

Probiótico *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745: de la investigación a la práctica clínica

Carlos Castañeda-Guillot¹

Resumen

Se realiza puesta al día de la única levadura con acción probiótica, *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745, desde la investigación a la práctica clínica siguiendo los principios de la medicina basada en evidencia conforme a los resultados alcanzados en estudios clínicos y meta-análisis. Se revisan los rasgos de su farmacodinamia y farmacocinética. Se detallan sus mecanismos de acción basados en las investigaciones realizadas in vitro, en animales y en humanos. Se exponen las indicaciones de su uso clínico en distintas enfermedades intestinales con especial referencia a la gastroenteritis aguda infecciosa y su prevención, la diarrea asociada a antibiótico, la diarrea recurrente por *Clostridium difficile* y su prevención y otras afecciones intestinales como la disbiosis, el colon irritable y la diarrea del viajero. Se hace referencia a su seguridad y efectos adversos. Se establecen las ventajas de la única levadura probiótica con respecto a los probióticos bacterianos.

Palabras clave

Saccharomyces boulardii CNCM I-745, probióticos, farmacodinamia, farmacocinética, indicaciones clínicas.

■ INTRODUCCIÓN

Saccharomyces boulardii CNCM I-745 es una cepa de levadura que ha sido muy estudiada. Múltiples investigaciones demuestran su efecto probiótico en distintos tipos de diarreas y establecen sus propiedades y mecanismos de acción. Los estudios acerca de su aplicación clínica, mediante ensayos clínicos y meta-análisis en humanos, son relevantes y evidencian el beneficio de su uso en niños, adultos y ancianos. Se han desarrollado investigaciones sobre las infecciones intestinales, la mucosa intestinal y sus propiedades inmunomoduladoras.(1,2)

Las diferencias entre los probióticos bacterianos y la levadura *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 revelan las ventajas de ésta por sus características propias y mecanismos de acción. Su acción farmacológica es ejemplo de un microorganismo vivo destinado como probiótico a la prevención y tratamiento de diversas afecciones intestinales. (3)

El objetivo de este artículo es revisar los aspectos de mayor trascendencia de la única levadura disponible como probiótico, producida por la industria farmacéutica, para su conocimiento y difusión en la comunidad médica de Belice y países centro-americanos.

FARMACOCINÉTICA

S. boulardii CNCM I-745 es resistente y sobrevive a la acidez gástrica, la bilis, las proteasas y al efecto antibacteriano de todos los antibióticos. Las células de la levadura posterior a su ingestión se mantienen viables y alcanzan rápidamente altas concentraciones en el colon, con niveles constantes, al persistir al menos por 3 días en el tracto intestinal y su aclaramiento se produce en las heces entre 3 y 5 días después de ser discontinuado su uso. Tiene la característica de no colonizar permanentemente, pues no lo hace a largo plazo. El rasgo de resistencia a los antibióticos es debido a su capacidad de mantenerse intacta, lo que explica su viabilidad y aporta evidencias de la superioridad sobre otros probióticos bacterianos por su resistencia natural. Los mecanismos de acción incluyen efectos de protección contra agentes patógenos bacterianos entéricos y sobre la mucosa intestinal del huésped.(1-4) (Tabla 1, Figura 1)

¹ Profesor Principal Titular y Analista de Investigación. Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Regional Autónoma de Los Andes –UNIANDES– Ambato, Tungurahua, Ecuador. Profesor Consultante, Investigador Titular. Facultad de Medicina Calixto García. Universidad de Ciencias Médicas de La Habana, Cuba. Email: ccastanedag14@gmail.com

FARMACODINAMIA

Cuadro 1: Características de *Saccharomyces boulardii*

- Es resistente al ácido clorhídrico, la bilis y las enzimas digestivas;
- Atraviesa el tracto digestivo hasta el colon;
- Es viable en todo el trayecto del intestino;
- Es resistente a la mayoría de los antibióticos;
- No produce colonización a largo plazo;
- No es detectable después de dos a cinco días de interrumpir la ingestión.



Figura 1. Levadura probiótica *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745

Han sido definidos dos tipos de mecanismos de acción en estudios *in vitro* e *in vivo* que argumentan sus efectos beneficiosos:

- inhibición de ciertas toxinas bacterianas y/o sus efectos patógenos;
- efectos directos sobre la mucosa intestinal por su actividad trófica, acción antisecretora, estimuladora de la inmunidad intestinal y antiinflamatoria sobre la mucosa intestinal.

En el cuadro 2 se resumen las principales actividades de esta levadura.

