



## Adultos

# Síndrome de Intestino Irritable; papel de la microbiota y probiótico-terapia

Rafael Tojo González<sup>1</sup>, Adolfo Suarez Gonzalez<sup>2</sup>, Patricia Rúas Madiedo<sup>3</sup>, Alejo Mancebo Mata<sup>1</sup>, María Pipa Muñiz<sup>1</sup>, Eva Barreiro Alonso<sup>1</sup>, Francisco Javier Roman Llorente<sup>1</sup>, María Carmen Moro Villar<sup>4</sup>, Marta María Arce González<sup>5</sup>, María Francisca Villegas Diaz<sup>5</sup>, Eugenia Mosquera Sierra<sup>5</sup> y Mónica Ruiz Ruiz<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Aparato Digestivo, Hospital de Cabueñes Gijón. <sup>2</sup>Aparato Digestivo, Hospital Universitario Central de Asturias. <sup>3</sup>Instituto de Productos Lácteos de Asturias-Consejo Superior de Investigaciones Científicas. <sup>4</sup>Diplomada Universitaria en Enfermería, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo. <sup>5</sup>Diplomada Universitaria en Enfermería, Hospital de Cabueñes Gijón. España.

## Resumen

El Síndrome de intestino irritable (SII) se define por síntomas de dolor abdominal, y alteración del hábito intestinal. Cuenta con diversos tratamientos disponibles, sin que hasta el momento haya destacado ninguna estrategia terapéutica en especial. La fisiopatología del SII permanece inexplicada, aunque diversas líneas de evidencia sugieren un papel de la microbiota intestinal. A pesar de que existe controversia, es probable que la microbiota contribuya a la generación de síntomas, al menos en algunos pacientes, a través de un proceso de fermentación alterado, de la modificación de la función de barrera intestinal, de la modulación inadecuada de la función sensorio-motora entérica y del eje cerebro-entérico.

La probiótico-terapia produce un modesto alivio sintomático en SII, aunque la evidencia actual no es suficiente para la recomendación general de uso. Los mejores resultados se obtienen, en niños, con *Lactobacillus rhamnosus* GG, que mejora discretamente el dolor abdominal, mientras que en adultos el beneficio parece mayor empleando especies de *Bifidobacterium*.

(Nutr Hosp 2015;31(Supl. 1):83-88)

DOI:10.3305/nh.2015.31.sup1.8713

Palabras clave: Síndrome del intestino irritable. Probioticoterapia. Microbiota digestiva.

## Introducción

Desde el momento en que la microbiota juega un papel en la homeostasis del huésped, especialmente en la salud digestiva, diversas patologías se asocian a alteraciones, o desequilibrios, en su composición<sup>1</sup>.

## IRRITABLE BOWEL SYNDROME; GUT MICROBIOTA AND PROBIOTIC THERAPY

### Abstract

Irritable bowel syndrome (IBS) is characterized by symptoms of abdominal pain and altered bowel habits. This common disorder is managed by varying clinical styles as no dominant therapeutic strategy has emerged. The pathophysiology of IBS remains unknown, but several lines of evidence link this disorder with the gut microbiota. Although controversy exists, gut microbiota is likely contributing to symptoms of IBS, at least in some patients, through an altered fermentation process, an impaired intestinal barrier function, a harmful modulation of enteric sensorimotor function, a promotion of low-grade inflammation without tissue damage, and a harmful modulation of the brain-gut axis.

Probiotic therapy has a modest effect on IBS symptomatic relief, but the actual evidence is not strong enough to support a general recommendation of use. The best results are achieved, in children, with *Lactobacillus rhamnosus* GG, which moderately improves abdominal pain, while in adults the benefit appears to be greatest employing *Bifidobacterium* species.

(Nutr Hosp 2015;31(Supl. 1):83-88)

DOI:10.3305/nh.2015.31.sup1.8713

Key words: Irritable bowel syndrome. Probiotic therapy. Digestive microbiota.

