

SIMPOSIO SATÉLITE

Aplicaciones clínicas DE LOS PROBIÓTICOS



GRIFOLS

PAPEL DE LOS PROBIÓTICOS EN LA PREVENCIÓN Y DISMINUCIÓN DE LA DIARREA ASOCIADA A QUIMIO Y RADIOTERAPIA



Eduardo Sánchez Sánchez

Unidad de Gestión Clínica, Medicina Interna y Onco-Hematología, Cuidados Paliativos y Enfermedades Infecciosas. Hospital Puerta Europa de Algeciras, Cádiz.

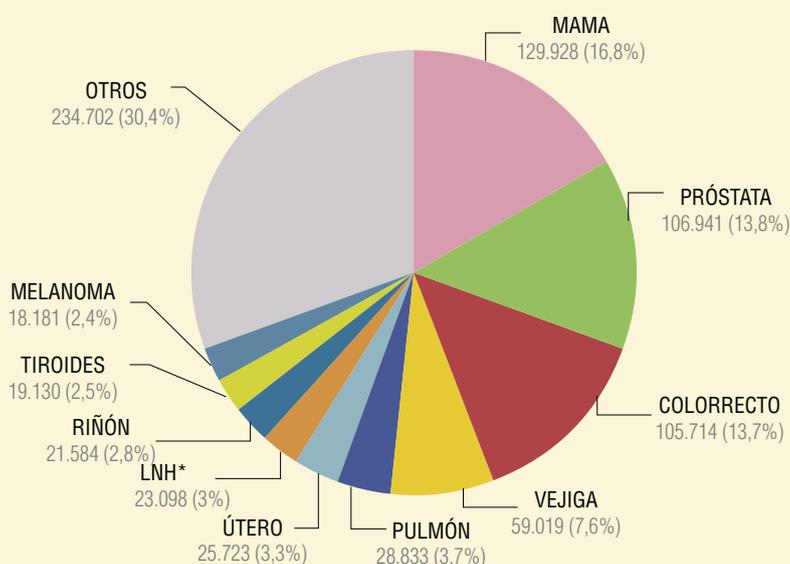
EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER

De acuerdo a los últimos datos de 2018, publicados por GLOBOCAN⁽²⁵⁾, la incidencia de cáncer (casos nuevos diagnosticados) es más elevada en los países más desarrollados; más de 253,9 casos por cada 100 000 habitantes, si tenemos en cuenta todos los tipos de cáncer, en ambos sexos y en todos los grupos de edad. Sin embargo, la mortalidad por cancer es mucho mayor en los países menos desarrollados. El motivo principal es el menor acceso en estos países al sistema sanitario.

A nivel nacional, la incidencia estimada para el 2019⁽²⁶⁾ es muy elevada, sobre todo de nuevos casos de cáncer colorrectal (casi 45 000).

En los datos de prevalencia (casos existentes diagnosticados) de tumores en España en 2018, sobre la población general⁽²⁵⁾, el cáncer colorrectal ascendió al tercer lugar (más de 105 000 casos), desbancando al cáncer de pulmón (Fig. 1). La razón fundamental es el cambio en los hábitos de vida, con un aumento del sedentarismo y la obesidad; pero también tiene como base los cambios en el microbioma y la disbiosis a nivel de la microbiota intestinal.

En los datos de prevalencia de tumores en España en 2018, el cáncer colorrectal ascendió al tercer lugar



*LNH: Linfoma no Hodgkin

FIGURA 1. Estimación de la prevalencia de tumores en España del año 2018 (GLOBOCAN) (prevalencia a los 5 años).

TABLA I. FÁRMACOS ANTIDIARREA Y DIARREA

SORAFENIB	Cardiotoxicidad, DIARREA , náuseas y vómitos, dispepsia, hipertensión arterial, rash, mucositis y estomatitis, hemorragia, síndrome coronario
LAPATINIB	Rash, DIARREA
GEFITINIB	Rash, DIARREA , náuseas, patología pulmonar intersticial
ERLOTINIB	Rash, DIARREA , patología pulmonar intersticial
PAZOPANIB	Toxicidad hepática, hipertensión arterial, toxicidad cardíaca, DIARREA , náuseas y vómito, astenia y anorexia, cambios en la coloración del cabello

TRATAMIENTOS ANTINEOPLÁSICOS Y EFECTOS SECUNDARIOS

La elevada incidencia del cáncer justifica centrar la atención en cómo prevenir y tratar algunos de los efectos secundarios asociados al tratamiento antineoplásico. Actualmente, los tratamientos más utilizados son cirugía, quimioterapia, radioterapia, hormonoterapia e inmunoterapia. Existen nuevas terapias biológicas enfocadas a la célula tumoral como célula diana para evitar los efectos secundarios sistémicos que pueden producir estos tipos de tratamientos.