Cuadro 2: Farmacodinamia de *Saccharomyces boulardii*

Actividades:

- Antimicrobiana,
- Inmunoestimulante,
- Enzimática (proteínas de 120 y 54 kDA,
- Antitoxina,
- Metabólica,
- Antiinflamatoria.

Actividad antimicrobiana

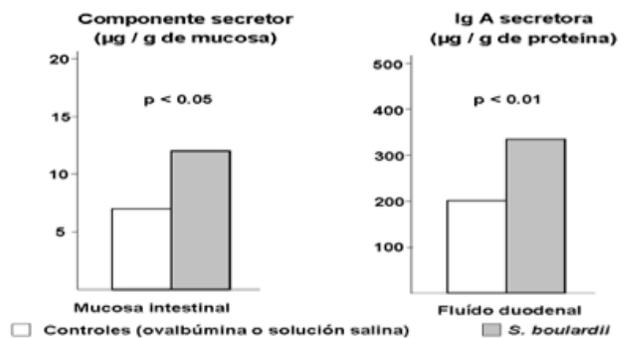
Las investigaciones *in vitro* muestran efectos de inhibición de la invasión celular y reducción del crecimiento de

agentes patógenos por el efecto antagonista de la levadura prebiótica contra los agentes patógenos. Se ha identificado que *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 inhibe la invasión celular por *Salmonella typhimurium*, *Yersinia enterocolitica* y *Escherichia coli* del serogrupo O157, debido a que éstas se adhieren a la superficie de la levadura. Además se ha demostrado que reduce el crecimiento de *Candida albicans*, *E. coli*, *Shigella*, *Staphylococcus aureus* y *Entamoeba histolytica*. Los estudios *in vivo* realizados en ratas han expresado reducción significativa de la cantidad de *E. histolytica* y también, respecto a la gravedad de los síntomas, reduce la mortalidad provocada por *S. typhimurium* y *Shigella* en ratones infectados, demostrando su acción específica contra varios grupos de microorganismos.(5,6)

Actividad inmunoestimulante

Los estudios realizados por Jean Paul Buts, eminente investigador de la Universidad de Lobaina, en Bruselas, Bélgica, desde la década de los años 90 del pasado siglo han demostrado un aumento significativo en los niveles del complejo secretor y de la inmunoglobulina A (Ig A) en el fluido intestinal a nivel de su luz y en el trofismo de las células de las criptas de la mucosa intestinal, con la consiguiente mejora del sistema inmune.(7)

El tratamiento con *S. boulardii* modifica las concentraciones de poliaminas en la mucosa intestinal y en el líquido endoluminal en el yeyuno e ileon, las cuales inducen la producción de Ig A. Es importante tener en consideración que las poliaminas favorecen la maduración y renovación de las células intestinales, lo cual se ha demostrado en ratas tratadas con la levadura y es decisivo para su recuperación. (8) (Figura 2)



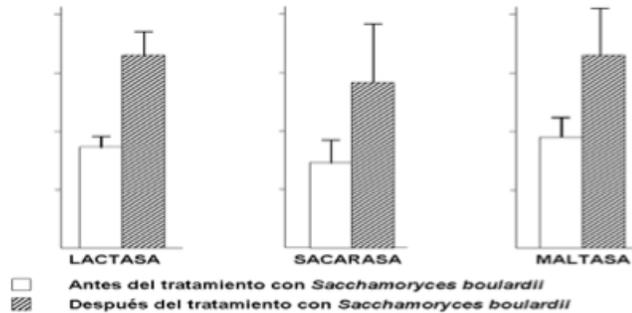
Fuente: Buts JP, et al Stimulation of secretory IgA and secretory component of immunoglobulins in small intestine of rats treated with *Saccharomyces boulardii*. Dig Dis Sci 1990;35:251-6

Figura 2. Actividad inmunoestimulante. Los niveles del complejo secretor y de IgA en el fluido duodenal (luz) y en la mucosa intestinal (células de la cripta) aumentan significativamente por la acción de *S. boulardii* CNCM I-745 con efecto beneficioso sobre el sistema inmune intestinal.

