

Probióticos y prebióticos

Febrero de 2017



Equipo de Revisión de la WGO

Francisco Guarner (Coordinador, España), Mary Ellen Sanders (Co-Coordinadora, EE.UU.),
Rami Eliakim (Israel), Richard Fedorak (Canadá), Alfred Gangl (Austria),
James Garisch (Sudáfrica), Pedro Kaufmann (Uruguay), Tarkan Karakan (Turquía),
Aamir G. Khan (Pakistán), Nayoung Kim (Corea del Sur),
Juan Andrés De Paula (Argentina), Balakrishnan Ramakrishna (India),
Fergus Shanahan (Irlanda), Hania Szajewska (Polonia), Alan Thomson (Canadá),
Anton Le Mair (Países Bajos)

Expertos invitados

Dan Merenstein (EE.UU.)
Seppo Salminen (Finlandia)

Contenido

Contenido.....	2
Lista de tablas.....	2
Lista de figuras	3
1 Probióticos y prebióticos— el concepto	4
1.1 Historia y definiciones.....	4
1.2 Prebióticos y simbióticos	5
1.3 Géneros, especies y cepas utilizados como probióticos.....	6
1.4 Microbiota colonizante.....	7
1.5 Mecanismos de acción de los probióticos	8
2 Productos, declaraciones sanitarias y comercio.....	10
2.1 El mercado	10
2.2 Productos: posologías y calidad	11
2.3 Inocuidad del producto	11
3 Aplicaciones clínicas	12
3.1 Prevención del cáncer colorrectal	12
3.2 Tratamiento y prevención de la diarrea	12
3.2.1 Tratamiento de la diarrea aguda.....	12
3.2.2 Prevención de la diarrea aguda.....	12
3.2.3 Prevención de la diarrea asociada a antibióticos	12
3.2.4 Prevención de la diarrea por <i>Clostridium difficile</i>	12
3.2.5 Prevención de la diarrea inducida por la radiación.....	13
3.3 Erradicación del <i>Helicobacter pylori</i>	13
3.4 Prevención y tratamiento de la encefalopatía hepática.....	13
3.5 Respuesta inmunitaria	13
3.6 Enfermedad intestinal inflamatoria (EII)	13
3.6.1 Pouchitis o reservoritis.....	13
3.6.2 Colitis ulcerosa	13
3.6.3 Enfermedad de Crohn.....	14
3.7 Síndrome de intestino irritable (SII)	14
3.8 Cólico	14
3.9 Malabsorción de la lactosa.....	14
3.10 Enterocolitis necrotizante	14
3.11 Enfermedad hepática grasa no alcohólica	14
3.12 Prevención de infecciones sistémicas	14
4 Resúmenes de la evidencia a favor de probióticos y prebióticos en distintas afecciones en poblaciones adultas y pediátricas — el cuadro general.....	15
5 Referencias.....	27
5.1 Referencias generales	27
5.2 Referencias en el texto	28

Lista de tablas

Tabla 1 Definiciones.....	5
---------------------------	---

Tabla 2	Nomenclatura utilizada para microorganismos probióticos	6
Tabla 3	Microbiota intestinal humana	8
Tabla 4	Mecanismos de interacción entre probióticos, prebióticos y huésped	9
Tabla 5	Espectro de los productos que contienen probióticos.....	10
Tabla 6	Listas basadas en la evidencia de productos probióticos y sus respectivos beneficios	11
Tabla 7	Niveles de evidencia del Centro Oxford para Medicina Basada en la Evidencia	15
Tabla 8	Indicaciones para <u>adultos</u> basadas en la evidencia para probióticos, prebióticos, y simbióticos en gastroenterología.....	16
Tabla 9	Indicaciones <u>pediátricas</u> basadas en la evidencia para probióticos, prebióticos, y simbióticos en gastroenterología.....	23

Lista de figuras

Fig. 1	Microfotografía electrónica de Lactobacillus salivarius UCC118 adherido a células Caco-2	5
Fig. 2	Mecanismos de interacción entre la microbiota, los probióticos y el huésped	9

1 Probióticos y prebióticos— el concepto

1.1 Historia y definiciones

Hace más de un siglo, Elie Metchnikoff (un científico ruso, premio Nobel, y profesor en el Instituto Pasteur en París) postuló que las bacterias ácido lácticas (BAL) eran beneficiosas para la salud, y capaces de promover la longevidad. Metchnikoff sugirió que la “autointoxicación intestinal” y el envejecimiento resultante podrían suprimirse modificando la microbiota intestinal y reemplazando los microbios proteolíticos — que producen sustancias tóxicas como fenoles, indoles, y amoníaco derivados de la digestión proteica — por microbios útiles. Diseñó una dieta con leche fermentada con una bacteria a la que bautizó “Bacilo búlgaro.”

Este concepto siguió evolucionando. Frecuentemente, los trastornos del tracto intestinal eran tratados con bacteria no patogénicas viables para modificar o sustituir la microbiota intestinal. En 1917, antes de que Alexander Fleming descubriera la penicilina, el científico alemán Alfred Nissle aisló una cepa no patogénica de *Escherichia coli* a partir de las heces de un soldado de la Primera Guerra Mundial que no presentó enterocolitis durante un brote severo de shigelosis. Esa cepa resultó ser *Escherichia coli* cepa Nissle 1917, y constituye uno de los pocos ejemplos de un probiótico que no es BAL.

Henry Tissier (del Instituto Pasteur) aisló un *Bifidobacterium* de un lactante alimentado a pecho con el objetivo de administrárselo a lactantes que padecieran diarrea. Su hipótesis era que ese germen desplazaría a las bacterias proteolíticas que provocaran diarrea. En Japón, el Dr. Minoru Shirota aisló la cepa Shirota de *Lactobacillus casei* para enfrentar los brotes de diarrea. Hay un producto probiótico con esta cepa que se comercializa desde 1935.

