

# Utilidad del Suplemento de Probióticos (*Lactobacillus acidophilus* y *bulgaricus*) en el Tratamiento del Síndrome de Intestino Irritable

Javier Díaz Ferrer<sup>(1)</sup>, Víctor Parra<sup>(2)</sup>, Teófilo Bendaño<sup>(3)</sup>, Pedro Montes<sup>(4)</sup>, Paola Solorzano<sup>(5)</sup>

## RESUMEN

El Síndrome de Intestino Irritable (SII), es un trastorno funcional muy común y causa frecuente de consulta en gastroenterología, su fisiopatología es multifactorial y se caracteriza por dolor abdominal, distensión y alteración de los hábitos defecatorios, su terapia es básicamente sintomática (loperamida, antiespasmódicos, antidepresivos, etc). Recientemente se ha incorporado al tratamiento, el uso de probióticos que podrían mejorar su sintomatología. **POBLACIÓN Y MÉTODO:** Ensayo Clínico doble ciego aleatorizado simple, multicéntrico que incluyó pacientes con diagnóstico de SII basado en criterios de Roma III. A estos se les administró Bromuro de Pinaverio más placebo o Bromuro de Pinaverio más Probiótico. La intensidad de los síntomas y el efecto del tratamiento fue valorado de acuerdo a Score de Francis antes y al final del tratamiento. Los cálculos fueron hechos con el programa SPSS 12.0. IC 95%

**RESULTADO.** Se evaluaron 51 pacientes con promedio de edad de 43 años, mayoritariamente mestizos, 75% (38) casados y 55% (28) del sexo femenino, se encontraron diferencias significativas en 4 variables de comparación: Dolor abdominal, Severidad del dolor, Días de dolor, y el Score total al final del tratamiento.

**CONCLUSIONES** Los Probióticos utilizados como suplemento son efectivos en mejorar la sintomatología del SII

**PALABRAS CLAVE:** Síndrome de Intestino Irritable, síntomas, Probióticos, tratamiento

*Rev. Gastroenterol. Perú; 2012; 32-4: 387-393*

## ABSTRACT

**Background:** Irritable bowel syndrome (IBS) is a very common functional condition and a frequent cause of consultation in gastroenterology. With a multifactorial pathophysiology IBS is characterized by abdominal pain, distension and altered bowel habits. Loperamide, antispasmodics and antidepressants are symptomatic relievers of this disorder. Recently probiotics were incorporated to therapy, and could improve the symptomatology.

**Methods:** multicenter randomized placebo-controlled trial that included IBS patients, diagnosed with Rome III criteria. The patients were given pinaverium bromure and placebo or pinaverium bromure and probiotics for 3 weeks. The intensity of symptoms and the effect of therapy were evaluated with the Francis Score, before and after the treatment. Statistics were done with SPSS 12.0 (C.I 95%).

**Results:** 51 patients were evaluated, with an average age of 43 years old, mostly mestizo, 75% (38) married and 55% (28) female. There were statistical differences in four variables: abdominal pain, intensity of pain, days of pain and total score at the end of therapy.

**Conclusions:** Probiotics used as supplement are effective in improving symptomatology of IBS.

**Key words:** IBS, probiotics, symptoms, therapy.

1. Hospital Nacional Edgardo Rebagliati. EsSalud. Lima-Perú
2. Hospital Nacional Hipólito Unanue.
3. Hospital de Solidaridad. Villa el Salvador.
4. Hospital Nacional Daniel A. Carrión. Callao
5. Hospital Nacional Alberto Sabogal. EsSalud. Callao