Actividad enzimática

La producción de disacaridasas en la rata y en el humano ha sido demostrada por Buts. En ratas tratadas se

determinó el aumento de la actividad específica y total de las disacaridasas. Por otra parte en adultos humanos voluntarios se evidenció que la administración de *S. boulardii* produce un significativo aumento de la lactasa, las α glucosidasas y la fosfatasa alcalina con respecto a las actividades basales antes del tratamiento, lo cual resulta de importancia en cuanto al proceso de digestión de los nutrientes, el cual habitualmente está dañado en las enteropatías agudas y crónicas.(9--12) (Figura 3)



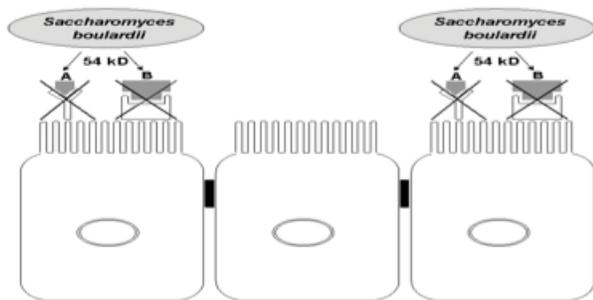
Fuente: Buts JP, et al. *Saccharomyces boulardii* produces in rat small intestine a novel protein phosphatase that inhibits *Escherichia coli* endotoxin by dephosphorylation. *Pediatr Res* 2006;60:24-29

Figura 3. Actividad enzimática. Se muestra la respuesta de aumento de las disacaridasas en biopsias intestinales posterior a la administración de *S. boulardii* en voluntarios humanos después de siete días de tratamiento.

Actividad antitoxina

S. boulardii produce dos proteínas (con pesos de 120 kDa y 54 kDa) que poseen la propiedad de inhibir las toxinas de hipersecreción de líquido y de permeabilidad intestinal. La proteína de 120 kDa compete de manera específica con la hipersecreción causada por las toxinas de *Vibrio cholera*, provocando disminución del monofosfato de adenosina en las células intestinales, además actúa directamente sobre los enterocitos e incluye vías de transducción de señales involucradas en la secreción reguladora.(2)

La serina proteasa de 54 kDa inhibe las actividades enterotóxicas y citotóxicas de *Clostridium difficile* por proteólisis de la toxina A y su receptor. Destacados



Fuente: Dahan S, et al. *Saccharomyces boulardii* interferes with enterohemorrhagic *Escherichia coli*-induced signaling pathways in T84 cells. *Infect Immun* 2003;71:766-73

Figura 4. Actividad antitoxina. Representación de la secreción de una proteasa de 54 kDa por *S. boulardii*, que causa proteólisis de las toxinas A y B de *Clostridium difficile*.(16)

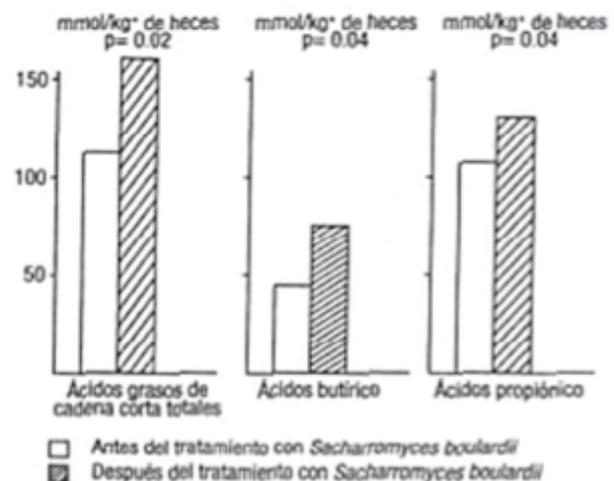
expertos han realizado investigaciones que demuestran en un modelo vivo que dicha proteína inhibe la secreción de agua y electrolitos, pero no tiene efecto sobre las lesiones celulares producidas por la bacteria, además de que la referida proteasa de 54 kDa inhibe la unión de las toxinas A y B a sus receptores en las membranas de las vellosidades intestinales. Por lo que afirman que *S. boulardii* reduce la hipersecreción de líquido y la afectación de la permeabilidad del intestino inducida por las toxinas A y B, hidroliza las toxinas y disminuye las lesiones causadas por *Clostridium difficile*.(12,13) (Figura 4)

Actividad metabólica

S. boulardii promueve un efecto prebiótico al producir aumento en los ácidos grasos totales de cadena corta, en especial el ácido butírico, sin modificaciones en la composición de la microbiota intestinal, lo cual ha sido determinado en pacientes con diarrea asociada a una alimentación enteral prolongada. Esto apoya el uso de la levadura para la prevención de la diarrea, en especial ante la posibilidad de su aparición en aquellos pacientes en los que podría tener repercusión en su estado nutricional.(16,17) (Figura 5)

Actividad antiinflamatoria

Se han postulado mecanismos de protección por efecto de



Fuente: Girard-Pipau F, et al. Intestinal microflora, short chain and cellular fatty acids, influence of probiotics *S. boulardii*. *Microb Ecology Health Dis* 2002;14:220-7