Estos fueron los primeros predecesores en un campo científico que ha florecido. Hoy, una búsqueda de ensayos clínicos en humanos en PubMed muestra que se han publicado más de 1500 ensayos sobre probióticos y cerca de 350 sobre prebióticos. Si bien estos estudios son heterogéneos en relación con la o las cepas, los prebióticos analizados, y las poblaciones incluidas, la evidencia acumulada respalda la opinión que los beneficios son mensurables en muchos parámetros.

Los probióticos son microorganismos vivos que confieren un beneficio a la salud cuando se los administra en cantidades adecuadas [1] (Tabla 1). Las especies de *Lactobacillus* (Fig. 1) y *Bifidobacterium* son las más utilizadas como probióticos, pero también se utiliza la levadura *Saccharomyces boulardii* y algunas de las especies *E. coli* y *Bacillus*. Entre los agentes nuevos también se incluyen *Clostridium butyricum*, aprobado recientemente como alimento nuevo en la Unión Europea. Las bacterias ácido lácticas, como la especie *Lactobacillus*, que han sido utilizadas para la conservación de alimentos por fermentación durante miles de años, pueden actuar como agentes fermentadores de alimentos y, además, son potencialmente beneficiosos para la salud. Estrictamente hablando, sin embargo, el término “probiótico” debería reservarse para los microbios vivos que han demostrado ser beneficiosos para la salud en estudios controlados en humanos. La fermentación se aplica a nivel mundial en la conservación de varias materias primas agrícolas (cereales, raíces, tubérculos, frutas y hortalizas, leche, carne, pescado, etc.).

Tabla 1 Definiciones

Concepto	Definición
Probióticos	Microorganismos vivos que, al ser administrado en cantidades adecuadas, confieren un beneficio a la salud en el huésped
Prebióticos	Un ingrediente fermentado selectivamente que da lugar a cambios específicos en la composición y/o actividad de la microbiota gastrointestinal, confiriendo así beneficios a la salud del huésped
Simbióticos	Los productos que contienen tanto probióticos como prebióticos, que confieren beneficios a la salud
Bacterias ácido lácticas (BAL)	Clasificación funcional de bacterias fermentadoras Gram positivas, no patogénicas ni toxigénicas, que se asocian con la producción de ácido láctico a partir de carbohidratos, lo que las hace útiles para la fermentación de alimentos. En este grupo se incluyen las especies de <i>Lactobacillus</i> , <i>Lactococcus</i> , y <i>Streptococcus thermophilus</i> . Muchos probióticos también son LABs, pero algunos probióticos (como ciertas cepas de <i>E. coli</i> , formadoras de esporas, y levaduras usadas como probióticos) no lo son.
Fermentación	Proceso por el cual un microorganismo transforma los alimentos en otros productos, habitualmente a través de la producción de ácido láctico, etanol, y otros productos finales metabólicos

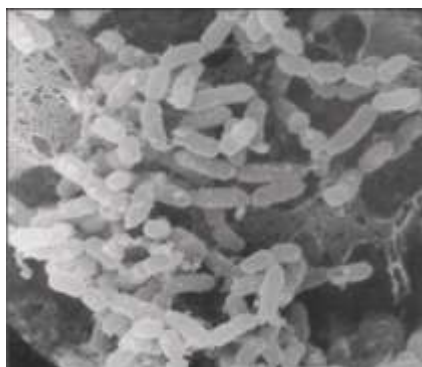


Fig. 1 Microfotografía electrónica de *Lactobacillus salivarius* UCC118 adherido a células Caco-2. Reproducido con permiso de Blackwell Publishing Ltd.

1.2 Prebióticos y simbióticos

El concepto de prebióticos es más reciente que el de probióticos, habiéndose propuesto inicialmente por Gibson y Roberfroid en 1995 [2]. Los aspectos clave de un prebiótico son que el huésped no los puede digerir y que beneficia la salud del individuo gracias a su influencia positiva sobre los microbios beneficiosos nativos. La administración o el uso de prebióticos o probióticos busca influir sobre el ambiente intestinal dominado por trillones de microbios comensales, para beneficiar la salud humana. Aunque tanto los probióticos como los prebióticos han demostrado tener efectos benéficos que se extienden más allá del intestino, esta guía se concentrará en los efectos que tienen sobre el intestino.

Los prebióticos son sustancias de la dieta (que fundamentalmente consisten en polisacáridos y oligosacáridos no almidón). La mayoría de los prebióticos se utilizan como ingredientes alimentarios—en galletitas, cereales, chocolate, cremas untables, y productos lácteos, por ejemplo. Entre los prebióticos comunes conocidos se encuentran:

- La oligofruktosa

- Inulina
- Galacto oligosacáridos
- Lactulosa
- Oligosacáridos de la leche materna

La lactulosa es un disacárido sintético utilizado para el tratamiento del estreñimiento y de la encefalopatía hepática. El prebiótico oligofruktosa se encuentra naturalmente en muchos alimentos, tales como trigo, cebolla, bananas, miel, ajo y puerro. La oligofruktosa también se puede aislar de la raíz de achicoria o se la puede sintetizar por métodos enzimáticos a partir de la sacarosa.

He aquí una lista de algunos de los muchos efectos fisiológicos que provoca la fermentación de la oligofruktosa en el colon:

- Aumenta la cantidad de bifidobacterias en el colon
- Aumenta la absorción de calcio
- Aumenta el peso de las heces
- Acorta el tiempo de tránsito gastrointestinal
- Posiblemente tenga un efecto hipolipemiante

Se parte del supuesto que el aumento de las bifidobacterias colónicas resulta beneficioso para la salud humana produciendo compuestos que inhiben a los potenciales patógenos, reduciendo los niveles de amoníaco, y produciendo vitaminas y enzimas digestivas.

Los simbióticos son combinaciones apropiadas de prebióticos y probióticos. Un producto simbiótico también ejerce un efecto prebiótico y probiótico.