## INTRODUCCIÓN

El síndrome del Intestino Irritable (SII) es un trastorno funcional muy común que afecta a millones de personas en el mundo, alterando de manera significativa su calidad de vida<sup>(1,3,6-8,13)</sup> por lo que constituye un motivo de consulta frecuente. La prevalencia del SII varía en la población general de 3-25%<sup>(3)</sup> y se estima que alrededor de 3% de las consultas de atención primaria y de 16% a 25% de las consultas gastroenterológicas son debidas a esta afección. La fisiopatología es multifactorial y tiene un curso benigno caracterizándose por la presencia de síntomas gastrointestinales recurrentes, como dolor y distensión abdominal junto con alteraciones en el hábito de deposiciones, en ausencia de trastornos metabólicos o estructurales que justifiquen los síntomas<sup>(2,5,27)</sup>, estas molestias pueden llevar incluso a cirugías innecesarias en estos pacientes<sup>(35)</sup>. Esta condición puede afectar a cualquier persona en cualquier momento, desde los jóvenes hasta los ancianos y es frecuente la superposición con otros síndromes como: fatiga crónica y dispepsia. Relegado por mucho tiempo como un disturbo psicosomático hoy sabemos la importancia del componente neurológico intestinal en su fisiopatología, sin embargo la etiología aún es pobremente entendida y los síntomas pueden estar relacionados con el estrés, la depresión, la ansiedad y otras manifestaciones psicológicas<sup>(8,13,27)</sup>. El tratamiento consiste en suplementos con fibras, laxantes o loperamida dependiendo de si hay constipación o diarrea, antiespasmódicos para reducir el dolor abdominal y antidepresivos o ansiolíticos para reducir el nivel de estrés<sup>(16)</sup>. Estas terapias convencionales no siempre tienen buenos resultados, dos tercios de los pacientes resultan ser refractarios al tratamiento por lo que se han buscado terapias complementarias donde se incluyen las dietas especiales, hipnoterapia, terapia de la conducta cognitiva o plantas medicinales como el Aloe vera, y si bien estas terapias alternativas tienen suficiente evidencia popular, todavía no han sido científicamente evaluadas de manera contundente<sup>(13,16,17)</sup>. Sin embargo los diversos mecanismos ahora conocidos, que están implicados en la fisiopatología del SII, como por ejemplo la asociación con sobrecrecimiento bacteriano abren las puertas a otro tipo de terapia complementaria como es el uso de pre y probióticos para mejorar la sintomatología de esta enfermedad<sup>(14-20)</sup>, son diversos los estudios realizados utilizando diversos tipos de probióticos, sin embargo las especies mejor estudiadas han sido *Los Lactobacilos* y *Las Bifidobacterias*<sup>(19,28)</sup>, con resultados diversos y aún no concluyentes. De otro lado, Los ensayos clínicos destinados a evaluar las intervenciones o los tratamientos óptimos del SII, se enfrentan a la dificultad de seleccionar criterios de valoración adecuados, porque no se han identificado marcadores biológicos para esta enfermedad y los pacientes suelen referir un amplio espectro de síntomas, de los que algunos son más prevalentes e intensos que otros<sup>(9,21,24)</sup>. Durante mucho tiempo se ha considerado que el diagnóstico del SII debía hacerse por exclusión pero actualmente se han realizado diversos esfuerzos para obtener un diagnóstico más directo, Iniciándose con los criterios de Manning y actualmente utilizando los Criterios de Roma. En este punto hay que remarcar que

los criterios diagnósticos clínicos del SII deben ser aplicables tanto para estudios epidemiológicos, como para la práctica clínica o la selección de pacientes para ensayos clínicos. Por estos motivos se creó el "Comité Internacional de Trastornos Funcionales Intestinales Roma III" con el fin de modificar los criterios diagnósticos, mejorarlos y hacerlos más prácticos y accesibles. De acuerdo a los criterios de Roma III el SII se diagnostica por la presencia de dolor o molestia abdominal recurrente que debe estar presente al menos tres días por mes en los últimos 3 meses y asociarse a dos o más de los siguientes Síntomas: 1. Mejora con la defecación; 2. El comienzo está asociado con un cambio en la frecuencia de las deposiciones; 3. El comienzo está asociado con un cambio en la consistencia de las deposiciones. En cuanto a los requerimientos de duración de las molestias hay que tener en cuenta que los criterios deben cumplirse durante los últimos tres meses y los síntomas haber comenzado un mínimo de seis meses antes del diagnóstico<sup>(9-12,24,27)</sup>. Desde la aparición de los Criterios de Roma, se han disminuido las dificultades para el diagnóstico y por tanto se homogenizado los criterios de ingreso de los pacientes con SII, a los ensayos clínicos, pero estas dificultades han persistido cuando se trata de valorar la intensidad de los síntomas, el sistema de valoración de síntomas validado por Francis y Col.<sup>(21)</sup>, se convierte así en un instrumento útil que nos permite cuantificar y catalogar la sintomatología de estos pacientes a fin de poder compararlos de acuerdo a la intervención terapéutica.