Las alteraciones en la microbiota relacionadas con enfermedad ocurren por cambios en su composición (disbiosis), función, e interrelación con el huésped, con un papel fundamental de las alteraciones en la inmunidad innata y el eje cerebro-entérico<sup>2</sup>. No obstante, la mejor definición del papel fisiopatológico de la microbiota representa un reto de futuro. Para ello los mecanismos implicados en el papel patogénico en enfermedades digestivas han de ser explorados desde un punto de vista mecanístico, y no meramente descriptivo, en busca de la relevancia clínica, y de dianas terapéuticas<sup>3</sup>. El análisis funcional, mediante técnicas

Correspondencia: Rafael Tojo González.  
E-mail: rafael\_tojo@msn.com

de proteómica y metabolómica, aportará información sobre las funciones inmunológica y metabólica de la microbiota, y sus interrelaciones con el huésped, en forma de identidad, o firma, metabólica de la enfermedad estudiada<sup>4</sup>.

Los trastornos funcionales gastrointestinales se definen, y categorizan, en base a grupos de síntomas, crónicos o recurrentes, que pueden ser atribuidos al tracto digestivo. La microbiota intestinal puede tener un papel patogénico en dichos trastornos, especialmente en trastornos funcionales intestinales, lo que constituye un importante campo de investigación, existiendo una evidencia creciente que apoya este nuevo concepto microbiano<sup>5</sup>.

El Síndrome de intestino irritable (SII) se caracteriza por dolor o molestias abdominales, asociado a la defecación, o a alteración del hábito intestinal. Se subclasifica en SII con predominio de estreñimiento (SII-E), diarrea (SII-D), o mixto (SII-M), con un subtipo de SII inclasificable<sup>6</sup>. El SII con frecuencia se asocia a otros síntomas gastrointestinales, así como trastornos funcionales digestivos, y no digestivos<sup>7</sup>.

La prevalencia de SII en países industrializados ronda el 10 a 20% de la población general, más frecuente en mujeres, lo que hace al SII el trastorno gastrointestinal más extendido. Además, los individuos que padecen SII presentan unos índices de calidad de vida reducidos, y más comorbilidades que la población general<sup>8</sup>.

### **Papel de la microbiota en el síndrome de intestino irritable**

Muchos de los mecanismos fisiopatológicos de SII aún no están totalmente claros, sin embargo, existen diversos factores con implicación demostrada, en mayor o menor medida, en la generación de síntomas, como son los factores genéticos, la motilidad gastrointestinal alterada, hipersensibilidad visceral, alteraciones en el eje cerebro-enteral, inflamación de bajo grado, alteraciones psicosociales, y el papel de la microbiota<sup>9</sup>.

La microbiota puede estar implicada en la fisiopatología del SII a través de dos vías, los mecanismos metabólicos a nivel local, y la interacción inmunológica con el huésped, basándose en la presencia de cambios en la composición taxonómica y funcional de la microbiota, y la descripción de alteraciones en la intercomunicación microbiota-huésped<sup>3</sup>. La relevancia clínica de algunos de estos hallazgos es poco clara, siendo la cuestión clave si las alteraciones descritas se tratan de causa, o bien consecuencia, del trastorno digestivo, pues no existe una correlación entre las mismas y la evolución del cuadro clínico a lo largo del tiempo. Por último, está por determinar la importancia relativa de cada una de las vías fisiopatológicas que implican a la microbiota, en una mejor definición de su papel fisiopatológico en el SII<sup>10</sup>.

### **Papel fisiopatológico de la microbiota intestinal. Líneas de evidencia**

Hay estudios de diversa índole que aportan evidencia sobre el papel de la microbiota intestinal en el SII. Estudios sobre modelos experimentales muestran que alteraciones en la microbiota intestinal pueden conducir a cambios en la función sensorio-motora, con alteración en la motilidad e hipersensibilidad<sup>11</sup>. Diversos estudios observacionales también apoyan el concepto microbiano. Hay un subgrupo de SII, hasta el 20%, cuyo debut sigue a una infección entérica, ocurriendo hasta en el 10% de las gastroenteritis agudas. Una infección entérica resulta en una profunda alteración en la diversidad microbiana del huésped, con depleción de *Eubacterium*, *Bacteroides*, *Prevotella*, *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, y *Faecalibacterium prausnitzii*, y un cambio en el ratio anaerobios/aerobios<sup>12</sup>. El mecanismo exacto a través del que dicha alteración determina la persistencia de síntomas de SII tras el episodio infeccioso agudo no está totalmente claro, pero se ha descrito susceptibilidad genética, un descenso en la producción microbiana de ácidos grasos de cadena corta, y un aumento de las células enteroendocrinas a nivel de la mucosa<sup>13</sup>. El sobrecrecimiento bacteriano intestinal (SBI) está presente entre el 4%, y hasta en el 54%, de los casos de SII<sup>14</sup>. Sin embargo, las grandes diferencias entre estudios, carencias metodológicas, como la falta de estandarización, la pobre sensibilidad y especificidad del test de aliento, y el cuestionado valor de corte aplicado a cultivos de aspirado duodenal/yeyunal ( $>10^5$  UFC/ml), y la presencia de factores de confusión, como intervenciones dietéticas, uso de medicaciones concomitantes, y el hecho de que la mayoría de la microbiota no puede ser cultivada, hacen que la importancia del SBI en SII permanezca poco clara, cuestionando así la conveniencia de buscar SBI de forma sistemática<sup>15</sup>. Disminuyendo el punto de corte hasta ( $>10^3$  UFC/ml), la tasa de SBI en SII se describe entre el 30 y 40%, y más alta que en controles sanos. Este hallazgo apoya la hipótesis de que dicho mecanismo puede jugar un papel en SII, al menos en algunos pacientes<sup>16</sup>.

