i> JS 8-9 x 10 ⁹ ufc/día	Periodo de reclutamiento: 1 S Periodo de tratamiento: 6 meses Periodo de seguimiento: 0	Mejoría significativa en el grupo de los probióticos para borborrigmos, puntuación global (dolor + distensión + flatulencia + borborrigmos), urgencia y la sensación de evacuación incompleta. Tendencia a la mejoría en el grupo de los probióticos para el dolor abdominal ($p = 0,110$) y distensión ($p = 0,083$). Tendencia a la mejoría en el grupo de los probióticos para la frecuencia de las heces ($p = 0,102$) y en el subgrupo con SII-A ($p = 0,076$). Tendencia a la mejoría en la consistencia de las heces para el subgrupo de pacientes con SII-E ($p = 0,067$)
Niv, 2005 (38)	Roma II n = 54 Abandonos: 15; GT: 6; GC: 9 GT: 27 (media de edad: 45,7 DE 14,2 añ; M/H: 20/7)	GC: 27 (media de edad: 45,6 DE 16,1 añ; M/H: 16/11)	<i>L. reuteri</i> ATCC 55730 5 x 10 ⁷ ufc Primeros 7 días: 4 pastillas/día Después: 2 pastillas/día	Periodo de reclutamiento: 1-2 S Periodo de tratamiento: 6 meses Periodo de seguimiento: 0	Tendencia a la mejoría en el grupo de los probióticos para el estreñimiento ($p = 0,0714$).

(Continúa en página siguiente)

Tabla III. Características de los estudios incluidos en la revisión (Continuación)

Referencia	Criterios diagnósticos Número de pacientes		Probiótico y dosis	Duración del tratamiento	Resultados
	Probiótico n (rango de edad o media de edad DE; sexo MIH)	Placebo n (rango de edad o media de edad DE; sexo MIH)			
O'Mahony, 2005 (4)	Roma II n = 75 Abandonos durante el periodo de tratamiento: 3 Abandonos durante el periodo de lavado: 5 Media de edad: 44,3 añ; rango de edad: 18-73 añ; MIH: 64%/36%; D: 28%, E: 26%, A: 45%		GT1: <i>L. salivarius</i> <i>spp. salivarius</i> UCC4331 GT2: <i>B. infantis</i> 35624 1 x 10 ¹⁰ de células bacterianas vivas en una bebida de leche malteada	Periodo de reclutamiento: 4 S Periodo de tratamiento: 8 S Periodo de seguimiento: 4 S	<i>Lactobacillus salivarius</i> Mejoría significativa en el grupo de los probióticos para el dolor o discomfort abdominal en las semanas 2 y 7 de tratamiento y para la puntuación compuesta en la semana 2 de tratamiento. <i>Bifidobacterium infantis</i> Mejoría significativa en el grupo de los probióticos para el dolor o discomfort abdominal en las semanas 1, 2, 4, 5 y 7 de tratamiento, y para la semana 1 del periodo de seguimiento, para la hinchazón o distensión para las semanas 2, 5 y 6 de tratamiento, para la dificultad en los movimientos intestinales o urgencia para las semanas 2, 3, 5 y 6 de tratamiento y para la semana 1 del periodo de seguimiento y para la puntuación compuesta durante cada semana del periodo de tratamiento y para las semanas 1 y 4 del periodo de seguimiento. Puntuación menor (ns) en el CCV-SII en el grupo de los probióticos y mejoría significativa en la preocupación por la salud. <i>L. salivarius</i> versus <i>B. infantis</i> Mejoría significativa en el grupo de <i>B. infantis</i> para la puntuación compuesta durante las semanas 2, 4, 6 y 8 de tratamiento y para la semana 3 del periodo de seguimiento en al menos una de las escalas (escala de Likert o escala visual analógica). NIVELES SANGUÍNEOS DE CITOQUINAS Los niveles de citoquinas retornaron a niveles similares a aquellos observados en un grupo de voluntarios sanos en aquellos pacientes tratados con <i>B. infantis</i> , pero no con <i>L. salivarius</i> ni en el grupo placebo

(Continúa en página siguiente)

Tabla III. Características de los estudios incluidos en la revisión (Continuación)

Referencia	Criterios diagnósticos Número de pacientes		Probiótico y dosis	Duración del tratamiento	Resultados
	Probiótico n (rango de edad o media de edad DE; sexo M/H)	Placebo n (rango de edad o media de edad DE; sexo M/H)			
Kim, 2003 (39)	Roma II n = 60 SII-D Abandonos: 1; GT: 0; GC: 1 GT: 12 (media de edad: 48 DE 5,7 añ; rango de edad: 19-70 añ; M/H: 10/2)	GC: 13 (media de edad: 38 DE 3,4 añ; rango de edad: 19-59 añ; M/H: 8/5)	VSL#3: <i>B. longum</i> , <i>B. infantis</i> , <i>B. breve</i> , <i>L. acidophilus</i> , <i>L. casei</i> , <i>L. delbrueckii</i> ssp. <i>Bulgaricus</i> , <i>L. plantarum</i> , <i>S. salivarius</i> ssp. <i>thermophilus</i> 450 billones de bacterias liofilizadas al día en polvo que se mezcla en yogurt o en agua (ingerida en dos veces)	Periodo de reclutamiento: 2 S Periodo de tratamiento: 8 S Periodo de seguimiento: 0	Tendencia a la mejoría en el grupo de los probióticos para la hinchazón (p = 0,09). Mejoría significativa en el grupo de los probióticos cuando se comparan los resultados respecto al inicio del tratamiento para la hinchazón
Nobaek, 2000 (6)	Roma I n = 60 Abandonos: 8; GT: 5; GC: 3 GT: 25 (media de edad: 51 añ; rango de edad: 24-78 añ; M/H: 16/9)	GC: 27 (media de edad: 46 añ; rango de edad: 21-66 añ; M/H: 20/7)	<i>L. plantarum</i> DSM 9843 (299v) y 0,009 g/ml harina de avena 400 ml/día de una bebida de escaramujo 5 x 10 ⁷ ufc/ml	Periodo de reclutamiento: 2 S Periodo de tratamiento: 4 S Periodo de seguimiento: 12 meses	Mejoría significativa en el grupo de los probióticos para el número de días con producción abundante de gas y flatulencia. Tendencia a la mejoría en el grupo de los probióticos para la función global gastrointestinal (p = 0,06) y la función al defecar (p = 0,06). Mejoría significativa en el grupo de los probióticos cuando se comparan los resultados respecto al inicio del tratamiento para el número de días con producción abundante de gas, función gastrointestinal global, función al defecar, dolor, flatulencia, número de días con heces más bien sueltas o muy sueltas y número de días con heces normales