1.3 Géneros, especies y cepas utilizados como probióticos

Las cepas de probióticos se identifican según su género, especie, subespecie (si corresponde) y una designación alfanumérica que identifique una determinada cepa. En la comunidad científica, hay un acuerdo en cuanto a la nomenclatura aplicable a los microorganismos—por ejemplo, *Lactobacillus casei* DN-114 001 o *Lactobacillus rhamnosus* GG. La comunidad científica no controla los nombres comerciales. Según las pautas de la OMS/FAO (<http://www.fao.org/3/a-a0512e.pdf>), los fabricantes de probióticos deben registrar sus cepas con un depositario internacional, quien le otorga una designación adicional a las cepas. La Tabla 2 muestra algunos ejemplos de las cepas comerciales y los nombres correspondientes.

Tabla 2 Nomenclatura utilizada para los microorganismos probióticos

Género	Especies	Subespecies	Designación de cepas	Designación de depositario de cepas internacional	Sobrenombre de cepas	Nombre del producto
<i>Lactobacillus</i>	<i>rhamnosus</i>	Ninguna	GG	ATTC 53103	LGG	Culturelle
<i>Bifidobacterium</i>	<i>animalis</i>	<i>Lactis</i>	DN-173 010	CNCM I-2494	<i>Bifidus regularis</i>	Activia yogur
<i>Bifidobacterium</i>	<i>longum</i>	<i>Longum</i>	35624	NCIMB 41003	Bifantis	Align

ATCC, Colección de Cultivo de Tipo Americano; CNCM, Colección Nacional de Cultivos de Microorganismos; NCIMB, Colección Nacional de Bacterias Industriales y Marinas.

En el caso de los probióticos es importante usar las designaciones de las cepas, ya que el enfoque más robusto sobre la evidencia de los probióticos es poder atribuirle beneficios (como los objetivos gastrointestinales específicos analizados en esta guía) a determinadas cepas o combinaciones de cepas de probióticos a una dosis eficaz.

Las recomendaciones del uso de probióticos, especialmente en la práctica clínica, deben vincular las cepas específicas con los beneficios declarados, basado en los estudios en humanos. Algunas cepas tienen propiedades singulares que pueden explicar ciertas actividades neurológicas, inmunológicas y antimicrobianas. Sin embargo, un concepto que surge del campo de los probióticos es reconocer que es probable que algunos mecanismos de la actividad probiótica sean compartidos entre las diferentes cepas, especies, o incluso géneros. Muchos probióticos pueden funcionar de manera similar con respecto a su capacidad de promover la resistencia a la colonización, regular el tránsito intestinal, o normalizar la microbiota alterada. Por ejemplo, la capacidad de mejorar la producción de ácidos grasos de cadena corta o de reducir el pH luminal en el colon puede ser un beneficio crucial expresado por muchas cepas de distintos probióticos. Por lo tanto, es posible que algunos beneficios de los probióticos surjan de muchas cepas de ciertas especies bien estudiadas de *Lactobacillus* and *Bifidobacterium*. Si la meta del consumo de probiótico es mejorar la salud del aparato digestivo, tal vez sirvan muchos preparados diferentes que contienen números adecuados de especies bien estudiadas.

En el campo de los probióticos es frecuente que las revisiones sistemáticas y los metaanálisis incluyan múltiples cepas. Ese tipo de enfoque es válido si se demuestra que los mecanismos de acción compartidos entre las diferentes cepas incluidas son los causantes del beneficio que se está evaluando.

1.4 Microbiota colonizante

Las funciones tanto de probióticos como de prebióticos están entrelazadas con los microbios que colonizan al ser humano. Los prebióticos sirven como fuente de alimento para los miembros beneficiosos de la comunidad de gérmenes comensales, promoviendo así la salud. La interacción entre los probióticos y las células anfitrionas, o los probióticos y los microbios residentes, ofrece un medio clave para influir en la salud del huésped.

El intestino contiene gran cantidad de gérmenes, localizados fundamentalmente en el colon, y comprenden cientos de especies (Tabla 3). Las estimaciones sugieren que hay más de 40 trillones de células bacterianas alojadas en el colon de un ser humano adulto (incluyendo una pequeña proporción de arqueas - menos de 1%). También se encuentran hongos y protistas, que contribuyen poco en términos del número de las células, mientras que los virus/fagos pueden exceder en número a las células bacterianas. En conjunto, los microbios del intestino agregan en promedio 600.000 genes a cada ser humano.

A nivel de las especies y cepas, la diversidad microbiana entre individuos es bastante llamativa: cada individuo aloja su propio patrón distintivo de composición bacteriana, determinado parcialmente por el genotipo del huésped como resultado de la colonización inicial al nacimiento por transmisión vertical, y por hábitos de la dieta.

En adultos sanos, la composición fecal es estable con el tiempo. En el ecosistema del intestino humano predominan dos divisiones bacterianas -*Bacteroidetes* y *Firmicutes*- que representan más del 90% de los microbios. El resto son *Actinobacteria*, *Proteobacteria*, *Verrucomicrobia* y *Fusobacteria*.

La interacción normal entre las bacterias intestinales y su huésped constituye una relación simbiótica. La presencia de un gran número de estructuras linfoides organizadas en la mucosa del intestino delgado (placas de Peyer) e intestino grueso (folículos linfoides aislados) refleja la importante influencia de las bacterias intestinales en la función inmunitaria. El epitelio que recubre estas estructuras está especializado en captar y hacer un muestreo de los antígenos, y contiene centros germinales linfoides que inducen respuestas inmunes adaptativas o adquiridas. En el colon, los microorganismos proliferan fermentando los sustratos disponibles de la dieta o a partir de secreciones endógenas y contribuyen a la nutrición del huésped.

Muchos estudios han demostrado que las poblaciones de microbios colonizadores difieren entre individuos sanos e individuos enfermos o que viven en condiciones insalubres. Sin embargo, los investigadores todavía no son capaces de definir la composición de una microbiota

humana sana. Algunas bacterias comensales (como *Roseburia*, *Akkermansia*, *Bifidobacterium* y *Faecalibacterium prausnitzii*) parecen estar asociadas más comúnmente con un estado saludable, pero actualmente se está trabajando activamente en esa área de investigación para determinar si la suplementación con estas bacterias puede mejorar la salud o revertir la enfermedad.