Los probióticos son definidos como preparación de células microbianas o componentes de células microbianas que pueden tener impacto benéfico en la salud humana, son microorganismos que forman parte de la microbiota intestinal e incapaces de causar daño. Son múltiples los probióticos usados en la actualidad en diferentes y diversas patologías gastrointestinales, tales como: prevención de diarreas por antibióticos, enfermedad inflamatoria intestinal, infección por *Helicobacter*, encefalopatía hepática, entre otras<sup>(22-26,40)</sup> y se ha visto que en particular los *Lactobacilos* y las *Bifidobacterias*, tendrían mejores resultados en la mejoría de síntomas del Síndrome de Intestino Irritable, particularmente del dolor abdominal, diarrea o estreñimiento, en el SII, se ha visto que los probióticos pueden modificar la fermentación colónica y estabilizar la microbiota del intestino así como tener un efecto inmunomodulador a nivel intestinal<sup>(14,23,30)</sup>. Muchos ensayos clínicos controlados utilizando probióticos han demostrado mejorar síntomas como la flatulencia y la distensión abdominal en el SII.<sup>(15,18,26,33)</sup> y son por estas razones que nos planteamos como objetivo, establecer si el suplemento de probióticos (*Lactobacillus acidophilus* y *bulgaricus*) a la terapia convencional con antiespasmódicos (Bromuro de Pinaverio), podría mejorar la sintomatología de los pacientes con SII independiente de su tipo.

## METODOLOGÍA

### Tipo de Estudio

Experimental, Prospectivo, longitudinal, comparativo y Multicéntrico

## Diseño de Investigación

Ensayo Clínico doble ciego aleatorizado simple

## Muestra de estudio

Fueron Incluidos Los Pacientes atendidos en consultorio de Gastroenterología, de los Hospitales de Solidaridad de, Ate, Villa El Salvador, Chorrillos, Hospital EsSalud Alberto sabogal, Hospital Edgardo Rebagliati, Hospital Daniel A. Carrion del Callao y Clinica Maison de Sante, sede Chorrillos, con diagnóstico de SII, basado en los criterios Roma III. Que autorizaron su ingreso al estudio a través de su consentimiento informado. Se Incluyeron 51 pacientes divididos en 2 grupos:

Grupo A (Control): Recibió la Terapia Convencional ( bromuro de pinaverio 100mg 2v/d x 21d)+ placebo, especialmente formulado para nuestro estudio, con las mismas características externas del Probiótico.

Grupo B : Recibió Terapia convencional + PROBIÓTICO (**VACUNA GEL NB PROBIOTICA. (*Lactobacillus acidophilus y bulgaricus*  $\geq 10^7$  UFC/100ml )** 10 cc 2v x día x 21 d. Fueron excluidos aquellos pacientes que recibieron antibiòticoterapia hasta 2 semanas antes del inicio del estudio.

La sintomatología fue consignada según escala previamente validada en estudio piloto de frecuencia e intensidad de síntomas según score de Francis( sin considerar ítems de calidad de vida)al inicio y al final del tratamiento.