Tabla IV. Meta-análisis de la eficacia de las especies de probióticos para el tratamiento de los pacientes con SII. Los resultados se refieren a la presencia de cualquier especie de probiótico para el tratamiento de cada síntoma del SII

Resultado	n	N.º de pacientes	DME (IC 95%)	Heterogeneidad I ² (Q,gl;p)
DOLOR				
<i>B. Animalis</i> (25,29,34)	3	393	-0,05 (-0,24;0,15)	0,0 (0,1;2;0,943)
<i>B. Breve</i> (36,37,39)	3	154	-0,34 (-0,66;-0,02)	0,0 (0,1;2;0,943)
<i>B. Infantis</i> - <i>L. Casei</i> - <i>L. Plantarum</i> (36,39)	2	73	-0,31 (-0,77;0,15)	0,0 (0,1;1;0,763)
<i>B. Longum</i> (31,32,34,39)	4	202	-0,48 (-0,91;-0,06)	49,5 (5,9;3;0,115)
<i>L. Acidophilus</i> (25,29,31,32,36,39)	6	328	-0,31 (-0,61;-0,01)	42,3 (8,7;5;0,123)
<i>L. Bulgaricus</i> (25,31,34,36,39)	5	443	-0,31 (-0,67;0,05)	59,4 (9,6;4;0,043)
<i>S. Boulardii</i> (19,20)	2	137	0,18 (-0,16;0,51)	0,0 (0,2;1;0,652)
<i>S. Salivarius ssp. Thermophilus</i> (25,31,32,34,36,39)	6	543	-0,28 (-0,56;0,00)	50,5 (10,1;5;0,072)
DISTENSIÓN				
<i>B. Animalis</i> (25,29,34)	3	393	0,00 (-0,20;0,20)	0,0 (1,0;2;0,612)
<i>B. Breve</i> (36,37,39)	3	154	-0,45 (-0,77;-0,13)	0,0 (0,3;2;0,858)
<i>B. Infantis</i> - <i>L. Casei</i> - <i>L. Plantarum</i> (36,39)	2	73	-0,53 (-1,00;-0,06)	0,0 (0,1;1;0,749)
<i>B. Longum</i> (31,36,39)	3	102	-0,19 (-0,90;0,53)	67,6 (6,2;2;0,046)
<i>L. Acidophilus</i> (25,29,31,36,39)	5	228	-0,17 (-0,51;0,18)	38,2 (6,5;4;0,167)
<i>S. Boulardii</i> (19,20)	2	137	-0,06 (-0,67;0,55)	69,1 (3,2;1;0,072)
<i>L. Bulgaricus</i> - <i>S. Salivarius ssp. Thermophilus</i> (25,31,32,34,39)	5	443	-0,08 (-0,39;0,24)	49,7 (2,0;1;0,159)
FRECUENCIA DE LAS HECES				
<i>B. Breve</i> (36,37,39)	3	154	0,13 (-0,49;0,74)	47,2 (7,6;4;0,108)
<i>B. Infantis</i> - <i>B. Longum</i> - <i>L. Acidophilus</i> - <i>L. Bulgaricus</i> - <i>L. Casei</i> - <i>L. Plantarum</i> - <i>S. Salivarius ssp. Thermophilus</i> (36,39)	2	73	-0,27 (-0,73;0,19)	0,0 (0,0;1;0,966)
CONSISTENCIA DE LAS HECES				
<i>B. Breve</i> - <i>B. Infantis</i> - <i>B. Longum</i> - <i>L. Acidophilus</i> - <i>L. Bulgaricus</i> - <i>L. Casei</i> - <i>L. Plantarum</i> - <i>S. Salivarius ssp. Thermophilus</i> (36,39)	2	73	-0,04 (-0,50; 0,42)	0,0 (1,0;1;0,326)
FLATULENCIA				
<i>B. Breve</i> (36,37,39)	3	154	-0,42 (-0,75;-0,10)	0,0 (1,9;2;0,389)
<i>B. Infantis</i> - <i>L. Casei</i> - <i>L. Plantarum</i> (36,39)	2	73	-0,60 (-1,07;-0,13)	0,0 (0,9;1;0,332)
<i>B. Longum</i> - <i>L. Acidophilus</i> - <i>L. Bulgaricus</i> - <i>S. Salivarius ssp. Thermophilus</i> (31,36,39)	3	102	-0,61 (-1,01;-0,21)	0,0 (1,0;2;0,621)
DIFICULTAD AL DEFECAR				
<i>B. Breve</i> - <i>B. Infantis</i> - <i>B. Longum</i> - <i>L. Acidophilus</i> - <i>L. Bulgaricus</i> - <i>L. Casei</i> - <i>L. Plantarum</i> - <i>S. Salivarius ssp. Thermophilus</i> (36,39)	2	73	0,45 (-0,16;1,06)	36,7 (1,6;1;0,209)
URGENCIA				
<i>B. Breve</i> - <i>B. Infantis</i> - <i>B. Longum</i> - <i>L. Acidophilus</i> - <i>L. Bulgaricus</i> - <i>L. Casei</i> - <i>L. Plantarum</i> - <i>S. Salivarius ssp. Thermophilus</i> (36,39)	2	73	-0,29 (-0,75;0,17)	0,0 (0,0;1;0,986)

DME: diferencia de medias estandarizada; gl: grados de libertad; IC: intervalo de confianza; I²: estadístico de heterogeneidad; p: valor-p; Q: test Q de Cochran. Los valores en cursiva muestran significación estadística.