Tabla 3 Microbiota intestinal humana. La microbiota intestinal forma un ecosistema diverso y dinámico que incluye bacterias, arqueas, eucariotas y virus que se han adaptado a vivir sobre la superficie de la mucosa intestinal o dentro de la luz intestinal

Estómago y duodeno	<ul style="list-style-type: none"> • Aloja números muy bajos de microorganismos: <math> < 10^3 </math> células por gramo de contenido • Principalmente lactobacilos y estreptococos • Las secreciones ácidas, biliares y pancreáticas suprimen la mayoría de los microbios ingeridos • La actividad motora propulsora fásica impide la colonización estable de la luz (lo mismo sucede en el intestino delgado) 	
Yeyuno e íleon	<ul style="list-style-type: none"> • Las cifras aumentan progresivamente de 10^4 en el yeyuno a 10^7 células por gramo de contenido en el íleo distal 	
Intestino grueso	<ul style="list-style-type: none"> • Densamente poblado por anaerobios: hasta 10^{12} células por gramo de contenido luminal 	

Clave: 1, boca; 2, faringe; 3, lengua; 4, esófago; 5, páncreas; 6, estómago; 7, hígado; 8, vesícula biliar; 9, colon transversa; 10, colon descendente; 11, duodeno; 12, yeyuno; 13, colon ascendente; 14, colon sigmoide; 15, íleo; 16, recto; 17, ano.

1.5 Mecanismos de acción de los probióticos

Los prebióticos afectan a las bacterias intestinales aumentando el número de bacterias anaerobias beneficiosas y disminuyendo la población de microorganismos potencialmente patógenos. Los probióticos afectan el ecosistema intestinal al afectar los mecanismos inmunológicos de la mucosa, interactuando con microorganismos comensales o potencialmente patógenos, generando productos metabólicos finales, como ácidos grasos de cadena corta, y comunicándose con las células del huésped utilizando señales químicas (Figura 2; Tabla 4). Estos mecanismos pueden conducir al antagonismo de patógenos potenciales, a un mejoramiento del ambiente intestinal, a un reforzamiento de la barrera intestinal, a la regulación negativa de la inflamación y a la regulación positiva de la respuesta inmunitaria a provocaciones antigénicas. Se cree que estos fenómenos median la mayoría de los efectos beneficiosos, como reducir la incidencia y gravedad de la diarrea, lo que constituye la base de uno de los usos más ampliamente reconocidos de los probióticos.

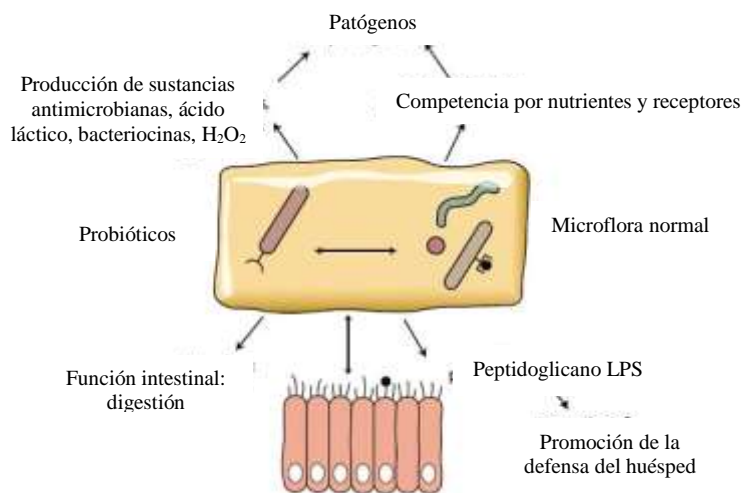


Fig. 2 Mecanismos de interacción entre la microbiota, los probióticos y el huésped. La microbiota normal y los probióticos interactúan con el huésped en actividades metabólicas y en la función inmunitaria y evitan la colonización por microorganismos oportunistas y patógenos. Reproducido con permiso de Blackwell Publishing Ltd.

Tabla 4 Mecanismos de interacción entre probióticos, prebióticos y huésped. La simbiosis entre microbiota y huésped puede optimizarse mediante intervenciones farmacológicas o nutricionales en el ecosistema microbiano intestinal utilizando probióticos o prebióticos

Probióticos	
Beneficios inmunológicos	<ul style="list-style-type: none"> • Activan a los macrófagos locales para que aumenten la presentación de antígenos a los linfocitos B y que aumenten la secreción de inmunoglobulina A (IgA) tanto a nivel local como sistémico • Modulan el perfil de citoquinas • Inducen tolerancia a antígenos alimentarios
Beneficios no inmunológicos	<ul style="list-style-type: none"> • Digieren el alimento y compiten con los patógenos por nutrientes • Alteran el pH local para crear un ambiente local desfavorable para los patógenos • Producen bacteriocinas que inhiben los patógenos • Eliminan los radicales superóxidos • Estimulan la producción de mucina por parte del epitelio • Mejoran la función de la barrera intestinal • Compiten por la adherencia de los patógenos • Modifican las toxinas de los patógenos

Prebióticos

- Efectos metabólicos: producción de ácidos grasos de cadena corta, absorción de iones (Ca, Fe, Mg)
- Mejoran la inmunidad del huésped (producción de IgA, modulación de las citoquinas, etc.)

2 Productos, declaraciones sanitarias y comercio

2.1 El mercado

Los productos que contienen probióticos han tenido éxito en muchas regiones del mundo. Hay varios productos disponibles comercialmente, desde alimentos convencionales hasta medicamentos de receta (Tabla 5).