## Análisis Estadístico:

Las variables continuas fueron expresadas como promedio aritmético y las variables categóricas fueron expresadas como frecuencias y porcentajes. Las variables de estudio fueron comparadas entre ambos grupos, aplicándose chi cuadrado para las variables nominales, y la T de student para las variables cuantitativas con distribución normal y para el análisis de variables ordinales y cuantitativas sin distribución normal, las pruebas no paramétricas: U de Mann Whitney y Kruskal-Wallis. Los cálculos fueron hechos con el programa SPSS 12.0 y las diferencias fueron consideradas significativas con el valor de corte de 0,05.IC (95%)

## RESULTADOS

Se evaluaron 51 pacientes con promedio de edad de 43 años (19-62).Con preponderancia de la raza mestiza, 28 (55%) del sexo femenino, el estado civil casado y la procedencia de Chorrillos, como se muestran en las tabla1. Se realizó análisis bivariado para establecer diferencias entre grupo de estudio y control antes de tratamiento con respecto a: edad, sexo, dolor, distensión abdominal, intensidad de dolor, días de dolor, severidad de distensión abdominal, hábitos intestinales, calidad de vida, score IBSS y clasificación por score. No se encontraron diferencias significativas entre las variables entre el grupo de estudio que recibió Probióticos y el Control antes del tratamiento. Tabla 2. Se

demonstró así mismo que existe evidencia estadística de que en el Grupo de Estudio el efecto de los probióticos es significativo en 4 variables de comparación: dolor abdominal, severidad del dolor, días de dolor, y probablemente el mas importante de todos el score total al final del tratamiento, como lo muestran la tabla 3 y la figura 1.

Tabla 1: Características de los participantes

		N° n = 51	%
Sexo	Masculino	23	45.1
	Femenino	28	54.9
Raza	Blanca	3	5.9
	Mestiza	46	90.2
	Afroperuana	1	2.0
	Oriental	1	2.0
Procedencia	Lima	4	7.8
	Callao	8	15.7
	Ate	9	17.6
	Chorrillos	14	27.5
	Comas	2	3.9
	El Agustino	1	2.0
	Otros	13	25.5
Estado Civil	Soltero	12	23.5
	Casado	38	74.5
	Viudo	1	2.0
Edad promedio		43 años I.C.: 19 -62	

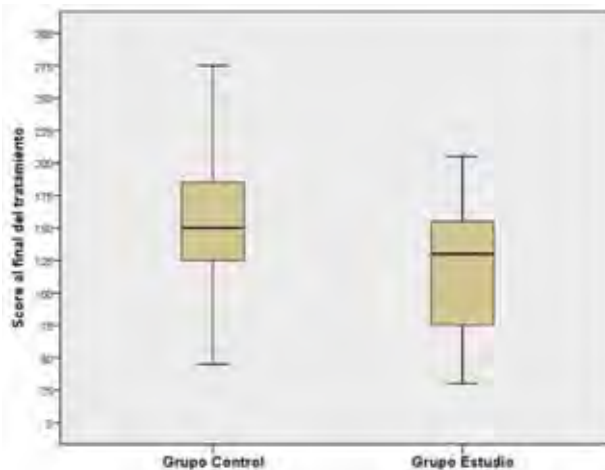
Tabla2: Características Clínico-Epidemiológicas Comparativas de las Poblaciones en Estudio Previo al Tratamiento

	G. Estudio (n=25)	G. Control (n=26)	P
Edad(media)	45	41	0,3
Sexo:			
Masculino	11	12	0,87
Femenino	14	14	
Presencia Distensión Abdominal	20	22	0,66
Promedio de Días con Dolor	6	6,3	0,45
Severidad del Dolor:			
Leve	4	2	0,16
Moderado	17	16	
Severo	4	8	
Severidad de Distensión:			
no	5	4	0,76
leve	3	6	
moderada	15	11	
severa	2	5	
Hábito Intestinal:			
muy satisfecho	1	1	0,15
poco satisfecho	21	17	
insatisfecho	2	6	
muy insatisfecho	1	2	
Calidad de Vida			
no me afecta	2	15	0,6
me afecta poco	9	8	
me afecta regular	11	3	
me afecta mucho	3	3	
Clasificación por Score			
Leve	3	2	0,71
Moderada	14	15	
Severa	8	9	
Score Total(media)	271,2	285,7	0,5

Tabla 3: Características Clínico-Epidemiológicas Comparativas de las Poblaciones en Estudio Después al Tratamiento