Tanto el GT como el GC mejoraron durante la intervención en 5 estudios que proporcionaban datos en los que se analizaba la mejoría del dolor de forma individual para cada uno de los grupos antes y después del estudio (6,24,25,29,34), con la excepción de 1 estudio donde mejoró el GT, pero no el GC (24).

Los probióticos mejoraron de forma significativa el dolor en 6 estudios (4,21,28,30,33,35), 2 de los cuales proporcionaban datos en los que se analizaba la mejoría del dolor de forma individual para cada uno de los grupos antes y después del estudio. Estos 2 estudios mostraron una mejoría en el GT (21,33) y 1 de ellos mostró una mejoría en el GC (21). Whorwell y cols. (35) encontraron una reducción significativa del dolor en un subgrupo de pacientes con estreñimiento (SII-E) en comparación con el GC.

Dos estudios únicamente proporcionaron datos de la mejoría de cada uno de los grupos antes y después del periodo del estudio (27,31). Ambos mostraron una mejoría en el GT y uno mostró una mejoría significativa en el GC (27).

Hinchazón o distensión abdominal

Dieciocho estudios evaluaron los efectos de los probióticos en la distensión (4,5,19-25,27,29-31,34-37,39). El meta-análisis mostró que los probióticos mejoraban la puntuación de la distensión si contenían las especies *B. breve*, *B. infantis*, *L. casei* o *L. plantarum* (36,37,39). Las especies *B. animalis*, *B. longum*, *L. acidophilus*, *S. boulardii*, *L. bulgaricus* o *S. salivarius* ssp. *thermophilus* no mejoraron la distensión de forma significativa (19,20,25,29,31,34,36,39).

La distensión no mejoró de forma significativa en 13 estudios (4,19,20,22-25,29,30,34,36,37,39), sin embargo 5 estudios mostraron una tendencia a la mejoría (23,30,36,37,39). De esos 13 estudios, 5 incluyeron datos analizando la mejoría de la distensión de forma individual en cada uno de los grupos antes y después del estudio (24,25,29,34,39). Tanto el GT como el GC mejoraron durante la intervención en estos estudios, con la excepción de 2 estudios donde el GT mejoró y no el GC (24,39).

Los probióticos mejoraron de forma significativa la distensión en 3 estudios (5,21,35). Whorwell y cols. (35) encontraron una tendencia a disminuir la distensión en el subgrupo de pacientes con diarrea (SII-D) en comparación con el GC.

Dos estudios únicamente proporcionaron datos de la mejoría de cada uno de los grupos antes y después del periodo del estudio (27,31). Ambos mostraron una mejoría en el GT y en el GC.

Frecuencia de las heces

Dieciséis estudios evaluaron los efectos de los probióticos en la frecuencia de las heces (4,6,19-22,26,28,30,32-37,39). Los probióticos que contenían las especies *B. breve*, *B. infantis*, *B. longum*, *L. acidophilus*, *L. bulgaricus*, *L. casei*,

L. plantarum, o *S. salivarius* ssp. *thermophilus* (36,37,39) no mejoraron la frecuencia de las heces según el meta-análisis.

Únicamente 2 de los 16 estudios mostraron una disminución significativa en la frecuencia de las heces (22,26). Un estudio mostró una tendencia al aumento en la frecuencia de las heces, que también se encontró para el subgrupo de pacientes con SII alternante. Esta tendencia no se encontró en los subgrupos de pacientes con SII-D o SII-E (37). Drouault-Holowacz y cols. (32) encontraron un aumento significativo en la frecuencia de las heces en un subgrupo de pacientes con SII-E en las semanas 1, 2 y 3, pero no en la semana 4 de consumo del probiótico. Guyonnet y cols. (34) encontraron un aumento significativo en un subgrupo de pacientes con menos de 3 deposiciones por semana. Whorwell y cols. (35) encontraron una normalización en el hábito intestinal en los pacientes que se encontraban en los percentiles por debajo de 15 y por encima de 81 en la frecuencia de las heces.

Consistencia de las heces

Dieciséis estudios evaluaron los efectos de los probióticos en la consistencia de las heces (4-6,19,20,22,26,28,30,32-37,39). Los probióticos que contenían las especies *B. breve*, *B. infantis*, *B. longum*, *L. acidophilus*, *L. bulgaricus*, *L. casei*, *L. plantarum* o *S. salivarius* ssp. *thermophilus* (36,39) no mejoraron de forma significativa la consistencia de las heces según el meta-análisis.

A pesar de que ningún estudio mostró una mejoría significativa en la consistencia de las heces, los estudios de Agrawal y cols. (30) y de Whorwell y cols. (35) en el grupo que se trató con 1×10^6 células bacterianas vivas, mostraron una tendencia a la mejoría en la consistencia de las heces. Nobaek y cols. (6) encontraron una disminución significativa en el número de días con heces más bien sueltas a muy sueltas. También encontraron un aumento significativo en el número de días con heces normales, pero no en el número de días con heces más bien duras a muy duras.

Flatulencia

Diez estudios evaluaron los efectos de los probióticos en la flatulencia (5,6,26,28,30-32,36,37,39). El meta-análisis mostró que todas las especies de probióticos estudiadas mejoraban de forma significativa la flatulencia: *B. breve*, *B. infantis*, *L. casei*, *L. plantarum*, *B. longum*, *L. acidophilus*, *L. bulgaricus* y *S. salivarius* ssp. *thermophilus* (31,36,37,39).

No se encontró una mejoría significativa en la flatulencia en 6 estudios (5,26,28,30,37,39), sin embargo 2 sí que mostraron una tendencia a la mejoría (5,30). Kajander y cols. (37) encontraron una mejoría significativa en la flatulencia en aquellos pacientes donde la puntuación de los síntomas había disminuido.