Tabla 5 Espectro de los productos que contienen probióticos

Tipo de producto	Alimento	Sustitutos de comidas	Suplemento dietético *	Producto de salud natural †	Medicamento de venta libre	Medicamento de receta
Población objetivo	Generalmente saludable	Gente con necesidades nutricionales particulares	Población general	Generalmente sano o con afecciones médicas no graves	Gente que necesita evitar o tratar una enfermedad	Gente que necesita evitar o tratar una enfermedad grave
Tipo de declaración posible	Mejora o mantiene la salud	Dieta saludable para consumidor objetivo	Mejora o mantiene la salud	Mejora o mantiene la salud o trata afecciones leves	Trata patologías leves	Trata o evita enfermedades

* Habitualmente comprimidos, cápsulas y sachets que contienen las bacterias liofilizadas.

† Esta categoría es específica para Canadá.

Las afirmaciones que se pueden hacer sobre estos tipos de productos difieren dependiendo de la supervisión regulatoria en cada región. Lo más común es que los probióticos y los prebióticos se vendan como alimentos o como suplementos alimentarios. Habitualmente, no se permite mencionar enfermedades o patologías, las afirmaciones tienden a ser generales y los productos están dirigidos a la población en general saludable. “Productos naturales para la salud” es una categoría específica para Canadá, donde las autoridades reguladoras aprueban las declaraciones y se permite utilizar el producto para tratar enfermedades.

Desde una perspectiva científica, para ser adecuada, la descripción de un producto probiótico expresada en la etiqueta debe incluir:

- Identificación de género y especie, con nomenclatura congruente con los nombres científicos reconocidos actualmente
- Designación de cepa
- Recuento de organismos viables de cada cepa al final de la vida útil
- Condiciones de almacenamiento recomendadas
- Inocuidad bajo las condiciones de uso recomendadas
- La dosis recomendada, que debería basarse en la inducción del efecto fisiológico declarado
- Una descripción exacta del efecto fisiológico, en la medida de lo permitido por la ley
- Información de contacto para vigilancia luego del lanzamiento comercial

El mercado global de probióticos fue valorado en US \$ 32,06 mil millones en 2013, según un informe de Grand View Research de 2015. Tener que elegir entre una multitud de alimentos, suplementos y productos farmacéuticos en el mercado puede ser una tarea desalentadora. En la Tabla 6 se ofrece una lista de documentos que pueden dar una cierta orientación.

Tabla 6 Listas basadas en la evidencia de productos probióticos y sus respectivos beneficios. Ambas listas fueron financiadas por subvenciones no restrictas de entidades comerciales

Organización	Título	Referencia
European Society of Primary Care Gastroenterology	<i>Consensus Guidelines on Probiotics</i>	http://espcg.eu/wp-content/uploads/2013/09/ENGLISH-LEAFLET-ESPCG-2013-Consensus-Guidelines-on-Probiotics.pdf
Global Alliance for Probiotics	<i>Clinical Guide to Probiotic Supplements Available in Canada</i>	http://www.probioticchart.ca/
	<i>Clinical Guide to Probiotic Supplements Available in the United States</i>	http://usprobioticguide.com/

2.2 Productos: posologías y calidad

La calidad de los productos probióticos depende del fabricante en cuestión. Dado que la mayoría no están elaborados siguiendo las normas farmacéuticas, las autoridades reguladoras no pueden supervisar el cumplimiento con las normas de calidad. Las cuestiones que son importantes específicamente para la calidad probiótica incluyen el mantenimiento de la viabilidad (expresado por las unidades formadoras de colonias, o UFC) hasta el final de la vida útil del producto, y el uso de la nomenclatura actual para identificar el género, la especie y la cepa de todos organismos incluidos en el producto.

La dosis de probióticos necesaria varía mucho dependiendo de la cepa y el producto. Si bien muchos productos de venta libre aportan entre 1-10 mil millones de UFC/dosis, algunos productos han demostrado ser eficaces a niveles más bajos, mientras que algunos requieren bastante más. No es posible establecer una dosis general necesaria de probióticos; la dosificación debe basarse en estudios en humanos que muestren un beneficio para la salud.

Dado que los probióticos están vivos, pueden ir muriéndose durante el almacenamiento del producto. Las empresas responsables que los elaboran ponen un excedente, para que al final de la vida útil del producto no caigan por debajo de la potencia declarada en la etiqueta. Aunque no tan bien estudiadas como otras, las cepas probióticas formadoras de esporas tienen la ventaja resistir más al estrés ambiental durante su vida útil. En algunos casos se ha demostrado que los productos probióticos en el mercado no cumplen con lo declarado en la etiqueta en cuanto al número y tipo de microbios viables presentes en el producto.

Nota: Para reducir al mínimo los riesgos de toxicidad y la pérdida de efectos que se da entre la producción y el final de la vida útil, tal vez se requiera un determinado rango admisible de unidades formadoras de colonias [3,4].

2.3 Inocuidad del producto

La mayoría de los probióticos en uso hoy en día provienen de alimentos fermentados o de los microbios que colonizan a un ser humano sano, y se han utilizado en productos durante décadas. Considerando la prevalencia de lactobacilos en los alimentos fermentados como colonizadores normales del cuerpo humano, y el bajo nivel de infección que se les atribuye, los expertos en el tema estiman que su potencial patogénico es bastante bajo. Las especies de *Bifidobacterium*

gozan de una trayectoria de seguridad similar. La mayoría de los productos están diseñados para una población generalmente sana, por lo que en el caso de personas con compromiso inmunitario o enfermedad de base grave es mejor restringir su uso a las cepas e indicaciones que tienen eficacia comprobada, como se describe en la sección 4. Las normas de calidad microbiológica deben satisfacer las necesidades de los pacientes en riesgo, tal como sostienen Sanders y col. [4]. Las pruebas o el uso de nuevos probióticos con indicaciones para otras enfermedades sólo son aceptables si cuentan con la aprobación de un comité de ética independiente. Las bacterias ácido lácticas tradicionales, asociadas desde hace mucho con la fermentación de los alimentos, se consideran generalmente seguras para el consumo oral como parte de alimentos y de suplementos para la población generalmente sana y en los niveles usados tradicionalmente.