Se han realizado diversos estudios sobre estos efectos secundarios y su influencia en el microbioma intestinal. Algunos de ellos se centran en la prevención⁽²⁷⁾, y otros en el tratamiento de estos efectos secundarios.

La incidencia de toxicidad intestinal de la quimioterapia en forma de diarrea es del 20-45% durante el tratamiento; aunque puede alcanzar el 80% pacientes con en cáncer colorrectal

Entre los principales efectos secundarios de la quimioterapia, se debe considerar la toxicidad intestinal en forma de mucositis intestinal, fundamentalmente manifestada como diarrea. Su incidencia es del 20-45% durante el tratamiento⁽²⁸⁾; pero puede elevarse hasta el 80% en pacientes con cáncer colorrectal, dato muy alarmante por el aumento en la incidencia de este tipo de cáncer.

En cuanto a los efectos secundarios del tratamiento con radioterapia en la cavidad abdomino-pélvica, en pacientes con cáncer colorrectal, de próstata o ginecológico; se observa un alto porcentaje de aparición de diarrea, tenesmo rectal o proctitis⁽²⁹⁾. Varios estudios publicados se

refieren no solo al porcentaje de aparición de estos efectos secundarios sino a su toxicidad, es decir, al grado en que se presentan estos efectos secundarios (p. ej., aparición de diarrea grado 2, 3, etc.)⁽²⁹⁾.

Los tratamientos quimioterápicos que con mayor frecuencia producen diarrea son los tratamientos dirigidos al cáncer colorrectal. La diarrea, además, agrava los problemas intestinales causados por el propio tumor. El irinotecán, uno de los quimioterápicos más utilizados junto al 5-fluorouracilo, se asocia en un 80-90% a algún grado de diarrea, pudiendo ser de grado 3-4 en un 10-20% de los casos. El 5-fluoracilo se asocia a mucositis y a diarrea acuosa, incluso sanguinolenta. La capecitabina, que se usa vía oral en concomitancia con la radioterapia, tras la cirugía del cáncer colorrectal, también produce diarrea en un alto porcentaje. Otros tratamientos con cabitaxel, topotecán, cisplatino, oxaliplatino, etc., también se asocian a diarrea.

Los efectos secundarios de estos tratamientos claramente agravan el estado de estos pacientes, porque son tratamientos sistémicos, no dirigidos exclusivamente a la célula diana. Para evitar los efectos de los tratamientos antineoplásicos sistémicos, surgieron las terapias biológicas con fármacos antidiarrea. Pero las terapias biológicas también presentan efectos secundarios, siendo asimismo la diarrea el más frecuente (Tabla I).

Para valorar los eventos adversos en la quimioterapia, se utiliza la clasificación CTCAE (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*, Criterios terminológicos frecuentes para eventos adversos)⁽³⁰⁾ (Tabla II). Según esta clasificación, en el grado 1 y 2 de diarrea, se produce un aumento del número de deposiciones o un aumento en la producción de heces a través de una ostomía, pero sin llegar a incapacitar al paciente. El grado 3 comporta incapacitación para llevar a cabo las actividades de la vida diaria; y en el grado 4 puede haber consecuencias que repercuten sobre la vida del paciente. Teniendo en cuenta que el 10-20% de los pacientes sometidos a quimioterapia puede llegar a sufrir el grado 3-4 de diarrea o toxicidad

TABLA II. CRITERIOS COMUNES DE TERMINOLOGÍA PARA EVENTOS ADVERSOS (CTCAE). VERSIÓN 5.0 (EXTRACTO)