La flatulencia mejoró de forma significativa en 3 estudios (6,32,36). Se encontró una mejoría en la flatulencia en el

GT y en el GC comparando los datos de forma individual antes y después del periodo de estudio en 1 estudio (6). También se encontró una mejoría en la flatulencia en el GT, pero no en el GC comparando los datos de forma individual antes y después del periodo de estudio en otro estudio (31).

Dificultad al defecar

Siete estudios evaluaron los efectos de los probióticos en la dificultad al defecar (20,30,33,35-37,39). Los probióticos que contenían las especies *B. breve*, *B. infantis*, *B. longum*, *L. acidophilus*, *L. bulgaricus*, *L. casei*, *L. plantarum* o *S. salivarius ssp. thermophilus* (36,39) no mejoraron de forma significativa la dificultad al defecar según el meta-análisis.

La dificultad al defecar no se alivió en 5 estudios (20, 30,36,37,39), pero sí que se observó una tendencia a la mejoría en 1 de esos estudios (30).

Los probióticos mejoraron de forma significativa la dificultad al defecar en el GT y en un subgrupo de pacientes con SII-E en comparación con el GC en 1 estudio (35). Sinn y cols. (33) encontraron un descenso significativo en la dificultad al defecar cuando consideraban el porcentaje de reducción de la puntuación del síntoma, y encontraron una mejoría en el GT, y no en el GC, cuando compararon los datos antes y después del periodo de estudio para cada uno de los grupos de forma individual.

Sensación de evacuación incompleta

Siete estudios evaluaron los efectos de los probióticos en la sensación de evacuación incompleta (20,21,30,33, 35-37), 3 de los cuales no hallaron una mejoría significativa (20,21,36). Uno de esos estudios (20) mostró una mejoría en el GT, y no en el GC, cuando se compararon los datos antes y después del periodo de estudio para cada uno de los grupos de forma individual.

Los probióticos mejoraron de forma significativa la sensación de evacuación incompleta en 4 estudios (30,33,35, 37). Sinn y cols. (33) encontraron una mejoría significativa en la sensación de evacuación incompleta cuando consideraban el porcentaje de reducción de la puntuación del síntoma, y encontraron una mejoría en el GT y en el GC cuando compararon los datos antes y después del periodo de estudio para cada uno de los grupos de forma individual. Whorwell y cols. (35) encontraron una mejoría en el subgrupo de pacientes con SII-D en comparación con el GC.

Urgencia fecal

Nueve estudios evaluaron los efectos de los probióticos en la urgencia fecal (4,20,21,26,30,35-37,39). Los probióticos que contenían las especies *B. breve*, *B. infantis*, *B. longum*, *L. acidophilus*, *L. bulgaricus*, *L. casei*, *L. plantarum*

o *S. salivarius ssp. thermophilus* (36,39) no mejoraron de forma significativa la urgencia fecal según el meta-análisis.

La urgencia fecal no mejoró de forma significativa en 6 estudios (4,20,26,35,36,39). Uno de estos estudios (35) encontró una tendencia a la mejoría en la urgencia fecal, y otro (39) encontró una mejoría en el GT, y no en el GC, cuando se compararon los datos antes y después del periodo de estudio para cada uno de los grupos de forma individual.

Los probióticos mejoraron la urgencia fecal en 4 estudios (4,21,30,37). O'Mahony y cols. (4) encontraron esta mejoría en el grupo de pacientes tratado con *B. infantis* en las semanas 2,3,5 y 6 de tratamiento y en la semana 1 del periodo de lavado. Esta mejoría no se encontró en el grupo de pacientes tratado con *L. salivarius ssp. salivarius*. Whorwell y cols. (35) mostraron una tendencia a la disminución de la urgencia fecal en el subgrupo de pacientes con SII-D cuando se comparaban con el GC.

Calidad de vida

Doce estudios evaluaron los efectos de los probióticos en la CV (4,5,20,21,24-26,28,29,32,35,38), 7 de los cuales no encontraron una mejoría significativa (24-26,28,32,35, 38). Uno de esos estudios (24) encontró una mejoría en el GT, y no en el GC, cuando se compararon los datos antes y después del periodo de estudio para cada uno de los grupos de forma individual.

Los probióticos mejoraron de forma significativa la CV en 5 estudios (4,5,20,21,29). Choi y cols. (20) encontraron una mejoría significativa en el porcentaje de reducción de la puntuación de los síntomas y Williams y cols. (29) mostraron una mejoría en el GT y en el GC cuando se compararon los datos antes y después del periodo de estudio para cada uno de los grupos de forma individual. Kajander y cols. (5) encontraron una mejoría significativa en "síntomas intestinales", una tendencia a la mejoría en la "fatiga", y no encontraron efectos en los ítems "limitaciones en las actividades" o "función emocional". O'Mahony y cols. (4) encontraron puntuaciones menores de CV para los pacientes tratados con *L. salivarius ssp. salivarius* y con *B. infantis* para la mayoría de los dominios del cuestionario, pero únicamente hallaron diferencias estadísticamente significativas para el ítem "preocupación por la salud" en el grupo de pacientes tratados con *B. infantis* y una tendencia a la mejoría para el ítem "disforia" en el grupo de pacientes tratados con *L. salivarius ssp. salivarius*.

DISCUSIÓN

Esta revisión y meta-análisis proporciona evidencia adicional sobre el efecto beneficioso de los probióticos en el tratamiento del SII. Algunos autores han encontrado una microbiota alterada en los pacientes con SII (53-57). Las bacterias intestinales parecen jugar un papel importante en el desencadenamiento del SII, ya que un cambio en la

microbiota puede conducir a la activación del sistema inmune, lo que podría explicar la aparición de los síntomas y los efectos en el sistema nervioso central (58-64). La ingesta de probióticos podría preservar la microbiota (5), normalizar los niveles sanguíneos de citoquinas (4), mejorar el tiempo de tránsito intestinal (30), disminuir la permeabilidad del intestino delgado (31) y alterar el patrón de fermentación reduciendo el sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado (65) en estos pacientes, sin embargo, se necesitan realizar más estudios para confirmar estos resultados.