3 Aplicaciones clínicas

A continuación se resume el pensamiento actual sobre las aplicaciones clínicas de diversos probióticos o prebióticos en gastroenterología. Las recomendaciones para las diferentes indicaciones en particular se basan en niveles de evidencia graduada (Tabla 7) y se resumen en las Tablas 8 y 9.

3.1 Prevención del cáncer colorrectal

- Si bien se piensa que la dieta contribuye a la aparición del cáncer colorrectal, y si bien tanto los probióticos como los prebióticos han demostrado mejorar los biomarcadores asociados con este cáncer, son limitados los datos que muestran algún beneficio de los probióticos o prebióticos en la prevención del cáncer colorrectal en humanos.

3.2 Tratamiento y prevención de la diarrea

3.2.1 Tratamiento de la diarrea aguda

- Algunas cepas probióticas actúan reduciendo la gravedad y la duración de la diarrea infecciosa aguda en niños. La administración oral acorta la duración de la enfermedad diarreica aguda en niños aproximadamente 1 día. Se han publicado varios metaanálisis de ensayos clínicos controlados sobre otras cepas probióticas que muestran resultados consistentes, sugiriendo que los probióticos probablemente sean seguros y eficaces. Sin embargo, los mecanismos de acción pueden ser específicos para cada cepa.

3.2.2 Prevención de la diarrea aguda

- En la prevención de la diarrea de adultos y niños, hay pruebas de que ciertos probióticos pueden ser eficaces en algunos contextos en particular.

3.2.3 Prevención de la diarrea asociada a antibióticos

- Para la prevención de la diarrea asociada a antibióticos, existen fuertes evidencias de eficacia en adultos o niños que están recibiendo antibióticos.

3.2.4 Prevención de la diarrea por *Clostridium difficile*

- Un metaanálisis de 2016 [5] concluyó que los probióticos pueden reducir el riesgo de presentar diarrea asociada a *C. difficile* en pacientes que reciben antibióticos. Sin embargo, los autores advierten que se necesitan más estudios para determinar la mejor dosis y cepa.

3.2.5 Prevención de la diarrea inducida por la radiación

- La microbiota intestinal puede desempeñar un papel importante en la diarrea inducida por la radiación, reforzando la función de barrera intestinal, mejorando la inmunidad innata y estimulando los mecanismos de reparación intestinal. Un metaanálisis de 2013 [6] concluyó que los probióticos pueden ser beneficiosos en la prevención y posiblemente en el tratamiento de la diarrea inducida por radiación.

3.3 Erradicación del *Helicobacter pylori*

- El Informe de Consenso de Maastricht V/Florenia de 2016 sobre el tratamiento de la infección por *H. pylori* concluyó que los probióticos y los prebióticos son promisorios para reducir los efectos secundarios del tratamiento de *H. pylori*. Sin embargo, la calidad de la evidencia y el grado de recomendación fueron bajos. Un metaanálisis de ensayos aleatorios realizado en 2014 [7] sugiere que la suplementación de regímenes de antibióticos contra *H. pylori* con ciertos probióticos también puede ser eficaz para aumentar las tasas de erradicación y puede considerarse útil para los pacientes en los que no se haya logrado la erradicación. No hay evidencia que apoye la eficacia de un probiótico por sí solo, sin antibióticos concomitantes.

3.4 Prevención y tratamiento de la encefalopatía hepática

- Es frecuente el uso de prebióticos como la lactulosa para la prevención y el tratamiento de la encefalopatía hepática. La evidencia disponible para una mezcla probiótica sugiere que es capaz de revertir una encefalopatía hepática mínima.

3.5 Respuesta inmunitaria

- Existe evidencia que sugiere que varias cepas probióticas y el prebiótico oligofructosa son útiles para mejorar la respuesta inmunitaria. Se han obtenido evidencias de mejoras en las respuestas inmunitarias en estudios dirigidos a prevenir enfermedades infecciosas agudas (diarrea nosocomial en niños, episodios invernales de influenza) y estudios que analizaron las respuestas de anticuerpos a vacunas.

3.6 Enfermedad intestinal inflamatoria (EII)

3.6.1 *Pouchitis* o reservoritis

- Existe una buena evidencia de la utilidad de ciertos probióticos en la prevención de un primer episodio de *pouchitis* y en la prevención de futuras recaídas de la *pouchitis* después de inducir la remisión con antibióticos. Se pueden recomendar probióticos a los pacientes con *pouchitis* de actividad leve, o como tratamiento de mantenimiento para aquellos pacientes que estén en remisión.

3.6.2 Colitis ulcerosa

- Algunos probióticos han demostrado ser seguros y tan eficaces como la terapia convencional para mejorar las tasas de respuesta y remisión en la colitis ulcerosa de leve a moderadamente activa, tanto en poblaciones adultas como pediátricas.

3.6.3 Enfermedad de Crohn

- Los estudios de probióticos en la enfermedad de Crohn han indicado que no hay evidencia de que los probióticos sean beneficiosos para el mantenimiento de la remisión de la enfermedad de Crohn.

3.7 Síndrome de intestino irritable (SII)

- Los estudios publicados muestran consistentemente una reducción de la distensión abdominal y la flatulencia como resultado de tratamientos probióticos; algunas cepas pueden aliviar el dolor y dar un alivio general. La literatura sugiere que ciertos probióticos pueden aliviar los síntomas y mejorar la calidad de vida en pacientes con dolor abdominal funcional.

3.8 Cólico

- Se ha demostrado que ciertas cepas probióticas reducen el tiempo de llanto en bebés alimentados a pecho con cólicos.

3.9 Malabsorción de la lactosa

- *Streptococcus thermophilus* y *Lactobacillus delbrueckii* subsp. *Bulgaricus* mejoran la digestión de la lactosa y reducen los síntomas relacionados con su intolerancia. Esto se confirmó en una serie de estudios controlados con individuos que consumen yogur con cultivos vivos.