TRASTORNOS GASTROINTESTINALES					
TÉRMINO CTCAE	GRADO 1	GRADO 2	GRADO 3	GRADO 4	GRADO 5
Diarrea	Aumento < 4 deposiciones por día sobre el nivel basal; ligero aumento en la producción de ostomía en comparación con el valor basal	Aumento de 4-6 deposiciones por día sobre el nivel basal; moderado aumento en la producción de ostomía en comparación con el valor basal; limitan las actividades de la vida diaria	Aumento ≥ 7 deposiciones por día sobre el nivel basal; requiere hospitalización; grave aumento en la producción de ostomía en comparación con el valor basal; limitan las actividades básicas de autocuidado de la vida diaria	Consecuencias que pueden amenazar la vida del paciente; requiere intervención urgente	Muerte
Definición: Trastorno caracterizado por el aumento en el número de deposiciones y/o en la disminución de su consistencia (heces blandas o acuosas)					

TABLA III. ESCALA RTOG/EORTC DE MORBILIDAD TARDÍA POR RADIACIÓN (EXTRACTO)

ÓRGANO TEJIDO	0	GRADO 1	GRADO 2	GRADO 3	GRADO 4	GRADO 5
Intestino delgado/grueso	Ninguno	Diarrea leve Calambres leves 5 deposiciones al día Secreción rectal leve o sangrado	Diarrea moderada y cólico > 5 deposiciones al día Abundante moco rectal o sangrado intermitente	Obstrucción o sangrado que precisa cirugía	Necrosis Perforación Fístula	Muerte relacionada directamente con los efectos tardíos de la radioterapia

intestinal, este efecto adverso representa una grave afectación para el paciente, pero también para el sistema sanitario.

Un 10-20% de pacientes sometidos a quimioterapia puede llegar a sufrir diarrea de grado 3-4, con grave afectación para el paciente y el sistema sanitario

Para valorar los efectos adversos tardíos consecuencia de la radioterapia, se utiliza la Escala RTOG/EORTC de morbilidad tardía por radiación (*Late Radiation Morbidity Scoring Schema*)⁽³¹⁾ (Tabla III), que muestra algunas diferencias respecto a la anterior. Según esta escala, en los grados 3 y 4, las lesiones son de obstrucción y necrosis, se precisa intervención y suspensión del tratamiento. Por consiguiente, es aconsejable evitar llegar a esa fase.

Entre las consecuencias más preocupantes de estos eventos adversos de toxicidad intestinal está la desnutrición, por la diarrea y la deshidratación. A su vez la desnutrición tiene efectos secundarios sobre los tratamientos antineoplásicos; en primer lugar, porque el paciente no responde con la misma eficacia a la terapia, y, en segundo lugar, porque en muchas ocasiones hay que bajar las dosis e incluso suspender el tratamiento. La consecuencia negativa que implica es que se puede perder el control tumoral.

La mejor manera de mejorar la calidad de vida de estos pacientes es prevenir los efectos secundarios de los tratamientos antineoplásicos

La diarrea, como efecto adverso también puede dificultar la necesaria inmovilidad del paciente durante la radioterapia, con lo que implica afectación a órganos y tejidos colindantes. También se ve

afectada la calidad de vida porque, entre otras consideraciones, estos pacientes pueden llegar a necesitar el uso de pañales. Por todo ello, una de las mejores maneras de mejorar la calidad de vida de estos pacientes es prevenir los efectos secundarios de los tratamientos antineoplásicos.

Debe tenerse en cuenta también el coste sanitario de los eventos adversos, que inciden directamente sobre la suspensión del tratamiento, falta de control tumoral, aumento de la tasa de hospitalización, etc.

PROBIÓTICOS EN EL TRATAMIENTO ANTINEOPLÁSICO

Se han publicado numerosos estudios sobre el uso de los probióticos en oncología y en la prevención de cáncer, aunque no hay un consenso generalizado acerca del impacto del empleo de probióticos sobre los eventos adversos de la quimio/radioterapia. Hay estudios que señalan que, dada su capacidad de preservar la homeostasis intestinal, los probióticos pueden ayudar a combatir la disbiosis en pacientes con cáncer sometidos a quimioterapia y

radioterapia⁽³²⁾. También se ha demostrado que, especies residentes intestinales específicas pueden potenciar el resultado positivo de la inmunoterapia contra el cáncer⁽³²⁾.