	G. Estudio (n=25)	G. Control (n=26)	P
Presencia de dolor Abdominal	16	24	0.14
Presencia Distensión Abdominal	10	14	0.32
Promedio de Días con Dolor	1.60	2.62	0.01
Severidad del Dolor:			
No	9	2	0.003
leve	16	20	
Moderado	0	4	
Severidad de Distensión:			
no	15	12	0.26
leve	7	8	
moderada	3	6	
severa	0	0	
Hábito Intestinal:			
muy satisfecho	7	3	0.068
poco satisfecho	18	21	
insatisfecho	0	2	
muy insatisfecho	0	0	
Calidad de Vida			
no me afecta	6	2	0.31
me afecta poco	17	23	
me afecta regular	2	1	
me afecta mucho			
Clasificación por Score			
Leve	21	18	0.218
Moderada	4	8	
Severa			
Score Total(media)	122.00	158.46	0.021

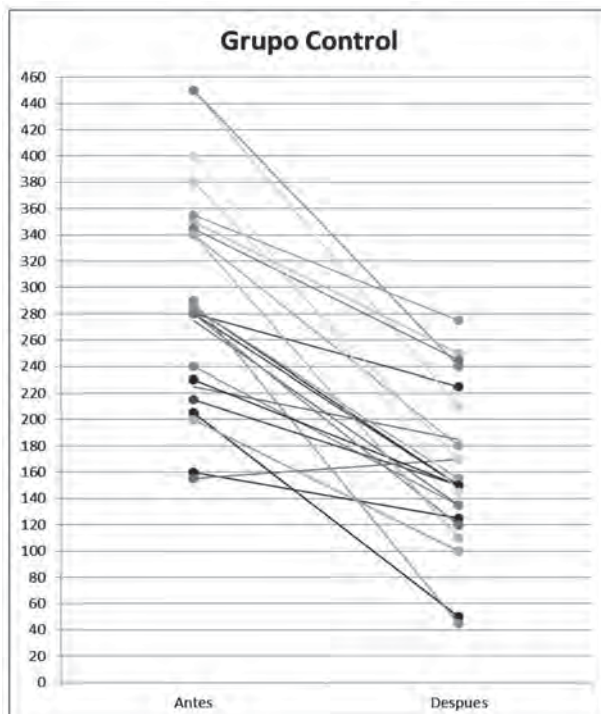
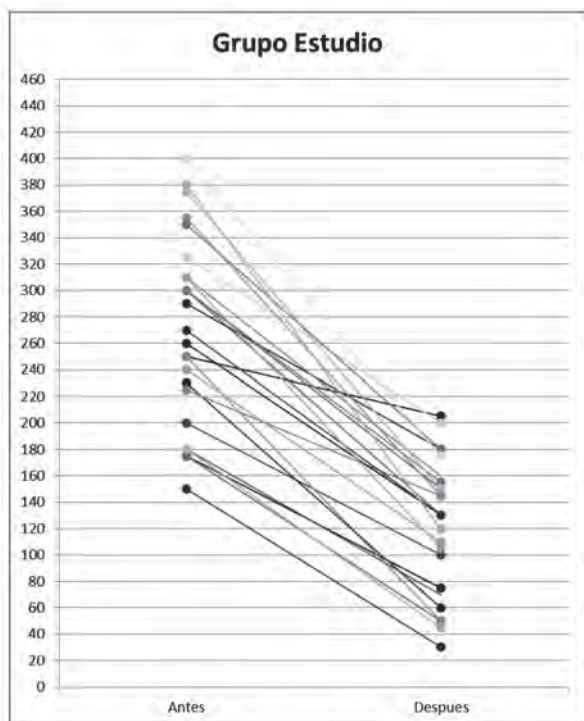
Figura 2: Comparación del Score al Final de Tratamiento en Grupos de Estudio



**DISCUSIÓN**

Los diversos mecanismos ahora conocidos que están implicados en la fisiopatología del SII, abren las puertas a los probióticos para mejorar la sintomatología de esta enfermedad, son múltiples las especies utilizadas pero las más comunes han sido hasta ahora especies como p.e bifidobacterias, lactobacilos o la combinación de probióticos conteniendo alguno de ellos (18-20,29,35). Hasta la actualidad muchos estudios han evaluado los efectos de los