Figura 5. Actividad metabólica en la producción de ácidos grasos de cadena corta

inhibición de las vías de señalización de las cinasas y del NF-kappaB y en la citólisis proinflamatoria desencadenada por la secreción de IL-8 por parte de la levadura, lo que apoya su actividad antiinflamatoria y de disminución de la apoptosis de los enterocitos.(16) Estas investigaciones se han realizado en la infección producida por *Escherichia coli* enteropatógena, por *Escherichia coli* enterohemorrágica y *Salmonella*. También se ha demostrado que la levadura segrega un factor hidrosoluble que actúa inhibiendo la señal NF-kappaB, que se ha denominado "factor antiinflamatorio

de *Saccharomyces boulardii*”, ante la exposición de las células intestinales, el cual ha resultado de interés en el tratamiento de enfermedades inflamatorias intestinales criptogénicas. (16–18) (Figura 6)

USO CLÍNICO DEL PROBIÓTICO

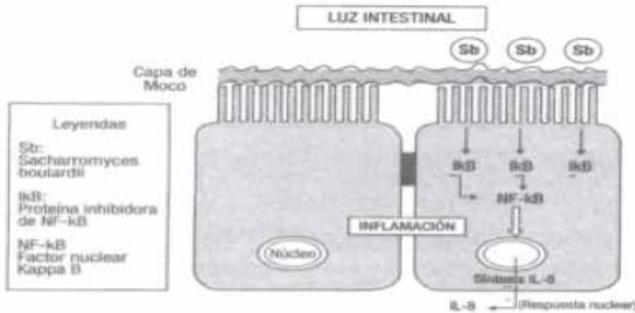


Figura 9-6 Propiedades antiinflamatorias de *Saccharomyces boulardii*

Fuente: Dahan S, et al. *Saccharomyces boulardii* interferences with enterohemorrhagic *Escherichia coli*-induced signaling pathways in T84 cells. *Infect Immun* 2003;71:766-73

Figura 6. Actividad antiinflamatoria. *S. boulardii* inhibe las vías de señales MAP (sigla en inglés de proteína quinasa activadas por mitógenos) cinasas, la señal NF-kappaB y la secreción de citocina proinflamatoria de IL-8. También produce un factor anti-inflamatorio que inhibe la señal NF-kappaB después de la exposición a la toxina A de *C. difficile*.

SACCHAROMYCES BOULARDII CNCM I-745

En distintas afecciones que cursan con diarrea se ha documentado la eficacia de la levadura probiótica. Las principales son la diarrea aguda infecciosa (viral y bacteriana), la diarrea asociada a antibióticos (DAA), la diarrea recurrente por *Clostridium difficile* y la prevención de diarrea por *Clostridium difficile* y enterocolitis necrosante, criterios estos apoyados en los principios de la medicina basada en evidencia. También se ha determinado la prevención de la diarrea aguda y la diarrea persistente. (1–3,19,20)

En otras afecciones intestinales causantes de diarrea ha sido administrada con resultados satisfactorios, como la diarrea asociada a la alimentación enteral continuada, la diarrea del viajero, la diarrea asociada al SIDA y en especial en el síndrome de colon irritable.(21)

Diarrea aguda infecciosa (viral y bacteriana)

Es evidente la eficacia clínica de *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 en la gastroenteritis aguda(GEA). La mejoría clínica se fundamenta en la frecuencia y consistencia de las heces. Se ha comprobado una disminución de 22 horas en comparación con el grupo control en estudios de meta-análisis. Hoy día se recomienda *S. boulardii* como complemento al tratamiento con sales de rehidratación oral (SRO).(22,23)

La Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (ESPGHAN) y la Sociedad Europea de Enfermedades Infecciosas (ESPID) postularon en

2008 la eficacia de los probióticos *Saccharomyces boulardii* y *Lactobacillus GG* sosteniendo que pudiesen ser recomendados para la GEA como probióticos adyuvantes del tratamiento con SRO en los niños, basándose en meta-análisis. En este informe se destaca el valor de un solo probiótico en los meta-análisis, en vez de la combinación de diferentes cepas (24).

En 2010 se realiza por consenso la “Guía Práctica Clínica Ibero-Latinoamericana” sobre la conducta terapéutica para la GEA en niños menores de 5 años realizada por expertos de dichas regiones. Este enfoque basado en la evidencia expone el papel de las SRO y recomienda el uso de probióticos como adyuvantes en el tratamiento de la diarrea aguda infecciosa, con un nivel de evidencia I-A.(22)