Los probióticos y el trasplante de microbioma fecal se estudian actualmente como adyuvantes anticancerígenos para combatir la disbiosis, aumentar la eficacia de la quimioterapia y la inmunoterapia, reducir la masa tumoral y prevenir la recurrencia tumoral⁽³²⁾

Los probióticos pueden ayudar a combatir la disbiosis en pacientes con cáncer sometidos a quimioterapia y radioterapia⁽³²⁾

La mayoría de los estudios publicados apoya el uso de probióticos en pacientes que estén siguiendo tratamiento antineoplásico y coinciden en que ayudan a reducir la diarrea. Algunos estudios no constatan efectos beneficiosos de los probióticos sobre la diarrea, posiblemente debido a que se inicia el tratamiento probiótico cuando la diarrea ya está instaurada.

En una reciente publicación⁽³²⁾ (Fig. 2) se ha demostrado una clara relación entre el microbioma y el tratamiento antineoplásico. Los probióticos y el trasplante de microbioma fecal (FMT) se estudian actualmente como adyuvantes anticancerígenos para combatir la disbiosis, después de la terapia anticancerígena, aumentar la eficacia de la quimioterapia y la inmunoterapia, reducir la masa tumoral y prevenir la recurrencia tumoral⁽³²⁾.

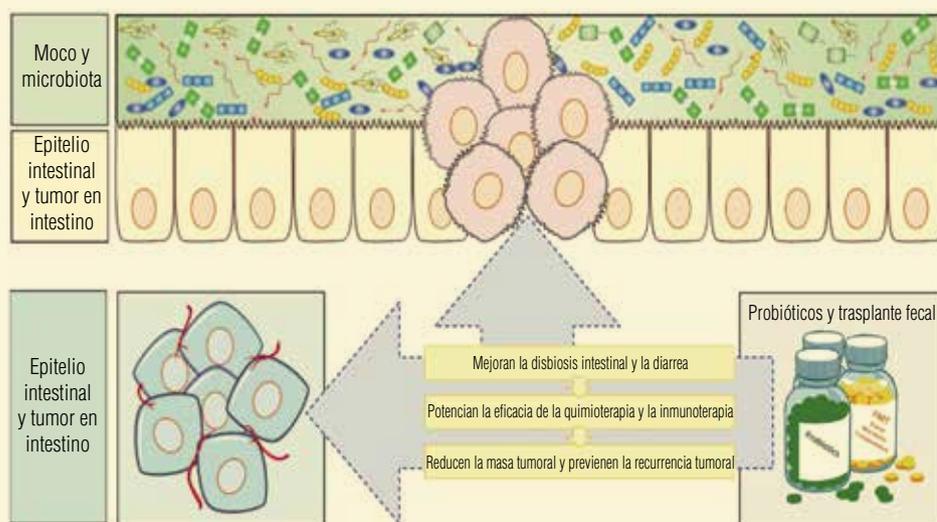


FIGURA 2. Papel de los probióticos en la terapia antineoplásica (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30609850>).

Múltiples ensayos han demostrado que la administración de probióticos tiene efectos beneficiosos para mejorar la diarrea y otros daños relacionados con el intestino, ocasionados por la terapia anticancerígena; restableciendo una composición saludable de la microbiota intestinal⁽³²⁾. Desde los años 90 hay ensayos clínicos que describen la eficacia de los suplementos dietéticos de probióticos y/o FMT en pacientes con cáncer⁽³²⁾.

Otro efecto secundario adverso del tratamiento quimio/radioterápico es la aparición de mucositis oral, observada hasta en el 90% de pacientes con tumores, especialmente a nivel de cabeza y cuello. El uso de probióticos, en estos pacientes, mejora la mucositis oral⁽³³⁾. En este tipo de tumores es especialmente importante el control tumoral y el seguimiento continuado del tratamiento, por lo que las consecuencias de tener que reducir el tratamiento o suspenderlo, a causa de la mucositis oral, pueden tener efectos devastadores sobre la evolución del paciente.