A pesar de los efectos positivos de los probióticos que se han encontrado en esta revisión y meta-análisis, muchos estudios no encontraron un efecto significativo en el tratamiento. Esto podría ser debido a las mejorías que se encuentran en el GT y en el GC cuando se comparan los datos respecto al estado basal, lo que concuerda con el efecto placebo y la fluctuación de los síntomas que se encuentran en estos pacientes (66-68).

Las diferencias en los resultados de estos estudios podrían también atribuirse a las características de la enfermedad. Los criterios Roma proporcionan una herramienta muy útil para diagnosticar a los pacientes con SII, pero la subjetividad a la hora de cuantificar los síntomas del SII es una limitación cuando se quiere estudiar la eficacia de una terapia (68-70). Además, estas diferencias podrían ser debidas a variaciones en el diseño del estudio, duración, población de pacientes con SII y a las dosis y especies de probióticos. Estos factores hacen difícil la comparación de los resultados en estos estudios.

A pesar de que otras revisiones y meta-análisis publicados han estudiado los efectos de los probióticos en los pacientes con SII (7-12, 71), nuestro estudio evaluó la eficacia de los probióticos en una amplia variedad de síntomas del SII. Esto nos permitió determinar si una especie de probiótico determinada es beneficiosa para tratar de forma individual los síntomas del SII. Únicamente tenemos constancia de otro meta-análisis que estudió los efectos de las especies individuales de probióticos en el tratamiento del SII. Los autores no encontraron ningún efecto en el alivio de los síntomas en los pacientes a los que se trató con *Lactobacilli*, pero sí que encontraron una mejoría significativa cuando los pacientes se trataron con mezclas de probióticos. Sugieren que las *Bifidobacteria* serían el ingrediente activo en las combinaciones de probióticos al encontrar una tendencia a una mejoría no significativa para el tratamiento de los síntomas del SII con *Bifidobacteria* (12).

Los resultados de este meta-análisis confirman los efectos positivos encontrados en otros meta-análisis para el tratamiento del dolor en pacientes con SII (7,10,12). Sin embargo, Hoveyda y cols. hallaron estos efectos positivos cuando consideraron los datos dicotómicos pero no los continuos (7), y McFarland y cols. únicamente consideraron datos dicotómicos en su análisis (10). Otras revisiones indican que los probióticos tienen un efecto positivo para tratar el dolor abdominal, sugiriendo que este efecto es específico de la especie (11,71).

Los distintos resultados encontrados en otros meta-análisis en relación a la eficacia de los probióticos para mejorar la distensión podrían explicarse por la presencia o ausencia

de diferentes especies de probióticos en la mezcla, como se muestra en este meta-análisis (7,12). Otras revisiones corroboran esta suposición (11,71).

Hemos encontrado que la presencia de cualquier especie de probióticos tiene un efecto positivo en la flatulencia. Otros meta-análisis han hallado un efecto positivo para todas las mezclas de probióticos en general (7,12). Sin embargo, Hoveyda y cols. (7) encontraron esta mejoría cuando consideraron los datos dicotómicos pero no los continuos.

Los efectos de los probióticos en la frecuencia o consistencia de las heces deberían estudiarse con precaución, ya que estos factores varían en los distintos pacientes con SII. Algunos estudios encontraron un efecto positivo en la frecuencia de las heces en pacientes con SII-D (24,26,35), mientras que otros no lo hallaron (37,39). De forma similar, se encontraron resultados positivos (32,34,35) o negativos (37) en pacientes con SII-E. No se encontró ningún efecto en la consistencia de las heces en los subgrupos de pacientes con SII-D y SII-E (6,26,34,37,39), con la excepción de Nobaek y cols. (6) (ver resultados) y una tendencia a la mejoría en los pacientes con SII-E (37). Se necesitan realizar más análisis sobre el patrón de las heces en estos pacientes.

Además de los factores previamente discutidos, los futuros estudios deberían incluir factores como focalizar el tratamiento de los probióticos en dependencia de la predominancia de síntomas gastrointestinales de cada paciente, obtener el perfil microbiológico de los pacientes (55) o considerar el perfil psicológico de los pacientes (72).

A pesar de que la ausencia de reacciones adversas es una ventaja en el tratamiento del SII, los clínicos deberían considerar el estado global del paciente antes de prescribirlos (13,60,72).

Un estudio publicado después de realizar el meta-análisis encontró que la mezcla de probióticos que contenía *L. acidophilus* (KCTC 11906BP), *L. plantarum* (KCTC 11867BP), *L. rhamnosus* (KCTC 11868BP), *B. breve* (KCTC 11858BP), *Bifidobacterium lactis* (KCTC 11903BP), *B. longum* (KCTC 11860BP) y *Streptococcus thermophilus* (KCTC 11870BP) no tenía un efecto significativo en el dolor o discomfort abdominal, distensión, frecuencia de las heces, urgencia o CV en pacientes con SII-D. Se encontró una mejoría significativa en la consistencia de las heces en el grupo tratado con probióticos (73).

Este estudio tiene varias limitaciones. Algunos de los meta-análisis incluyen un número reducido de ensayos clínicos aleatorios porque muchos estudios no proporcionaron los datos necesarios para realizar el meta-análisis. Además, no pudimos realizar el análisis para cada especie individual de probiótico o para cada mezcla de probióticos, ya que la mayoría de los estudios investigaban el efecto de una mezcla de probióticos. En lugar de ello, el meta-análisis se realizó según la presencia de una especie probiótica específica. Esto puede proporcionar una estimación de la influencia de cada especie en aliviar cada uno de los síntomas individuales del SII. Además, la inclusión de tantos síntomas en el análisis, puede proveer beneficios más específicos para un tratamiento individualizado de los pacientes. Otra for-

taleza del estudio es que el meta-análisis se realizó con datos continuos y no dicotómicos.