Posteriormente en marzo de 2015, es publicado un nuevo informe por un Grupo de Expertos Latinoamericanos de 10 países de la región sobre el “Uso de los probióticos en Gastroenterología con revisión de la literatura y recomendaciones de los expertos latinoamericanos”. En las indicaciones de dicho documento se hace referencia a la prevención y tratamiento con probióticos en distintas enfermedades digestivas en el niño y se recomienda también las SRO en combinación con probióticos específicos para la GEA infecciosa, principalmente de causa viral y parasitaria. Los probióticos más beneficiosos y recomendados fueron la levadura *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745, y los bacterianos *Lactobacillus GG* y *Lactobacillus reuteri*.(23)

Estos estudios resumen la utilidad del probiótico de levadura *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 en la diarrea aguda infecciosa en la infancia.(3,25)

Prevención de la diarrea aguda

La posibilidad de aparición de diarrea se redujo un 50% con respecto a la aparición de esos episodios al administrar *Saccharomyces boulardii* durante un seguimiento a largo plazo de dos meses.(26)

Diarrea asociada a antibióticos (DAA)

La DAA produce inflamación aguda de la mucosa intestinal a consecuencia del uso de antibióticos de amplio espectro. La bacteria más hallada es el *Clostridium difficile* y, en ausencia de gérmenes gramnegativos, la disbiosis puede ser debida a *Staphylococcus*, a levaduras como *Candida albicans* y, ocasionalmente, a *Klebsiella oxytoca*. Los antibióticos administrados por vía oral son considerados los más activos como causantes de diarrea y representan la causa más frecuente de modificación de la microbiota intestinal con la consiguiente disbiosis por ruptura de la resistencia a la colonización bacteriana por proliferación de gérmenes patógenos.

Hay investigaciones y estudios en ensayos clínicos controlados que informan de la actividad de *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 en adultos y niños argumentando sobre su uso efectivo en pacientes ambulatorios y hospitalizados.(27–30)

Diarrea recurrente por *Clostridium difficile*

En ensayos clínicos controlados prospectivos realizados en adultos y en niños se ha demostrado la eficacia de la levadura con marcada disminución de la recurrencia versus placebo. Hay autores como Mc Farland que sustentan el principio de asociar la levadura probiótica *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 al tratamiento de la infección primaria o inicial de *Clostridium difficile* para prevenir la recaída y aparición de formas clínicas graves de la enfermedad.(29,31)

Prevención de la diarrea por *Clostridium difficile*

Los estudios de meta-análisis realizados con el uso de la levadura aconsejan su indicación, aunque los estudios clínicos son limitados en el número de pacientes. Se señaló con anterioridad el criterio de administrar junto al antibiótico, el probiótico de levadura para lograr la prevención de la diarrea por *Clostridium difficile*, bacteria productora de la colitis pseudo-membranosa.(30–33)

El criterio de sistematizar la prescripción de probióticos asociados o consecutivos a la administración de antibióticos por vía bucal, debido al habitual desequilibrio producido por deficiencias cuantitativas y cualitativas de diferente grado en la microbiota intestinal, debe convertirse en realidad para la comunidad médica, lo cual representa un desafío, en especial en niños y ancianos. El objetivo de dicho suplemento al antibiótico sería optimizar la fisiología intestinal, no sólo para el colon, sino además para el intestino delgado, donde el papel, mediado por la microbiota, sobre el tejido linfoide asociado al intestino es decisivo para lograr un efecto beneficioso en el sistema inmune y en la prevención de la aparición de eventos alérgicos.(32–34)

Diarrea persistente

En la infancia los resultados obtenidos son provechosos, pero los estudios realizados son limitados.(35,36)

Otras afecciones intestinales

Merecen ser destacados los diferentes estudios basados en evidencia, como la disbiosis, síndrome de colon irritable y la diarrea del viajero con diferentes meta-análisis en esta última afección con resultados significativos sobre el beneficio que aporta la administración de *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 en su prevención.(36,37)

Seguridad y efectos adversos

La terapia probiótica con *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 es segura y bien tolerada.(38,39) Se ha reportado el hallazgo de funguemia en casos esporádicos de pacientes inmunocomprometidos hospitalizados en estado crítico en unidades de cuidados intensivos o con enfermedad intestinal grave, quienes, en elevada proporción, mantenían catéter venoso central representando un aspecto de interés a tener en consideración para su prevención, pues esta complicación es rara en adultos, y aún más en los niños. Esta situación es resuelta con tratamiento antifúngico con anfotericina B o fluconazol junto a la remoción del catéter venoso central, con resultados satisfactorios en la eliminación de la referida

infección.(40,41)

■ CONCLUSIONES

Saccharomyces boulardii CNCM I-745 es una cepa de levadura que ha sido ampliamente estudiada, siguiendo los principios de la medicina basada en evidencia, en investigaciones in vitro, en animales y en estudios clínicos en humanos que han demostrado su eficacia. Sus propiedades y mecanismos de farmacodinamia y farmacocinética han sido establecidos.