Los probióticos han demostrado efectos beneficiosos sobre la diarrea y otros daños relacionados con el intestino ocasionados por la terapia anticancerígena, restableciendo la salud de la microbiota intestinal⁽³²⁾

No todas las cepas de probióticos funcionan en estos pacientes. De los agentes estudiados para la prevención y el tratamiento de mucositis gastrointestinal, la evidencia continúa apoyando el uso de probióticos que contienen *Lactobacillus spp.* para la prevención de la quimiorradioterapia y la diarrea inducida por radioterapia en pacientes con neoplasia maligna pélvica⁽³⁴⁾.

Puede cuestionarse la administración de probióticos en pacientes inmunodeprimidos por el riesgo de translocación bacteriana patológica y la aparición de infecciones⁽²⁸⁾; pero hay un metanálisis reciente de 17 estudios⁽³⁵⁾ que indica que los probióticos probablemente no solo disminuyen el grado de enriquecimiento de las bacterias patógenas que colonizan el intestino, sino que también pueden reducir la duración de la neutropenia. Un número significativo de los estudios revisados demuestra que el tratamiento con probióticos es efectivo⁽³⁵⁾.

En línea con estos estudios, varios ensayos clínicos en curso se centran actualmente en establecer el papel de la administración de probióticos para prevenir o limitar los efectos tóxicos de las terapias antineoplásicas⁽³⁶⁾; aunque la mayoría de estos estudios se centran en reducir los efectos secundarios relacionados con la

radiación, pero no investigan el impacto directo de los probióticos en la eficacia de la terapia⁽³⁶⁾.

En pacientes con tumores en cabeza y cuello, en tratamiento quimiorradioterápico, aparece mucositis oral hasta en el 90%, que mejora con el uso de probióticos⁽³³⁾

Otro de los efectos adversos en pacientes en tratamiento antitumoral es la pérdida de peso. En un estudio realizado en ratones con mucositis intestinal, en tratamiento con 5-fluoracilo, a los que se les administró probióticos vs suero salino; la reducción de peso fue menor en el grupo probiótico⁽³⁷⁾. En este mismo estudio se analizó el impacto de los probióticos sobre la diarrea, y se observó que la duración y grado de diarrea fue mayor en los ratones que no habían recibido probióticos. También se analizó la translocación bacteriana en esas cepas, constatando que no se produjo ningún caso, lo que reafirma la seguridad del tratamiento con probióticos⁽³⁷⁾.

CONCLUSIONES

- La incidencia de cáncer está en aumento y la diarrea es uno de los efectos adversos más frecuentes y problemáticos relacionados con la quimioterapia y radioterapia pélvica.
- Entre las consecuencias de la diarrea por tratamiento antineoplásico está la desnutrición, la disminución de la calidad de vida y eficacia de los tratamientos, y el aumento de los costes sanitarios.
- Se dispone de Guías de práctica clínica (MASCC/ISOO) que sugieren el uso de probióticos (*Lactobacillus*) para prevenir las diarreas asociadas a los tratamientos de quimioterapia y radioterapia pélvica (nivel de evidencia III)⁽³⁴⁾.
- Falta evidencia sobre la seguridad de los probióticos en pacientes inmunocomprometidos.
- Se deben crear nuevas líneas de investigación sobre probióticos en el ámbito clínico, y relacionadas con la calidad de vida y sus aspectos cualitativos; y también se debe valorar el impacto sobre los costes sanitarios.