Estos resultados pueden permitir el desarrollo de mezclas individuales de probióticos para cada paciente en dependencia de sus síntomas predominantes en un futuro no tan lejano. Especialmente en subtipos del SII con predominancia de dolor o discomfórt abdominal y/o disminución de la CV, o cuando hay una predominancia de la distensión abdominal o urgencia fecal severa. Dudamos que una mezcla estándar de probióticos pueda mejorar cualquier perfil de síntomas de los pacientes con SII. Con lo que no sería posible una terapia estándar para el tratamiento de todos los pacientes con SII.

En conclusión, la evidencia sugiere que los probióticos son una opción efectiva para el tratamiento de los pacientes con SII y que los efectos de los probióticos en cada síntoma del SII son probablemente específicos de la especie. Las investigaciones futuras deberían focalizarse de forma más específica en las especies, combinaciones de probióticos, dosis, duración, subtipos de SII y síntomas individuales del SII, empleando para ello herramientas de medida estandarizadas. A pesar de que los probióticos son una terapia segura, los clínicos deberían considerar otras patologías concomitantes antes de prescribirlos a sus pacientes.

Nuestro Grupo de Investigación en Trastornos Funcionales Digestivos y Psicoinmunología, del Mapa de Investigación Biomédica de Aragón, en España, tras la exhaustiva revisión de las evidencias científicas sobre el SII realizada, está convencido de que la clave del IBS está en la inmunidad y en la microbiota intestinales. Es por ello que pensamos que el tratamiento del SII debe centrarse en ambos factores, influyendo en la disbiosis intestinal considerando los efectos de cada especie probiótica en la sintomatología de cada paciente de forma individual.

Finalmente, prevemos que pronto estará disponible un mejor diseño y combinación de probióticos para el tratamiento del SII y otras patologías relacionadas con la inmunidad intestinal y general.

BIBLIOGRAFÍA

- Enck P, Junne F, Klosterhalfen S, Zipfel S, Martens U. Therapy options in irritable bowel syndrome. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2010;22:1402-11.
- Ortiz Lucas M, Saz Peiró P, Sebastián Domingo JJ. Irritable bowel syndrome immune hypothesis. Part one: The role of lymphocytes and mast cells. *Rev Esp Enferm Dig* 2010;102:637-47.
- Ortiz Lucas M, Saz Peiró P, Sebastián Domingo JJ. Irritable bowel syndrome immune hypothesis. Part two: The role of cytokines. *Rev Esp Enferm Dig* 2010;102:711-7.
- O'Mahony L, McCarthy J, Kelly P, Hurley G, Luo F, Chen K, et al. Lactobacillus and bifidobacterium in irritable bowel syndrome: Symptom responses and relationship to cytokine profiles. *Gastroenterology* 2005;128:541-51.
- Kajander K, Myllyluoma E, Rajili-Stojanovi M, Kyrönpalo S, Rasmussen M, Järvenpää S, et al. Clinical trial: Multispecies probiotic supplementation alleviates the symptoms of irritable bowel syndrome and stabilizes intestinal microbiota. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;27:48-57.
- Nobaek S, Johansson ML, Molin G, Ahrné S, Jeppsson B. Alteration of intestinal microflora is associated with reduction in abdominal bloating and pain in patients with irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2000;95:1231-8.
- Hoveyda N, Heneghan C, Mahtani KR, Perera R, Roberts N, Glasziou P. A systematic review and meta-analysis: Probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome. *BMC Gastroenterol* 2009;9:15.
- Wilhelm SM, Brubaker CM, Varcak EA, Kale-Pradhan PB. Effectiveness of probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome. *Pharmacotherapy* 2008;28:496-505.
- Nikfar S, Rahimi R, Rahimi F, Derakhshani S, Abdollahi M. Efficacy of probiotics in irritable bowel syndrome: A meta-analysis of randomized, controlled trials. *Dis Colon Rectum* 2008;51:1775-80.
- McFarland LV, Dublin S. Meta-analysis of probiotics for the treatment of irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol* 2008;14:2650-61.
- Brenner DM, Moeller MJ, Chey WD, Schoenfeld PS. The utility of probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome: A systematic review. *Am J Gastroenterol* 2009;104:1033-49.
- Moayyedi P, Ford AC, Talley NJ, Cremonini F, Foxx-Orenstein A, Brandt L, et al. The efficacy of probiotics in the therapy of irritable bowel syndrome: a systematic review. *Gut* 2010;59:325-32.
- Rowland I, Capurso L, Collins K, Cummings J, Delzenne N, Goulet O, et al. Current level of consensus on probiotic science - report of an expert meeting-London, 23 November 2009. *Gut Microbes* 2010;1:436-9.
- Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds JM, Gavaghan DJ, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: Is blinding necessary? *Control Clin Trials* 1996;17:1-12.
- Higgins JP, Thompson SG. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Stat Med* 2002;21:1539-58.
- Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327:557-60.
- DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986;7:177-88.
- Harris RJ, Bradburn MJ, Deeks JJ, Harbord RM, Altman DG, Sterne JAC. Metan: Fixed- and random-effects meta-analysis. *Stata Journal* 2009;8:3-28.
- Kabir MA, Ishaque SM, Ali MS, Mahmuduzzaman M, Hasan M. Role of *Saccharomyces Boulardii* in diarrhea predominant irritable bowel syndrome. *Mymensingh Med J* 2011;20:397-401.
- Choi CH, Jo SY, Park HJ, Chang SK, Byeon JS, Myung SJ. A randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial of *saccharomyces boulardii* in irritable bowel syndrome: effect on quality of life. *J Clin Gastroenterol* 2011;45:679-83.
- Guglielmetti S, Mora D, Gschwendner M, Popp K. Randomised clinical trial: *Bifidobacterium bifidum* MIMBb75 significantly alleviates irritable bowel syndrome and improves quality of life - A double-blind, placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;33:1123-32.
- Hong YS, Hong KS, Park MH, Ahn YT, Lee JH, Huh CS, et al. Metabonomic understanding of probiotic effects in humans with irritable bowel syndrome. *J Clin Gastroenterol* 2011;45:415-25.
- Søndergaard B, Olsson J, Ohlson K, Svensson U, Bytzer P, Ekesbo R. Effects of probiotic fermented milk on symptoms and intestinal flora in patients with irritable bowel syndrome: a randomized, placebo-controlled trial. *Scand J Gastroenterol* 2011;46:663-72.
- Michail S, Henche H. Gut microbiota is not modified by randomized, double-blind, placebo-controlled trial of VSL#3 in diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Probiotics Antimicrob Proteins* 2011;3:1-7.
- Simrén M, Ohman L, Olsson J, Svensson U, Ohlson K, Posserud I, et al. Clinical trial: the effects of a fermented milk containing three probiotic bacteria in patients with irritable bowel syndrome - A randomized, double-blind, controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;31:218-27.
- Dolin BJ. Effects of a proprietary *Bacillus coagulans* preparation on symptoms of diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 2009;31:655-9.
- Hun L. *Bacillus coagulans* significantly improved abdominal pain and bloating in patients with IBS. *Postgrad Med* 2009;121:119-24.
- Kyoung SH, Hyoun WK, Jong PI, Geun EJ, Sang GK, Hyun CJ, et al. Effect of probiotics on symptoms in Korean adults with irritable bowel syndrome. *Gut Liver* 2009;3:101-7.
- Williams EA, Stimpson J, Wang D, Plummer S, Garaiova I, Barker ME, et al. Clinical trial: A multistrain probiotic preparation significantly reduces symptoms of irritable bowel syndrome in a double-blind placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;29:97-103.
- Agrawal A, Houghton LA, Morris J, Reilly B, Guyonnet D, Goupil Fevillerat N, et al. Clinical trial: The effects of a fermented milk product containing *Bifidobacterium lactis* DN-173 010 on abdominal distension and gastrointestinal transit in irritable bowel syndrome with constipation. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;29:104-14.