Figura 1: Score Total al Inicio y al Final de Tratamiento de acuerdo a Grupo de Estudio





probióticos en el SII y su sintomatología, sin embargo no muchos han demostrado beneficios significativos y esto se deba quizá a diversos factores como: el tipo de probiótico utilizado, la dosis, el tiempo de administración, el método para valorar la sintomatología o hasta el tamaño de la muestra. Adicionalmente a esto aún no conocemos con certeza como actuarían los probióticos en la mejora del SII, Se piensa que la alteración de la microbiota intestinal y la disrupción de la barrera mucosa del intestino ( que podría asociarse a traslocación bacteriana y condiciones inflamatorias incrementadas) visto en pacientes con SII podría ser regulada con los probióticos y ser esta la razón de su teórica eficacia, aunque al parecer no todas las especies podrían lograrlo(30,35,38). Recientemente Brenner y col. publicaron una revisión sistemática de ensayos clínicos controlados donde se valoró la eficacia, seguridad y tolerabilidad de los probióticos en SII, al incluir en el análisis los trabajos con adecuado diseño encontraron que el *Bifidobacterium* mostraba mayor eficacia en mejorar los síntomas del SII (35), del mismo Modo Clarke y col. Han demostrado la eficacia de las bacterias Acido lácticas(lactobacilos, Enterococos, bacilos y Bifidobacterias) en la mejora de la sintomatología del SII(39) , otros estudios tambien, utilizando diversas especies de lactobacilos han demostrado ser mejores que placebo en relación a la mejora de síntomas en el SII (13,29-32), para el caso de nuestro estudio se decidió utilizar la combinación de *Lactobacillus acidophilus* y *bulgaricus* asociado al Bromuro de Pinaverio, para tratar de demostrar mejoría en los diversos tipos de sintomatología del SII, Dado tambien los antecedentes de la utilidad del suplemento de *Lactobacillus acidophilus* en mejorar la sintomatología de los pacientes tratados contra *Helicobacter Pylori* en nuestro país( Díaz y col. Datos aún no publicados)

Los resultados de nuestro trabajo, utilizando para la valoración y cuantificación de los síntomas el score de Francis, previamente validados en estudio piloto, demostró que:existe evidencia estadística de que en el Grupo de

Estudio el efecto de los probióticos es significativo en las variables de comparación: Dolor abdominal, Severidad del dolor, Días de dolor, Score total al final del tratamiento. No encontramos diferencias estadísticas pero si porcentuales en lo referente a distensión abdominal y hábitos intestinales, sospechado y esperado en relación a resultados de estudios similares con probióticos, donde se había encontrado dicho efecto(37-39), pero creemos que esto se debe fundamentalmente al tamaño muestral. La fortaleza del estudio es que demostró la disminución significativa del score Total entre los dos grupos y con ello la eficacia de los probióticos en el SII, aunque debemos recordar que no es posible la generalización de los resultados a otros tipos y especies de probióticos como lo recomienda la Organización Mundial de Gastroenterología(40) Deberíamos mencionar que algunas limitaciones del trabajo como: tipo de diseño, tamaño muestral, Tiempo de aplicación de la medicación , seguimiento post tratamiento, diferenciación por tipos de SII y la necesidad de complementar con otros instrumentos que valoren con mayor precisión los aspectos subjetivos de mejoría de los pacientes, podrían ofrecernos aún mejores resultados por lo que Se plantea la necesidad de estudios posteriores que continúen esta corriente de investigación. rescatamos sin embargo que es el primer estudio de su tipo en nuestro medio y de seguro contribuirá de algún modo al manejo de esta patología tan frecuente en nuestro quehacer médico.

## CONCLUSIONES

El suplemento de Probioticos (*Lactobacillus acidophilus* y *bulgaricus*) adicionado al tratamiento convencional con antiespasmódicos, ayuda a mejorar los sintomatología general de esta enfermedad en particular: Dolor abdominal, Severidad del dolor, Días de dolor, Score total al final del tratamiento, incrementando la eficacia de la terapia individual.