BIBLIOGRAFÍA

1. Marchesi JR, Adams DH, Fava F, et al. The gut microbiota and host health: a new clinical frontier. *Gut*. 2016;65(2):330-9.
2. Woodhouse CA, Patel VC, Singanayagam A, et al. Review article: the gut microbiome as a therapeutic target in the pathogenesis and treatment of chronic liver disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;47(2):192-202.
3. Human Microbes - The Power Within. Health, Healing and Beyond. De V.D. Apanna. Springer, 2018.
4. Chassaing B, Etienne-Mesmin L, Gewirtz AT. Microbiota-liver axis in hepatic disease. *Hepatology*. 2014;59(1):328-39.
5. Llopis M, Cassard AM, Wrzosek L, et al. Intestinal microbiota contributes to individual susceptibility to alcoholic liver disease. *Gut*. 2016;65(5):830-9.
6. Heidrich B, Vital M, Plumeier I, et al. Intestinal microbiota in patients with chronic hepatitis C with and without cirrhosis compared with healthy controls. *Liver Int*. 2018. doi.org/10.1111/liv.13485.
7. Tang R, Wei Y, Li Y, et al. Gut microbial profile is altered in primary biliary cholangitis and partially restored after UDCA therapy. *Gut*. 2018;67(3):534-541.
8. Minemura M, Shimizu Y. Gut microbiota and liver diseases. *World J Gastroenterol*. 2015;21(6):1691-702.
9. Sanders ME, Guarner F, Guerrant R, et al. An update on the use and investigation of probiotics in health and disease. *Gut*. 2013;62(5):787-96.
10. Jonkers D, Stockbrügger R. Review article: Probiotics in gastrointestinal and liver diseases. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;26 Suppl 2:133-48.
11. Sanders ME, Merenstein D, Merrifield CA, et al. Probiotics for human use. *Nutrit Bull* 2018;43(3). doi.org/10.1111/nbu.12334.
12. Sanders ME, Merenstein DJ, Reid G, et al. Probiotics and prebiotics in intestinal health and disease: from biology to the clinic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019;16(10):605-16.
13. Li Z, Yang S, Lin H, et al. Probiotics and antibodies to TNF inhibit inflammatory activity and improve nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2003;37(2):343-50.
14. Sánchez E, Nieto JC, Boullosa A, et al. VSL#3 probiotic treatment decreases bacterial translocation in rats with carbon tetrachloride-induced cirrhosis. *Liver Int*. 2015;35(3):735-45.
15. Sánchez E, Nieto JC, Vidal S, et al. Fermented milk containing *Lactobacillus paracasei* subsp. *paracasei* CNCM I-1518 reduces bacterial translocation in rats treated with carbon tetrachloride. *Sci Rep*. 2017;7:45712.
16. D'Mello C, Ronaghan N, Zaheer R, et al. Probiotics Improve Inflammation-Associated Sickness Behavior by Altering Communication between the Peripheral Immune System and the Brain. *J Neurosci*. 2015;35(30):10821-30.
17. Zhang HL, Yu LX, Yang W, et al. Profound impact of gut homeostasis on chemically-induced pro-tumorigenic inflammation and hepatocarcinogenesis in rats. *J Hepatol*. 2012;57(4):803-12.
18. Malaguarnera M, Vacante M, Antic T, et al. Bifidobacterium longum with fructo-oligosaccharides in patients with non alcoholic steatohepatitis. *Dig Dis Sci*. 2012;57(2):545-53.
19. Duseja A, Acharya SK, Mehta M, et al. High potency multistrain probiotic improves liver histology in nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD): a randomised, double-blind, proof of concept study. *BMJ Open Gastro* 2019;6:e000315.
20. Gupta N, Kumar A, Sharma P, et al. Effects of the adjunctive probiotic VSL#3 on portal haemodynamics in patients with cirrhosis and large varices: a randomized trial. *Liver Int*. 2013;33(8). doi.org/10.1111/liv.12172.
21. Lunia MK, Sharma BC, Sharma P, et al. Probiotics prevent hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: a randomized controlled trial. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014;12(6):1003-8.e1.
22. Saab S, Suraweera D, Au J, et al. Probiotics are helpful in hepatic encephalopathy: a meta-analysis of randomized trials. *Liver Int*. 2016;36(7):986-93.
23. Dhiman RK, Rana B, Agrawal S, et al. Probiotic VSL#3 reduces liver disease severity and hospitalization in patients with cirrhosis: a randomized, controlled trial. *Gastroenterology*. 2014;147(6):1327-37.e3.
24. Román E, Nieto JC, Gely C, et al. Effect of a Multistrain Probiotic on Cognitive Function and Risk of Falls in Patients With Cirrhosis: A Randomized Trial. *Hepatol Commun*. 2019;3(5). doi.org/10.1002/hep4.1325.
25. GLOBOCAN 2018. World Health Organization, International Agency for Research on Cancer, 2018. <http://gco.iarc.fr/today>.
26. Red Española de Registros de Cáncer, REDECAN.
27. Thomsen M, Vitetta L. Adjunctive Treatments for the Prevention of Chemotherapy- and Radiotherapy-Induced Mucositis. *Integr Cancer Ther*. 2018;17(4):1027-47.
28. Wang YH, Yao N, Wei KK, et al. The efficacy and safety of probiotics for prevention of chemoradiotherapy-induced diarrhea in people with abdominal and pelvic cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Nutr*. 2016;70(11):1246-53.
29. Wei D, Heus P, van de Wetering FT, et al. Probiotics for the prevention or treatment of chemotherapy- or radiotherapy-related diarrhoea in people with cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;8:CD008831.