Recientes estudios microbiológicos, mediante técnicas moleculares, han demostrado alteraciones cuantitativas en grupos bacterianos específicos, aunque con resultados inconsistentes, y en ocasiones contradictorios. No hay un patrón de cambio uniforme, sino una variedad de grupos microbianos descritos, y algunos coincidentes con el grupo de controles sanos<sup>3</sup>. A pesar de lo anterior, en SII se describe, de forma consistente, una diversidad filogenética reducida<sup>17</sup>, inestabilidad temporal<sup>18</sup>, y diferencias en la microbiota asociada a mucosa respecto a controles sanos, con incremento en *Bacteroides* y Clostridia, y reducción en Bifidobacterias<sup>19</sup>.

Estudios de intervención apoyan el concepto microbiano de SII, al mostrar los efectos beneficiosos de tratamientos dirigidos a la microbiota intestinal, como

antibióticos específicos<sup>20</sup>, prebióticos<sup>21</sup>, probióticos<sup>22</sup>, e intervenciones dietéticas<sup>23</sup>.

## **Papel fisiopatológico de la microbiota intestinal. Mecanismos**

En el SII se describen diversas alteraciones en la composición taxonómica de la microbiota, en su composición funcional, y en las interacciones microbiota-huésped (Tabla I). Uno de los principales hallazgos es la alteración en el proceso de fermentación colónica. Los oligosacáridos, disacáridos, monosacáridos y polioles (FODMAPs) son carbohidratos de cadena corta, que incluyen fructosa, lactosa, polioles, fructanos, y galacto-oligosacáridos, de pobre absorción, que constituyen el sustrato para la fermentación por la microbiota colónica, generando ácidos grasos de cadena corta (AGCC), principalmente ácido acético, butírico, y propiónico. En modelos experimentales, los AGCC desencadenan contracciones motoras ileales y colónicas de gran amplitud, y promueven la hipersensibilidad visceral<sup>24</sup>. En el SII, las poblaciones bacterianas productoras de AGCC se encuentran aumentadas, al igual que los niveles fecales de AGCC, que además se correlacionan con síntomas de intensidad severa en sus niveles más altos<sup>25</sup>. La dieta pobre en FODMAPs reduce los síntomas atribuidos al tracto digestivo, proporcionando una nueva y prometedora estrategia terapéutica en SII<sup>23</sup>.

La microbiota intestinal es un componente esencial en la promoción, mantenimiento, y función de la barrera intestinal. Diferentes estudios muestran una función de barrera alterada en el SII, con el subsiguiente aumento de la permeabilidad intestinal, a través de diversos mecanismos. Sin embargo, aún no está totalmente definida la relación entre los cambios en la microbiota y la alteración de la función de barrera intestinal<sup>26</sup>.

La función sensorio-motora intestinal también se encuentra modulada, entre otros factores, por la microbiota, a través de dos mecanismos, el efecto directo de productos bacterianos<sup>10</sup>, y de forma indirecta, a través de la deficiente transformación de ácidos biliares primarios en secundarios, provocando un exceso de ácidos biliares primarios en colon, que estimulan la motilidad y secreción. En SII-D se observa un incremento de ácidos biliares primarios en heces, cuyos

niveles se correlacionan con su consistencia, asociado a un descenso del grupo *Clostridium leptum*, que contiene muchas de las bacterias que transforman ácidos grasos primarios en secundarios<sup>27</sup>.