3.10 Enterocolitis necrotizante

- La suplementación con probióticos reduce el riesgo de enterocolitis necrotizante en recién nacidos prematuros. Los metaanálisis de ensayos controlados aleatorizados también han mostrado una reducción del riesgo de muerte en grupos tratados con probióticos, aunque no todas las preparaciones probióticas probadas son efectivas. El número que se necesita tratar para evitar una muerte por todas las causas con el tratamiento con probióticos es 20.

3.11 Enfermedad hepática grasa no alcohólica

- La utilidad de ciertos probióticos como una opción terapéutica para mitigar la esteatohepatitis ha sido probada a través de una serie de ensayos clínicos aleatorizados en adultos y niños. Los probióticos mejoraron los resultados del modelo de evaluación de la homeostasis (HOMA, por su sigla en inglés), colesterolemia, factor de necrosis tumoral- α (TNF- α) y pruebas de función hepática - alanina aminotransferasa (ALT) y aspartato aminotransferasa (AST). Se necesitan más estudios para confirmar los beneficios a largo plazo.

3.12 Prevención de infecciones sistémicas

- No hay pruebas suficientes para apoyar el uso de probióticos y simbióticos en pacientes adultos en estado crítico en unidades de cuidados intensivos.

Si bien el tema no está incluido en el alcance de esta guía, puede ser de interés para los lectores notar que probióticos y prebióticos han demostrado afectar varios resultados clínicos que están fuera del espectro normal de la enfermedad gastrointestinal. Las nuevas evidencias sugieren que la microbiota intestinal puede afectar varias afecciones no gastrointestinales, estableciendo así un vínculo entre esas afecciones y el tracto gastrointestinal. Muchos estudios han demostrado que los probióticos pueden reducir la vaginosis bacteriana, prevenir la

dermatitis atópica en los lactantes, reducir los patógenos orales y las caries dentales y reducir la incidencia y duración de las infecciones comunes del tracto respiratorio superior. El beneficio neto de los probióticos durante el período perinatal previniendo enfermedades alérgicas ha llevado a una recomendación de la Organización Mundial de Alergia sobre el uso de probióticos durante el embarazo, la lactancia materna y el destete en familias con alto riesgo de enfermedad alérgica. También se están probando probióticos y prebióticos para la prevención de algunas manifestaciones del síndrome metabólico, incluyendo exceso de peso, diabetes tipo 2 y dislipidemia.

4 Resúmenes de la evidencia a favor de probióticos y prebióticos en distintas afecciones en poblaciones adultas y pediátricas — el cuadro general

Las Tablas 8 y 9 resumen una serie de condiciones gastrointestinales para las que hay evidencia de al menos un ensayo clínico bien diseñado que indica la eficacia de la administración oral de una determinada cepa probiótica o un prebiótico. El propósito de estas tablas es informar al lector sobre la existencia de estudios que apoyen la eficacia y seguridad de los productos enumerados, ya que es posible que algunos otros productos que se encuentran a la venta en el mercado no se hayan probado.

La lista puede no estar completa, ya que hay nuevos estudios en proceso de publicación. El nivel de evidencia puede variar entre las diferentes indicaciones. Las dosis mostradas son las utilizadas en el ensayo controlado aleatorizado. El orden de los productos enumerados es aleatorio.

No hay evidencia que surja de estudios comparativos para clasificar los productos en términos de eficacia. Las tablas no proporcionan grados de recomendación, sino sólo niveles de evidencia según los criterios del Centro Oxford para Medicina Basada en la Evidencia (Tabla 7). También se muestran las recomendaciones de sociedades médicas.

Tabla 7 Niveles de evidencia del Centro Oxford para Medicina Basada en la Evidencia para los beneficios del tratamiento en relación con la pregunta “¿Sirve intervenir?”

Nivel de evidencia	Tipo de estudio
1*	Revisión sistemática de ensayos aleatorizados o ensayos de $n=1$
2*	Ensayo aleatorizado o estudio observacional con efecto dramático
3*	Estudio de cohorte controlado no aleatorizado/de seguimiento †
4*	Serie de casos, estudios de control de casos, o estudios controlados históricamente †
5	Razonamiento basado en un mecanismo

Fuente: “2011 Levels of Evidence,” Oxford Centre for Evidence-Based Medicine (<http://www.cebm.net/index.aspx?o=5653>).

* El nivel puede ser degradado a causa de la calidad del estudio, la imprecisión, su calidad indirecta – por los criterios PICO (por la sigla en inglés), que se refieren a la población del estudio, la intervención, la comparación y los resultados que no coinciden con los criterios PICO de la pregunta debido a inconsistencia entre los estudios, o porque el tamaño del efecto absoluto es muy pequeño. El nivel puede mejorarse si el tamaño del efecto es grande o muy grande.

† Como siempre, una revisión sistemática suele ser mejor que un estudio individual.

Tabla 8 Indicaciones *para adultos* basadas en la evidencia para probióticos, prebióticos, y simbióticos en gastroenterología. * Centro de Oxford para los niveles de evidencia de la medicina basada en la evidencia (ver Tabla 7)