31. Zeng J, Li YQ, Zuo XL, Zhen YB, Yang J, Liu CH. Clinical trial: Effect of active lactic acid bacteria on mucosal barrier function in patients with diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;28:994-1002.
32. Drouault-Holowacz S, Bieuvelet S, Burckel A, Cazaubiel M, Dray X, Marteau P. A double blind randomized controlled trial of a probiotic combination in 100 patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterol Clin Biol* 2008;32:147-52.
33. Sinn DH, Song JH, Kim HJ, Lee JH, Son HJ, Chang DK, et al. Therapeutic effect of *Lactobacillus acidophilus*-SDC 2012, 2013 in patients with irritable bowel syndrome. *Dig Dis Sci* 2008;53:2714-8.
34. Guyonnet D, Chassany O, Ducrotte P, Picard C, Mouret M, Mercier CH, et al. Effect of a fermented milk containing *Bifidobacterium animalis* DN-173 010 on the health-related quality of life and symptoms in irritable bowel syndrome in adults in primary care: a multicentre, randomized, double-blind, controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26:475-86.
35. Whorwell PJ, Altringer L, Morel J, Bond Y, Charbonneau D, O'Mahony L, et al. Efficacy of an encapsulated probiotic *Bifidobacterium infantis* 35624 in women with irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1581-90.
36. Kim HJ, Vazquez Roque MI, Camilleri M, Stephens D, Burton DD, Baxter K, et al. A randomized controlled trial of a probiotic combination VSL# 3 and placebo in irritable bowel syndrome with bloating. *Neurogastroenterol Motil* 2005;17:687-96.
37. Kajander K, Hatakka K, Poussa T, Färkkilä M, Korpela R. A probiotic mixture alleviates symptoms in irritable bowel syndrome patients: A controlled 6-month intervention. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;22: 387-94.
38. Niv E, Naftali T, Hallak R, Vaisman N. The efficacy of *Lactobacillus reuteri* ATCC 55730 in the treatment of patients with irritable bowel syndrome - A double blind, placebo-controlled, randomized study. *Clin Nutr* 2005;24:925-31.
39. Kim HJ, Camilleri M, McKinzie S, Lempke MB, Burton DD, Thorforde GM, et al. 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.
40. Enck P, Zimmermann K, Menke G, Klosterhalfen S. Randomized controlled treatment trial of irritable bowel syndrome with a probiotic *E. coli* preparation (DSM17252) compared to placebo. *Z Gastroenterol* 2009;47:209-14.
41. Enck P, Zimmermann K, Menke G, Müller-Lissner S, Martens U, Klosterhalfen S. A mixture of *Escherichia coli* (DSM 17252) and *Enterococcus faecalis* (DSM 16440) for treatment of the irritable bowel syndrome - A randomized controlled trial with primary care physicians. *Neurogastroenterol Motil* 2008;20:1103-9.
42. Kajander K, Krogus-Kurikka L, Rintilä T, Karjalainen H, Palva A, Korpela R. Effects of multispecies probiotic supplementation on intestinal microbiota in irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26:463-73.
43. Moon JT, Kim HS, Park HJ. Effects of probiotics on the intestinal gas volume score and symptoms in patients with irritable bowel syndrome. A randomized double-blind placebo-controlled study. *Gastroenterology* 2007;132:A688.
44. Enck P, Menke G, Zimmermann K, Martens U, Klosterhalfen S. Effective probiotic therapy of the irritable bowel syndrome (IBS): A multicenter clinical trial with primary care physicians. *Gastroenterology* 2007;132:A79.
45. Holowacz S, Bieuvelet S, Burckel A, Cazaubiel M, Dray X, Marteau P. A randomized controlled trial of the probiotic combination Lactibiane® in irritable bowel syndrome, the Lactibiane® Study Group. *Gastroenterology* 2007;132:A371.
46. Simren M, Lindh A, Sammelsson L, Olsson J, Posserud I, Strid H, et al. Effect of yoghurt containing three probiotic bacteria in patients with irritable bowel syndrome (IBS) - A randomized, double-blind, controlled trial. *Gastroenterology* 2007;132:A210.
47. Kajander K, Korpela R. Clinical studies on alleviating the symptoms of irritable bowel syndrome. *Asia Pac J Clin Nutr* 2006;15: 576-80.
48. Simren M, Syrous A, Lindh A, Abrahamsson H. Effects of *Lactobacillus plantarum* 299v on symptoms and rectal sensitivity in patients with irritable bowel syndrome (IBS) - A randomized, double-blind controlled trial. *Gastroenterology* 2006;130:A600.
49. Saggioro A. Probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome (erratum in: *J Clin Gastroenterol* 2005;39:261). *J Clin Gastroenterol* 2004;38:S104-6.
50. Niedzielin K, Kordecki H, Birkenfeld B. A controlled, double-blind, randomized study on the efficacy of *Lactobacillus plantarum* 299V in patients with irritable bowel syndrome. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001;13:1143-7.