Hay una creciente aceptación de la hipótesis que entiende el SII como una condición de inflamación de bajo grado sin daño tisular. La microbiota, y la comunicación bidireccional microbiota-huésped, influyen de forma importante en el sistema inmune mucoso. Diversas líneas de investigación apoyan esta hipótesis, aunque hay escasa evidencia del vínculo directo entre alteraciones en la microbiota y activación inmunológica intestinal con inflamación de bajo grado<sup>28</sup>. La comunicación bidireccional microbiota-huésped alterada puede aumentar la permeabilidad intestinal, y la exposición antigénica a nivel mucoso, determinando la presencia de inflamación de bajo grado, subclínica, pero suficiente para provocar disfunción sensorio-motora y generar síntomas<sup>2</sup>.

Los datos proporcionados por estudios en modelos experimentales, y en humanos, demuestran el efecto modulador de la microbiota sobre el eje cerebro-enteral, a nivel periférico y central. La microbiota puede afectar directamente el sistema nervioso enteral (SNE) a través de la liberación de productos de síntesis y metabolitos bacterianos, e indirectamente a través de la inducción a la liberación de mediadores inmunológicos del huésped con impacto en el SNE. Además, la microbiota puede actuar directamente a nivel central, a través de mecanismos inmunológicos, humorales, y neurales, incluso afectando la bioquímica cerebral y el comportamiento, en modelos experimentales<sup>29</sup>.

## **Probióticos en el síndrome de intestino irritable**

Existen diversas aproximaciones en el abordaje terapéutico del SII, sin que se defina a día de hoy una clara estrategia dominante<sup>8</sup>. El potencial terapéutico de los probióticos se ha explorado a través de diferentes ensayos clínicos –expuestos en las tablas II y III–, habiendo al menos algunos resultados positivos, que muestran mejoría en la sintomatología global, hinchazón, y flatulencia<sup>30</sup>. Toda una serie de meta-análisis y revisiones sistemáticas muestran que, tomados como grupo, los probióticos son efectivos en el control sintomático del SII, con una modesta reducción de síntomas<sup>22</sup>. Por otro lado, con la evidencia disponible actualmente, es difícil obtener conclusiones sistemáticas sobre probiótico-terapia en SII, debido al uso de diferentes cepas y especies, preparaciones (únicas o en combinación), dosificación, y diseño de los ensayos clínicos. Además, faltan datos acerca de la eficacia a largo plazo. Por tanto, la evidencia disponible no es lo bastante robusta para determinar la recomendación de empleo sistemático en SII, siendo necesarios más estudios. Sin embargo, dado que la eficacia de las diversas opciones terapéuticas es limitada, es razonable la realización de un intento terapéutico en aquellos pacientes interesados en este abordaje (Tabla IV)<sup>31, 32</sup>.

**Tabla I**  
*Papel fisiopatológico de la microbiota intestinal en el SII.  
Mecanismos*

Proceso de fermentación alterado
Deterioro en la función de barrera intestinal
Modulación de la función sensorio-motora enteral
Inflamación de bajo grado sin daño tisular
Modulación del eje cerebro-enteral

**Tabla II**  
*Ensayos clínicos con probióticos (cepa única) en SII*

<i>Probiótico</i>	<i>n</i>	<i>Duración</i>	<i>Resultado</i>
<i>Bifidobacterium animalis</i> DM173 010 <sup>33</sup>	274	6 sem.	Mejora las molestias, calidad de vida, hinchazón, frecuencia defecatoria en SII-E.
<i>Bifidobacterium bifidum</i> MIMBb75 <sup>34</sup>	122	4 sem.	Mejora síntomas y calidad de vida.
<i>Bifidobacterium infantis</i> 35624 <sup>35, 36</sup>	77	8 sem.	Mejora síntomas.
	362	4 sem.	Mejora síntomas (mujeres).
<i>Lactobacillus acidophilus</i> SDC 2012 <sup>37</sup>	40	4 sem.	Reduce dolor/molestias abdominales.
<i>Enterococcus faecium</i> <sup>38</sup>	54	4 sem.	Mejoría general.
<i>Lactobacillus plantarum</i> 299V <sup>39, 40</sup>	60	4 sem.	Disminuye dolor abdominal y flatulencia.
	20	4 sem.	Mejora dolor abdominal y frecuencia defecatoria.
<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG <sup>41-43</sup>	50	6 sem.	Mejora la distensión abdominal percibida (niños).
	104	4 sem.	Mejora el dolor abdominal (niños).
	141	12 sem.	Mejora el dolor abdominal (niños).