## REFERENCIAS

1. CAIN KC, HEADSTROM P, JARRETT ME, MOTZER SA, PARK H, BURR RL, SURAWICZ CM, HEITKEMPER MM. Abdominal pain impacts quality of life in women with irritable bowel syndrome. Am JGastroenterol 2006; 101: 124-132
2. World Gastroenterology Organisation practice guidelines: Probiotics and prebiotics. Arab Journal of Gastroenterology 10 (2009) 33-42
3. CREMONINI F, TALLEY NJ. Irritable bowel syndrome: epidemiology, natural history, health care seeking and emerging risk factors. Gastroenterol Clin North Am 2005; 34: 189-204
4. LONGSTRETH GF, THOMPSON WG, CHEY WD, HOUGHTON LA, MEARIN F, SPILLER RC. Functional bowel disorders. Gastroenterology.2006;130:1480-91.
5. ANDREWS EB, EATON SC, HOLLIS KA, et al. Prevalence and demographics of irritable bowel syndrome: results from a large web-based survey. Aliment Pharmacol Ther 2005;22:935-42.
6. DEAN BB, AGUILAR D, BARGHOUT V, et al. Impairment in work productivity and health-related quality of life in patients with IBS. Am J Manag Care 2005;11:S17-26.

7. LONGSTRETH GF, BOLUS R, NALIBOFF B, et al. Impact of irritable bowel syndrome on patients' lives: development and psychometric documentation of a diseasespecific measure for use in clinical trials. *Eur J Gastroenterol Hepatol.*2005;17:411-20.
8. CHANG L. Epidemiology and quality of life in functional gastrointestinal disorders. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20(suppl 7):31-9.
9. MANNING AP, THOMPSON WG, HEATON KW, et al. Towards positive diagnosis of the irritable bowel. *BMJ* 1978;653-4.
10. DROSSMAN DA, THOMPSON WG, TALLEY NJ, et al. Identification of subgroups of functional gastrointestinal disorders. *Gastroenterol Int* 1990;3:159-72.
11. TALLEY NJ, BOYCE P, JONES M. Identification of distinct upper and lower gastrointestinal symptom groupings in an urban population. *Gut.*1998;42:690-5.
12. THOMPSON WG, LONGSTRETH GF, DROSSMAN DA, et al. Functional bowel disorders and functional abdominal pain. *Gut* 1999;45(suppl 2):II43-7.
13. LYNNE V MCFARLAND, SASCHA DUBLIN Meta-analysis of probiotics for the treatment of irritable bowel syndrome . *World J Gastroenterol* 2008 ; 14(17): 2650-2661.
14. QUIGLEY E.M AND B. FLOURIE. Probiotics and irritable bowel syndrome: a rationale for their use and an assessment of the evidence to date. *Neurogastroenterol Motil* 2007. 19, 166-172
15. ARAGON G, GRAHAM D, BORUM M, AND. DOMAN D. Probiotic Therapy for Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology & Hepatology.*2010 Vol 6 ( 1 )
16. BRENNER D, MOELLER M, CHEY W, SCHOENFELD P. The utility of probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome: a systematic review. *Am J Gastroenterol.*2009;104:1033-1049.
17. BRANDT LJ, CHEY WD, FOXX-ORENSTEIN AE, SCHILLER LR, SCHOENFELD PS, et al. An evidence-based systematic review on the management of irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol.* 2009;104(suppl 1):S1-35.
18. KAJANDER K, MYLLYLUOMA E, RAJILI-STOJANOVI M, KYRÖNPALO S, RASMUSSEN M, 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.
19. O'MAHONY L, MCCARTHY J, KELLY P, HURLEY G, LUO F, et al. Lactobacillus and Bifidobacterium in irritable bowel syndrome: symptom responses and relationship to cytokine profiles. *Gastroenterology.* 2005;128:541-551.
20. GUYONNET D, CHASSANY O, DUCROTTE P, PICARD C, MOURET M, 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.