Saccharomyces boulardii CNCM I-745 es el único probiótico de levadura cuyas ventajas han sido postuladas y se ha establecido que existen diferencias evidentes con los probióticos bacterianos. Su eficacia es avalada desde la “investigación a la práctica clínica” con indudables resultados favorables sobre la microbiota intestinal y el ecosistema intestinal.

Su actividad clínica es relevante en la diarrea aguda infecciosa, la diarrea asociada a antibióticos y en la recurrencia de la infección intestinal producida por *Clostridium difficile* y entre otras afecciones intestinales merecen ser destacadas la disbiosis, el colon irritable y la diarrea del viajero.

Se establece que *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 es seguro y bien tolerado. Se recomienda evaluar con precaución su indicación en pacientes inmunocomprometidos en estado crítico hospitalizados en una unidad de terapia intensiva.

Probiotic *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745: from research to clinical practice

Abstract

An update on the unique yeast with probiotic action Saccharomyces boulardii CNCM I-745 is presented from research to clinical practice, following the principles of evidence-based medicine due to the results achieved in clinical trials and meta-analyzes. The characteristics of its pharmacodynamics and pharmacokinetics are reviewed. Its mechanisms of action are detailed based on research carried out in vitro, in animals and humans. The indications for its clinical use in different intestinal diseases with special reference to acute infectious gastroenteritis and its prevention, antibiotic-associated diarrhea, recurrent diarrhea by Clostridium difficile and its prevention and other intestinal disorders such as dysbiosis, irritable colon and traveler's diarrhea are shown. Reference is made to its safety and adverse effects. The advantages of the only probiotic yeast regarding bacterial probiotics are established.

Key words

Saccharomyces boulardii CNCM I-745, probiotics, pharmacodynamics, pharmacokinetics, clinical indications

■ BIBLIOGRAFÍA

1. Pothoulakis C. Progrès récents dans la recherche sur *Saccharomyces boulardii*. Gastroenterol Clin et Biol 2010; 34, Suppl 1:67–75.
2. McFarland LV. Common organisms and probiotics *Saccharomyces boulardii*. En: The Microbiota in Gastrointestinal Patho-