**Tabla III**  
*Ensayos clínicos con mezclas de probióticos en SII*

<i>Mezcla probióticos</i>	<i>n</i>	<i>Duración</i>	<i>Resultado</i>
<i>B. bifidum</i> BGN4, <i>B. lactis</i> AD011, <i>L. acidophilus</i> AD031, <i>L. casei</i> IBS041 <sup>44</sup> .	70	8 sem.	Reduce dolor abdominal y molestia defecatoria.
<i>L. plantarum</i> LP01, <i>B. breve</i> BR03, <i>L. acidophilus</i> LA02 <sup>45</sup> .	70	4 sem.	Reduce dolor abdominal y severidad de otros síntomas.
<i>L. rhamnosus</i> GG, <i>L. rhamnosus</i> LC705, <i>Propionibacterium freudenreichii</i> spp. <i>shermanii</i> JS, <i>B. animalis</i> spp. <i>lactis</i> Bb12 <sup>46, 47</sup> .	103	6 meses	Mejora el índice sintomático.
	86	5 meses	Mejora el índice sintomático.
VSL#3 ( <i>B. longum</i> , <i>B. infantis</i> , <i>B. breve</i> , <i>L. acidophilus</i> , <i>L. casei</i> , <i>L. bulgaricus</i> , <i>L. plantarum</i> , <i>Streptococcus thermophilus</i> ) <sup>48-50</sup> .	25	8 sem.	Reduce la hinchazón en SII-D.
	48	4 sem.	Reduce flatulencia y mejora tránsito colónico.
	59	6 sem.	Mejora síntomas y calidad de vida (niños).
<i>L. acidophilus</i> CUL60, <i>L. acidophilus</i> CUL21, <i>B. lactis</i> CUL34, <i>B. bifidum</i> CUL20 <sup>51</sup> .	52	8 sem.	Mejora el índice sintomático.

**Tabla IV**  
*Consideraciones prácticas relevantes en probiótico-terapia*

Los efectos adversos más frecuentes son transitorios, e incluyen hinchazón.

No hay un probiótico que sea útil para toda la patología digestiva.

Los beneficios desaparecen poco después de finalizar la administración.

Los beneficios sintomáticos probablemente serán modestos.

Cada cepa tiene propiedades beneficiosas para el huésped únicas.

Las indicaciones, cepas, y dosis empleadas en los ensayos clínicos deben ser tenidas en cuenta para guiar el tratamiento con probióticos.

La probiótico-terapia debe emplearse como suplemento, más que sustituto, de otros tratamientos.

Se debe evitar su empleo en pacientes críticos o con inmunodeficiencia severa.

A pesar de que no está clara la estrategia de tratamiento óptima, los mejores resultados se han obtenido, en niños, empleando la cepa *Lactobacillus rhamnosus GG*, con una mejoría moderada del dolor abdominal<sup>41-43</sup>, mientras que en adultos, en vista de la evidencia actual, el beneficio parece mayor con el género *Bifidobacterium* (Grado de evidencia 2C), más que *Lactobacillus*, ya sea en formulación única o en combinación de cepas<sup>52</sup>. Dentro de las bifidobacterias, la especie *Bifidobacterium infantis* es la más efectiva hasta la fecha, evaluada en dos ensayos clínicos bien diseñados<sup>35, 36</sup>. Hay una serie de consideraciones adicionales pendientes de ser evaluadas y definidas, como la mejor dosificación y duración de tratamiento, guiando la elección entre tratamiento continuo de mantenimiento, o a demanda, el coste-efectividad y los perfiles de seguridad. La investigación actual, y en un futuro próximo, se centra en encontrar la mejor cepa(s) de probiótico(s), sobre pacientes subtipados según los criterios Roma III, e incluso para síntomas individuales<sup>22</sup>. Además, el uso de probióticos modificados mediante ingeniería genética como sistema de liberación de otros agentes terapéuticos es un área de investigación activa y de horizontes prometedoros<sup>53</sup>.