21. C,Y FRANCIS, J MORRIS AND P.J WHORWELL. The Irritable bowel severity scoring system: a simple method of monitoring irritable bowel syndrome and its progress. 1997;11:395-402
22. FULLER R. Probiotics in human medicine. *Gut* 1991; 32: 439-42.
23. VAARALA O. Review: Immunological effects of probiotics with special reference to lactobacilli. *Clin Exp Allergy* 2003, 33 : 1634-1643.
24. MÍNGUEZ M, BENAGES A. Diagnóstico del síndrome del intestino irritable. *Med Clin Monograf (Barc)* 2003; 4(2): 37-40.
25. KAJANDER K, HATAKKA K, POUSSA T, FÄRK-KILÄ M, KORPELA R. A probiotic mixture alleviates symptoms in irritable bowel syndrome patients: a controlled 6 month intervention. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005;22:387-394.
26. SPILLER R, Probiotics and prebiotics in irritable bowel Syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2008.28, 385-396
27. SPILLER R , Q AZIZ, F CREED, A EMMANUEL, L HOUGHTON, P HUNGIN, R JONES, D KUMAR, G RUBIN, N TRUDGILL, P Whorwell Guidelines on the irritable bowel syndrome: mechanisms and practical management. *Gut* 2007;56:1770-1798.
28. BERNET M F, BRASSART D, NEESER J R, SERVIN A. Lactobacillus acidophilus LA binds to cultured human intestinal cell lines and inhibits cell attachment and cell invasion by enterovirulent bacteria. *Gut* 1994; 35: 483-489
29. DONG HYUN SINN, JI HYUN SONG , HOI JIN KIM, JUN HAENG LEE, et al. Therapeutic Effect of Lactobacillus acidophilus-SDC in Patients with Irritable Bowel Syndrome. *Dig Dis Sci* 2008 ; 53:2714-2718
30. MONICA BOIRIVANTA AND WARREN STROBER The mechanism of action of probiotics *Current Op in Gastroent.*2007, 23 :679-692
31. IANNITTI T, PALMIERI B. Therapeutical use of probiotic formulations in clinical practice . *Clinical Nutrition* 2010(29) 701-725
32. GREGOR REID, JANA JASS, M. TOM SEBULSKY AND JOHN K. MCCORMICK. Potential Uses of Probiotics in Clinical Practice. *Clinical Microbiology Reviews.* 2003, 658-672
33. LYRA A, KROGIUS-KURIKKA L, NIKKILÄ J, MALINEN E et al. Effect of a multispecies probiotic supplement on quantity of irritable bowel syndrome-related intestinal microbial phylotypes. *BMC Gastroenterology* 2010, 10:110

34. ANDRESEN V, AND . BAUMGART D, -Role of probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome: potential mechanisms and current clinical evidence. *International Journal of Probiotics and Prebiotics* .2006, Vol. 1. 11-18
35. HASLER W L AND SCHOENFELD P. Systematic review: abdominal and pelvic surgery in patients with irritable bowel syndrome . *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 997–1005.
36. QUIGLEY E, Probiotics in Irritable Bowel Syndrome: An Immunomodulatory Strategy?. *Journal of the American College of Nutrition*, Vol. 26, No. 6, 684S–690S (2007)
37. GUGLIELMETTI S, MORA D, GSCHWENDER 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: 1123–1132
38. CAMILLERI M. Probiotics and Irritable Bowel Syndrome: Rationale, Putative Mechanisms, and Evidence of Clinical Efficacy. *J Clin Gastroenterol*.2006 Vol. 40( 3).
39. CLARKE G, CRYAN J F, DINAN T F, Quigley E M..Probiotics for the treatment of irritable bowel syndrome – focus on lactic acid bacteria.,*Aliment Pharmacol Ther* 2012; 35: 403–413
40. TONG J.L RAN Z.H. ZHANG C.X. Meta- analysis: the effect of supplementation with probiotics on eradication rates and adverse events during helicobacter pylori eradication therapy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007, 25 : 155-168.