- physiology 2017, Ed. Floch MM, Ringer Y and Walker WA. Ch. 18, pp 145–64.
3. Castañeda C. Ecosistema Intestinal. Probiótico de levadura: *Saccharomyces boulardii*. 2da. Ed.2014. Editorial Mendieta, Quito, Cap. 9, pp 125–40.
 4. Rotolo L, Gai F, Peiretti PG, Ortoffi M, Zoccarato I, Gasco L. Live yeast (*Saccharomyces cerevisiae* var. *boulardii*) supplementation in fattening rabbit diet. Effect on productive performance and meal quality. *Livestock Sciences* 2014; 162:176–84.
 5. Czerucka D, Rampal P. Experimental effects of *Saccharomyces boulardii* on diarrheal pathogens. *Microbes Infect* 2002; 4:733–9.
 6. Gedek BR. Adherence of *Escherichia coli* serogroup O157 and the *Salmonella typhimurium* mutant DT 104 to the surface of *Saccharomyces boulardii*. *Mycoses* 1999;42:261–4.
 7. Buts JP, De Keyser N, Stilmant C, Delem E, Smets F, Sokal E. *Saccharomyces boulardii* produces in rat small intestine a novel protein phosphatase that inhibits *Escherichia coli* endotoxin by dephosphorylation. *Pediatr Res* 2006;60:24–9.
 8. Buts JP, De Keyser N, Raedemaeker L. *Saccharomyces boulardii* enhances rat intestinal enzyme expression by endoluminal release of polyamines. *Pediatr Res* 1994;36:522–7.
 9. Buts JP, Bernasconi P, Van Craynest MP, Maldague P, De Meyer R. Response of human and rat small intestinal mucosa to oral administration of *Saccharomyces boulardii*. *Pediatr Res* 1986;20:192–6.
 10. Jahn HU, Ulrich R, Schneider T, Liehr RM, Schieferdecker HL, Holst H, et al. Immunological and trophical effects of *Saccharomyces boulardii* on the small intestine in healthy human volunteers. *Digestion* 1996;57:95–104.
 11. Czerucka D, Roux J, Rampal P. *Saccharomyces boulardii* inhibits secretagogue mediated adenosine 3'5'-cyclic monophosphate induction in intestinal cells. *Gastroenterology* 1994, 106:65–72.
 12. Pothoulakis C, Kelly CP, Joshi MA, Gao N, O'Keane CJ, Castagliuolo I, et al. *Saccharomyces boulardii* inhibits *Clostridium difficile* toxin A binding and enterotoxicity in rat ileum. *Gastroenterology* 1993;104:1108–15.
 13. Castagliuolo I, Riegler MF, Valenick I, LaMont JA, Pothoulakis C. *Saccharomyces boulardii* protease mediated *Clostridium difficile* toxin A and B effects in human colonic mucosa. *Infect Immun* 1999;67:302–7.
 14. Schneider SM, Girard-Pipau F, Filippi J, Hebuterne X, Krah K, Nano JL, et al. Effects of *Saccharomyces boulardii* on the intestinal flora of patients on long-term enteral nutrition. *Gastroenterology* 2002; 122:A459 (abstract).
 15. Girard P, Pansart Y, Lorette I, Gillardin JM. Dose-response relationship and mechanism of action of *Saccharomyces boulardii* in castor oil-induced diarrhea in rats. *Dig Dis Sci* 2003;48:770–74.
 16. Dahan S, Dalmasso G, Imbert V, Peyron JF, Rampal P, Czerucka. *Saccharomyces boulardii* interferes with enterohemorrhagic *Escherichia coli*-induced signaling pathways in T84 cells. *Infect Immun* 2003;71:766–73.
 17. Sougioultzis S, Simeonidis S, Bhaskar KR, Chen X, Anton PM, Keates S, et al. *Saccharomyces boulardii* produces a soluble anti-inflammatory factor that inhibits NF-kappaB-mediated IL-8 gene expression. *Biochem Biophys Res Commun* 2006;343:69–76.
 18. Martins FS, Vieira AT, Samir DA, Arantes R, Tiago F, Sousa LH et al. Inhibition of tissue inflammation and bacterial translocation as one of the protective mechanisms of *Saccharomyces boulardii* against *Salmonella* infection in mice. *Microbes Infect* 2013;15 (4):270–9
 19. Serce O, Benzer D, Gursoy T, Karatekin G, Ovali F. Efficacy of *Saccharomyces boulardii* on necrotizing enterocolitis or sepsis in very low birth weight infants: a randomized controlled trial. *Early Human Developm* 2013; 89:1033–36.
 20. Xu L, Wang Y, Wang Y, Fu J, Sun M, Mao Z, Vandenplas Y. A double-blinded randomized trial on growth and feeding tolerance with *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 in formula-fed preterm infants. *J Pediatr (Rio J)*, 2016;92:296–301.
 21. Castañeda C. Ecosistema Intestinal. Capítulo 19. Otras afecciones y microbiota intestinal. 2da. ed. 2014. Editorial Mendieta, Quito, pp 281–301.
 22. Gutiérrez P, Polanco I, Salazar-Lindo E. Manejo de la gastroenteritis aguda en menores de 5 años. Un enfoque basado en la evidencia. *An Pediatr (Barc)* 2010;72:220–40.
 23. Cruchet S, Furnes R, Maruy A, Hebel E, Palacios J, Medina F et al. The Use of Probiotics in Pediatric Gastroenterology: A Review of the Literature and Recommendations by Latin-American Experts. *Pediatr Drugs* 2015;12:199–216.
 24. Guarino A, Albano F, Ashkenazi S, Gendrel D, Hockstra H, Shamir R, et al. (ESPGHAN/ESPID) Evidence-Based Guidelines for the Management of Acute Gastroenteritis in Children in Europe Expert Working Group. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008;46:S81–S121.
 25. Castañeda C. Evaluación de los probióticos en la diarrea aguda infecciosa de la infancia: Estado actual. *Rev Gastrohnutr* 2015;17 (3), Supl 3, S17–S22.
 26. Billoo AG, Memon MA, Khaskheli SA, Murtaza G, Iqbal K, Seed Shekani M, et al. Role of a probioite (*Saccharomyces boulardii*) in management and prevention of diarrhoea. *World J Gastroenterol* 2006;12:4457–60.
 27. Swidsinski A, Loening-Baucke V, Manowsky J, Verstraelen H, Swidsinski. Functional anatomy of the colonic bioreactor:

impact of antibiotics and *Saccharomyces boulardii* on bacterial composition in human fecal cylinders. *Syst Appl Microbiol* 2016; 39;1:67–75.

28. Moré MI, Swidsinski A. *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 supports regeneration of the intestinal microbiota after diarrheic dysbiosis – a review. *Clin Experim Gastroenterol* 2015;8:237–55.

29. Surawicz MC. Role of probiotics in antibiotic-associated diarrhea, *Clostridium difficile*-associated diarrhea, and recurrent *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *J Clin Gastroenterol* 2008;42 (suppl 2):S64–S70.