## Referencias

1. Wu GD, Lewis JD. Analysis of the human gut microbiome and association with disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11:774-777.
2. Aziz A, Dore J, Emmanuel A, et al. Gut microbiota and gastrointestinal health: current concepts and future directions. *Neurogastroenterol Motil* 2013;25:4-15.
3. Simren M, Barbara G, Flint HJ, et al. Intestinal microbiota in functional bowel disorders: a Rome foundation report. *Gut* 2013;62:159-176.
4. Fraher MH, O'Toole PW, Quigley EM. Techniques used to characterize the intestinal microbiota: a guide for the clinician. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2012;9:312-322.
5. Pimentel M, Chang C. Inflammation and microflora. *Gastroenterol Clin North Am* 2011;40:69-85.
6. Longstreth GF, Thompson WG, Chey WD, et al. Functional Bowel Disorders. *Gastroenterology* 2006;130:1480-1491.
7. Sperber AD, Dekel R. Irritable bowel syndrome and co-morbid gastrointestinal and extra-gastrointestinal functional syndromes. *J Neurogastroenterol Motil* 2010;16:113-119.
8. Quigley EM, Abdel-Hamid H, Barbara G, et al. A global perspective on irritable bowel syndrome: a consensus statement of the World Gastroenterology Organisation Summit Task Force on irritable bowel syndrome. *J Clin Gastroenterol* 2012;46:356-366.
9. Ohman L, Simren M. Pathogenesis of IBS: role of inflammation, immunity, and neuroimmune interactions. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2010;7:163-173.
10. Ringel Y, Maharshak N. Intestinal microbiota and immune function in the pathogenesis of irritable bowel syndrome. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2013;305:529-541.
11. Bercik P, Wang L, Verdu EF, et al. Visceral hyperalgesia and intestinal dysmotility in a mouse model of postinfective gut dysfunction. *Gastroenterology* 2004;127:179-187.
12. Spiller R, Garsed K. Postinfectious irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2009;136:1979-1988.
13. Villani AC, Lemire M, Thabane M, et al. Genetic risk factors for post-infectious irritable bowel syndrome following a waterborne outbreak of gastroenteritis. *Gastroenterology* 2010;138:1502-1513.
14. Ford AC, Spiegel BM, Talley NJ, et al. Small intestinal bacterial overgrowth in irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7:1279-1286.
15. Spiegel BM. Questioning the bacterial overgrowth hypothesis of irritable bowel syndrome: an epidemiologic and evolutionary perspective. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9:461-469.
16. Pylaris M, Giamarellos-Bourboulis EJ, Koussoulas B, et al. Small bowel culture confirms the presence of small intestinal bacterial overgrowth in a subset of IBS subjects. *Gastroenterology* 2011;140(Suppl1):S152.
17. Carroll M, Ringel-Kulka T, Siddle JP, et al. Alterations in composition and diversity of the intestinal microbiota in patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil* 2012;24:521-530.
18. Maukonen J, Satokari R, Matto J, et al. Prevalence and temporal stability of selected clostridial groups in irritable bowel syndrome in relation to predominant faecal bacteria. *J Med Microbiol* 2006;55:625-633.
19. Parkes GC, Rayment NB, Hudspeth BN, et al. Distinct microbial populations exist in the mucosa-associated microbiota of subgroups of irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil* 2012;24:31-39.
20. Tack J. Antibiotic therapy for the irritable bowel syndrome. *N Engl J Med* 2011;364:81-82.
21. Roberfroid M, Gibson GR, Hoyle L, et al. Prebiotic effects: metabolic and health benefits. *Br J Nutr* 2010;104(Suppl2):S1-S63.
22. Korpela R, Nüttynen L. Probiotics and irritable bowel syndrome. *Microb Ecol Health Dis* 2012;23:18573-18579.
23. Halmos EP, Power VA, Shepherd SJ, et al. A diet low in FODMAPs reduces symptoms of irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2014;146:67-75.
24. Bourdu S, Dapoigny M, Chapuy E, et al. Rectal instillation of butyrate provides a novel clinically relevant model of non-inflammatory colonic hypersensitivity in rats. *Gastroenterology* 2005;128:1996-2008.
25. Tana C, umesaki Y, Imaoka A, et al. Altered profiles of intestinal microbiota and organic acids may be origin of symptoms in irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil* 2010;22:512-519.
26. Camilleri M, Madsen K, Spiller R, et al. Intestinal barrier function in health and gastrointestinal disease. *Neurogastroenterol Motil* 2012;24:503-512.
27. Duboc H, Rainteau D, Rajca S, et al. Increase in fecal primary bile acids and dysbiosis in patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil* 2012;24:513-520.