30. Common Terminology Criteria for Adverse Events. Version 5.0. U.S. Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Cancer Institute, 2017.
31. RTOG/EORTC Late Radiation Morbidity Scoring Schema. RTOG Foundation, NRG Oncology. <https://www.rtog.org/ResearchAssociates/AdverseEventReporting/RTOGEORTCLateRadiationMorbidityScoringSchema.aspx>
32. Vivarelli S, Salemi R, Candido S, et al. Gut Microbiota and Cancer: From Pathogenesis to Therapy. *Cancers (Basel)*. 2019;11(1).pii:E38.
33. Jiang C, Wang H, Xia C, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of probiotics to reduce the severity of oral mucositis induced by chemoradiotherapy for patients with nasopharyngeal carcinoma. *Cancer*. 2019;125(7):1081-90.
34. Bowen JM, Gibson RJ, Collier JK, et al; Mucositis Study Group of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer/International Society of Oral Oncology (MASCC/ISOO). Systematic review of agents for the management of cancer treatment-related gastrointestinal mucositis and clinical practice guidelines. *Support Care Cancer*. 2019;27(10):4011-22.
35. Ma W, Mao Q, Xia W, et al. Gut Microbiota Shapes the Efficiency of Cancer Therapy. *Front Microbiol*. 2019;10:1050.
36. Villéger R, Lopès A, Carrier G, et al. Intestinal Microbiota: A Novel Target to Improve Anti-Tumor Treatment? *Int J Mol Sci*. 2019;20(18).pii: E4584.
37. Yeung CY, Chan WT, Jiang CB, et al. Amelioration of Chemotherapy-Induced Intestinal Mucositis by Orally Administered Probiotics in a Mouse Model. *PLoS One*. 2015;10(9):e0138746.

Cualquier forma de reproducción, distribución, comunicación pública o transformación de esta obra solo puede ser realizada con la autorización de sus titulares, salvo excepción prevista por la ley. Diríjase a CEDRO (Centro Español de Derechos Reprográficos, www.cedro.org) si necesita fotocopiar o escanear algún fragmento de esta obra

El editor no acepta ninguna responsabilidad u obligación legal derivada de los errores u omisiones que puedan producirse con respecto a la exactitud de la información contenida en esta obra. Asimismo, se supone que el lector posee los conocimientos necesarios para interpretar la información aportada en este texto.

Edición patrocinada por Grifols
© Copyright 2020. Grifols International, S.A.

Diseño e impresión: Ergon Creación, S.A.
C/ Arboleda 1. 28221 Majadahonda (Madrid)
C/ Berruquete 50. 08035 Barcelona

ISBN: 978-84-17844-71-4
Depósito Legal: M-13395-2020



Vivomixx®
Food Supplement

¿Nuestro secreto?

Tenemos la combinación perfecta



Vivomixx®, una fórmula probiótica que combina **aval científico, seguridad, calidad y eficacia.**¹⁻³



60 ESTUDIOS CLÍNICOS



8 CEPAS BACTERIANAS



ALTA CONCENTRACIÓN

Más información en: www.vivomixx.es

Vivomixx® es un complemento alimenticio, no debe utilizarse como sustituto de una dieta variada y equilibrada y un estilo de vida saludable. Información dirigida exclusivamente a profesionales sanitarios.

Referencias: **1.** Gionchetti P, et al. Gastroenterology, 2000; 119(2):305-9. **2.** Guandalini S, et al. JPGN. 2010; 51(1):24-30. **3.** Mardini HE, et al. Inflamm Bowel Dis. 2014; 20(9):1562-7.



GRIFOLS