51. Gade J, Thorn P. Paragurth for patients with irritable bowel syndrome. A controlled trial investigation from general practice. *Scand J Prim Health Care* 1989;7:23-6.
52. Maupas JL, Champemont P, Delforge M. Treatment of irritable bowel syndrome. Double blind trial of *Saccharomyces boulardii*. *Medecine Chirurgie Digestives* 1983;12:77-9.
53. Carroll IM, Ringel-Kulka T, Siddle JP, Ringel Y. Alterations in composition and diversity of the intestinal microbiota in patients with diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil* 2012;24:521-30.
54. Chassard C, Dapigny M, Scott KP, Crouzet L, Del'homme C, Marquet P, et al. Functional dysbiosis within the gut microbiota of patients with constipated-irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;35:828-38.
55. Jeffery IB, O'Toole PW, Ohman L, Claesson MJ, Deane J, Quigley EM, et al. An irritable bowel syndrome subtype defined by species-specific alterations in faecal microbiota. *Gut* 2012;61:997-1006.
56. Kassinen A, Krogus-Kurikka L, Mäkituokko H, Tinttilä T, Paulin L, Corander J, et al. The fecal microbiota of irritable bowel syndrome patients differs significantly from that of healthy subjects. *Gastroenterology* 2007;133:24-33.
57. Malinen E, Rintilä T, Kajander K, Mätö J, Kassinen A, Krogus L, et al. Analysis of the fecal microbiota of irritable bowel syndrome patients and healthy controls with real time PCR. *Am J Gastroenterol* 2005;100:373-82.
58. Arebi N, Gurmany S, Bullas D, Hobson A, Stagg A, Kamm M. Review article: the psychoneuroimmunology of irritable bowel syndrome - An exploration of interactions between psychological, neurological and immunological observations. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 28:830-40.
59. Parkes GC, Brostoff J, Whelan K, Sanderson JD. Gastrointestinal microbiota in irritable bowel syndrome: their role in its pathogenesis and treatment. *Am J Gastroenterol* 2008;103:1557-67.
60. Marteau P, Shanahan F. Basic aspects and pharmacology of probiotics: an overview of pharmacokinetics, mechanisms of action and side-effects. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2003;17:725-40.
61. Barbara G, Stanghellini V, De Giorgio R, Cremon C, Cottrell GS, Santini D, et al. Activated mast cells in proximity to colonic nerves correlate with abdominal pain in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2004;126:693-702.
62. Dinan TG, Quigley EMM, Ahmed SMM, Scully P, O'Brien S, O'Mahony L. Hypothalamic-Pituitary-Gut axis dysregulation in irritable bowel syndrome: plasma cytokines as a potential biomarker? *Gastroenterology* 2006;130:304-11.
63. Kellow JE, Azpiroz F, Delvaux M, Gebhart GF, Mertz HR, Quigley EMM. Applied principles of neurogastroenterology: Physiology/motility sensation. *Gastroenterology* 2006;130:1412-20.
64. Shanahan F. Irritable bowel syndrome: shifting the focus toward the gut microbiota. *Gastroenterology* 2007;133:340-52.
65. Barrett JS, Canale KE, Geary RB, Irving PM, Gibson PR. Probiotic effects on intestinal fermentation patterns in patients with irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol* 2008;14:5020-4.
66. Pitz M, Cheang M, Bernstein CN. Defining the predictors of the placebo response in irritable bowel syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005;3:237-47.
67. Mearin F, Baró E, Roset M, Badía X, Zárate N, Pérez I. Clinical patterns over time in irritable bowel syndrome: symptom instability and severity variability. *Am J Gastroenterol* 2003;99:113-21.
68. Irvine EJ, Whitehead WE, Chey WD, Matsuoka K, Shaw M, Talley NJ, et al. Design of treatment trials for functional gastrointestinal disorders. *Gastroenterology* 2006;130:1538-51.
69. Longstreth GF, Thompson WG, Chey WD, Houghton LA, Mearin F, Spiller RC. Functional Bowel Disorders. *Gastroenterology* 2006; 130:1480-91.
70. Mearin F, Roset M, Badía X, Balboa A, Baró E, Ponce J. Splitting irritable bowel syndrome: from original Rome to Rome II criteria. *Am J Gastroenterol* 2003;99:122-30.
71. Clarke G, Cryan JF, Dinan TG, Quigley EM. Review article: probiotics for the treatment of irritable bowel syndrome - Focus on lactic acid bacteria. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;35:403-13.
72. Spiller R. Review article: probiotics and prebiotics in irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;28:385-96.
73. Ki Cha B, Mun Jung S, Hwan Choi C, Song ID, Woong Lee H, Joon Kim H, et al. The effect of a multispecies probiotic mixture on the symptoms and fecal microbiota in diarrhoea-dominant irritable bowel syndrome: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Gastroenterol* 2012;46:220-7.