28. Kamada N, Chen GY, Inohara N, et al. Control of pathogens and pathobionts by the gut microbiota. *Nat Immunol* 2013;14:685-690.
29. Mayer EA, Savidge T, Shulman RJ. Brain-gut microbiome interactions and functional bowel disorders. *Gastroenterology* 2014;146:1500-1512.
30. Ford AC, Moayyedi P, Lacy BE, et al. American College of Gastroenterology Monograph on the Management of Irritable Bowel Syndrome and Chronic Idiopathic Constipation. *Am J Gastroenterol* 2014;109:S2-S26.
31. Ford AC, Quigley EM, Lacy BE, et al. Efficacy of prebiotics, probiotics, and synbiotics in irritable bowel syndrome and chronic idiopathic constipation: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2014;109:1547-1561.
32. Ciorba MA. A Gastroenterologist's guide to probiotics. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10:960-968.
33. Guyonnet D, Chassany O, Ducrotte P, 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;26:475-486.
34. Guglielmetti S, Mora D, Gschwendner M, et al. 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;33:1123-1132.
35. O'Mahony L, McCarthy J, Kelly P, et al. Lactobacillus and Bifidobacterium in irritable bowel syndrome: symptom responses and relationship to cytokine profiles. *Gastroenterology* 2005;128:541-551.
  36. Whorwell PJ, Altringer L, Morel J, et al. Efficacy of an encapsulated probiotic Bifidobacterium infantis 35624 in women with irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1581-1590.
  37. Sinn DH, Song JH, Kim HJ, et al. Therapeutic effect of Lactobacillus acidophilus-SDC 2012, 2013 in patients with irritable bowel syndrome. *Dig Dis Sci* 2008;53:2714-2718.
  38. Gade J, Thorn P. Paraghurt for patients with irritable bowel syndrome. A controlled clinical investigation from general practice. *Scand J Prim Health Care* 1989;7:23-26.
  39. Nobaek S, Johansson ML, Molin G, et al. Alteration of intestinal microflora is associated with reduction in abdominal bloating and pain in patients with irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2000;95:1231-1238.
  40. 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;13:1143-47.
  41. Bausserman M, Michail S. The use of Lactobacillus GG in irritable bowel syndrome in children: a double-blind randomized control trial. *J Pediatr* 2005;147:197-201.
  42. Gawronska A, Dziechciarz P, Horvath A. A randomized double-blind placebo-controlled trial of Lactobacillus GG for abdominal pain disorders in children. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25:177-184.
  43. Horvath A, Dziechciarz P, Szajewska H. Meta-analysis: *Lactobacillus rhamnosus* GG for abdominal pain-related functional gastrointestinal disorders in childhood. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;33:1302-1310.
  44. Hong KS, Kang HW, Im JP, et al. Effect of probiotics on symptoms in Korean adults with irritable bowel syndrome. *Gut Liver* 2009;3:101-107.
  45. Saggiaro A. Probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome. *J Clin Gastroenterol* 2004; 38:S104-106.
  46. Kajander K, Hatakka K, Poussa T, et al. A probiotic mixture alleviates symptoms in irritable bowel syndrome patients: a controlled 6-month intervention. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;22:387-394.
  47. Kajander K, Myllyluoma E, Rajilic-Stojanovic M, et al. Clinical trial: multispecies probiotic supplementation alleviates the symptoms of symptoms of irritable bowel syndrome and stabilizes intestinal microbiota. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;27:48-57.
  48. Kim HJ, Camilleri M, McKinzie S, 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.
  49. Kim HJ, Vazquez Roque MI, Camilleri M, et al. A randomized controlled trial of a probiotic combination VSL#3 and placebo in irritable bowel syndrome with bloating. *Neurogastroenterol Motil* 2005;17:687-696.
  50. Guandalini S, Magazzu G, Chiaro A, et al. VSL#3 improves symptoms in children with irritable bowel syndrome: a multicenter, randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010;51: 24-30.
  51. Williams EA, Stimpson J, Wang D, 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.
  52. Brandt LJ, Chey WD, Foxx-Orenstein AE, et al. American College of Gastroenterology Task Force on Irritable Bowel Syndrome. An evidence-based systematic review on the management of irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2009;104 (suppl 1):S1-S35.
  53. Steidler L, Neiryneck S. In situ delivery of therapeutic proteins by recombinant *Lactococcus lactis*. *J Microbiol* 2003;41: 63-72.