30. Katz JA. Probiotics for the prevention of antibiotic-associated diarrhea and *Clostridium difficile* diarrhea. *J. Clin Gastroenterol* 2006;40:249–55.

31. McFarland LV. Meta-analysis of probiotics for the prevention of antibiotic associated diarrhea and the treatment of *Clostridium difficile* disease. *Amer J Gastroenterol* 2006;101:812–22.

32. Doron SI, Hibberd PI, Gorbach SL. Probiotics for prevention of antibiotic-associated diarrhea. *J Clin Gastroenterol* 2008;42:Suppl 2 S58–63.

33. Floch MH, Walter A, Guandalini S, Hibberd P, Gorbach SL, Surawicz C et al. Recommendations for probiotic use—2008. *J Clin Gastroenterol* 2008; 42, Suppl 2:S104–8.

34. Neish AS. Microbes in gastrointestinal health and disease.

Gastroenterology 2009;136:65–80.

35. Gaón D, García H, Winter L, Rodríguez N, Quintás R, González SN, et al. Effect of *Lactobacillus* strains and *Saccharomyces boulardii* on persistent diarrhea in children. *Medicina (B. Aires)* 2003;63:293–98.

36. Castañeda C, García E, Santa Cruz M, Fernández P. Efectos del *Saccharomyces boulardii* en niños con diarrea crónica, especialmente debido a giardiasis. *Rev Mex Pueric* 1995;2:12–16.

37. McFarland L. Meta-analysis of probiotics for the prevention of traveler's diarrhea. *Travel Med Infect Dis* 2007;5:97–105.

38. Czerucka D, Piche T, Rampal P. Review article: yeast as probiotics – *Saccharomyces boulardii*. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26:767–78.

39. Vandenplas Y, Brunser O, Szajewska H. *Saccharomyces boulardii* in childhood. *Eur J Pediatr* 2009; 168:253–65.

40. Cohen L, Ranque S, Raoult D. *Saccharomyces cerevisiae boulardii* transient fungemia after intravenous self-inoculation. *Med Mycol Case Rep* 2013;2:63–4.

41. Cassone M, Serra P, Mondillo F, Girolamo A, Scafetti S, Pistella E et al. Outbreak of *Saccharomyces cerevisiae* subtype *boulardii* fungemia patients neighboring those treated with a probiotic preparation of the organism. *J Clin Microbiol* 2003;41:5340–3

3D printing living tissues to form living structures

• August 15, 2017. Source: University of Oxford

Scientists at the University of Oxford have developed a new method to 3D-print laboratory-grown cells to form living structures. The approach could revolutionize regenerative medicine, enabling the production of complex tissues and cartilage that would potentially support, repair or augment diseased and damaged areas of the body.

In the journal *Scientific Reports*, an interdisciplinary team from the Department of Chemistry and the Department of Physiology, Anatomy and Genetics at Oxford and the Centre for Molecular Medicine at Bristol, demonstrated how a range of human and animal cells can be printed into high-resolution tissue constructs.

Interest in 3D printing living tissues has grown in recent years, but, developing an effective way to use the technology has been difficult, particularly since accurately controlling the position of cells in 3D is hard to do. They often move within printed structures

and the soft scaffolding printed to support the cells can collapse on itself. As a result, it remains a challenge to print high-resolution living tissues.

Led by Professor Hagan Bayley, Professor of Chemical Biology in Oxford's Department of Chemistry, the team devised a way to produce tissues in self-contained cells that support the structures to keep their shape.

The cells were contained within protective nanolitre droplets wrapped in a lipid coating that could be assembled, layer-by-layer, into living structures. Producing printed tissues in this way improves the survival rate of the individual cells, and allowed the team to improve on current techniques by building each tissue one drop at a time to a more favourable resolution.

To be useful, artificial tissues need to be able to mimic the behaviours and functions of the human body.

The method enables the fabrication of patterned cellular constructs, which, once fully grown, mimic or potentially enhance natural tissues.

Dr Sam Olof, Chief Technology Officer at OxSyBio, said: 'There are many potential applications for bio-printing and we believe it will be possible to create personalised treatments by using cells sourced from patients to mimic or enhance natural tissue function. In the future, 3D bio-printed tissues maybe also be used for diagnostic applications – for example, for drug or toxin screening.

Reference: Alexander D. Graham, Sam N. Olof, Madeline J. Burke, James P. K. Armstrong, Ellina A. Mikhailova, James G. Nicholson, Stuart J. Box, Francis G. Szele, Adam W. Perriman, Hagan Bayley. High-Resolution Patterned Cellular Constructs by Droplet-Based 3D Printing. *Scientific Reports*, 2017; 7 (1) DOI: 10.1038/s41598-017-06358-x