ADULTO					
Trastorno, acción	Cepa de probiótico, prebiótico, simbiótico	Dosis recomendada	Nivel de evidencia*	Refs.	Comentarios
Diarrea					
Tratamiento de diarrea aguda en adultos	<i>Lactobacillus paracasei</i> B 21060 o <i>L. rhamnosus</i> GG	10 ⁹ UFC, dos veces al día	3	[8]	–
	<i>Saccharomyces boulardii</i> CNCM I-745, cepa de <i>S. cerevisiae</i>	5x10 ⁹ UFC/cápsula o 250 mg dos veces al día	2	[9,10]	–
Diarrea asociada a antibióticos	Yogur con <i>Lactobacillus casei</i> DN114, <i>L. bulgaricus</i> , y <i>Streptococcus thermophilus</i>	≥ 10 ¹⁰ UFC/día	1	[11]	Prevención de DAA en diferentes situaciones clínicas (pacientes internados y ambulatorios)
	<i>Lactobacillus acidophilus</i> CL1285 y <i>L. casei</i> (Bio-K+ CL1285)	≥ 10 ¹⁰ UFC/día	1	[11]	
	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG	10 ¹⁰ UFC/cápsula dos veces al día	1	[11]	
	<i>Saccharomyces boulardii</i> CNCM I-745	5x10 ⁹ UFC/cápsula o 250 mg dos veces al día	1	[11,12]	
	<i>Lactobacillus reuteri</i> DSM 17938	1 × 10 ⁸ UFC dos veces al día	3	[13]	Prevención de DAA en pacientes hospitalizados
	<i>Lactobacillus acidophilus</i> NCFM, <i>L. paracasei</i> Lpc-37, <i>Bifidobacterium lactis</i> Bi-07, <i>B. lactis</i> BI-04	1.70 ¹⁰ UFC	2	[14]	
	<i>Bifidobacterium bifidum</i> W23, <i>B. lactis</i> W18, <i>B. longum</i> W51, <i>Enterococcus faecium</i> W54, <i>Lactobacillus acidophilus</i> W37 y W55, <i>L. paracasei</i> W72, <i>L. plantarum</i> W62, <i>L. rhamnosus</i> W71, y <i>L. salivarius</i> W24	10 ⁹ UFC/g (5 g dos veces al día)	2	[15]	–
Prevención de diarrea asociada a <i>Clostridium</i>	<i>Lactobacillus acidophilus</i> CL1285 y <i>L. casei</i> LBC80R	5 × 10 ¹⁰ UFC/día y 4–10 × 10 ¹⁰ UFC/día	2	[16]	–

ADULTO					
Trastorno, acción	Cepa de probiótico, prebiótico, simbiótico	Dosis recomendada	Nivel de evidencia*	Refs.	Comentarios
<i>difficile</i> (o prevención de recurrencia)	Yogur con <i>Lactobacillus casei</i> DN114 y <i>L. bulgaricus</i> y <i>Streptococcus thermophilus</i>	10 ⁷ –10 ⁸ UFC dos veces al día	2	[17]	–
	<i>Saccharomyces boulardii</i> CNCM I-745	5x10 ⁹ UFC/cápsula o 250 mg dos veces al día	3	[17]	–
	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> HN001 + <i>L. acidophilus</i> NCFM	10 ⁹ UFC una vez/día	3	[18]	Reducción del recuento fecal de <i>Clostridium difficile</i> en pacientes añosos sin diarrea
	<i>Lactobacillus acidophilus</i> + <i>Bifidobacterium bifidum</i> (cepas Cultech)	2 × 10 ¹⁰ UFC, una vez/día	3	[19]	–
	Oligofruktosa	4 g, tres veces/día	3	[20]	–
<i>Helicobacter pylori</i> (HP)					
Terapia coadyuvante para la erradicación de HP	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG	6 × 10 ⁹ dos veces al día	2	[7]	Reducción de los efectos colaterales relacionados con la terapia en la terapia de primera línea
	<i>Bifidobacterium animalis</i> subsp. <i>lactis</i> (DSM15954), <i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG	10 ⁸ –10 ¹⁰ bacterias vivas dos veces al día	2	[21]	Reducción de los efectos colaterales relacionados con la terapia
	<i>Lactobacillus reuteri</i> DSM 17938	1 × 10 ⁸ , UFC tres veces/día	2	[22]	Reducción de los efectos colaterales relacionados con la terapia en la terapia de segunda línea con levofloxacina
	Mezcla de <i>Lactobacillus acidophilus</i> y <i>L. bulgaricus</i> y <i>Bifidobacterium bifidum</i> y <i>Streptococcus thermophilus</i> y galacto oligosacáridos	5 × 10 ⁸ + 1 × 10 ⁹ , células vivas dos veces al día	2	[23]	Mejora el cumplimiento del tratamiento en la terapia secuencial
	<i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Streptococcus faecalis</i> , <i>Bacillus subtilis</i>	5 × 10 ⁶ , 2.5 × 10 ⁶ , 5 × 10 ³	3	[24]	Mejora las tasas de erradicación en la terapia de primera línea

ADULTO					
Trastorno, acción	Cepa de probiótico, prebiótico, simbiótico	Dosis recomendada	Nivel de evidencia*	Refs.	Comentarios
	<i>Saccharomyces boulardii</i> CNCM I-745	5x10 ⁹ UFC/cápsula o 250 mg dos veces al día	1	[7]	Reducción de los efectos colaterales relacionados con el tratamiento
	Kefir	250 ml dos veces al día	3	[25]	
	<i>Bacillus clausii</i> (cepas de Enterogermina)	2 × 10 ⁹ esporas, tres veces/día	2	[26]	
	<i>Lactobacillus reuteri</i> DSM 17938 y <i>L. reuteri</i> ATCC 6475,	1 × 10 ⁸ UFC de cada cepa, dos veces al día	2	[27,28]	–
Enfermedad hepática					
Encefalopatía hepática	Disacáridos no absorbibles (lactulosa)	45–90 g/ día	1	[29]	–
	Mezcla que contiene cepas de <i>Lactobacillus plantarum</i> , <i>Lactobacillus casei</i> , <i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Lactobacillus delbrueckii subsp. bulgaricus</i> , <i>Bifidobacterium infantis</i> , <i>Bifidobacterium longum</i> , <i>Bifidobacterium breve</i> y <i>Streptococcus salivarius subsp. thermophilus</i>	1 × 10 ⁸ UFC tres veces/día	2	[30]	Profilaxis primaria de la EH
	Mezcla que contiene cepas de <i>Lactobacillus plantarum</i> , <i>Lactobacillus casei</i> , <i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Lactobacillus delbrueckii subsp. bulgaricus</i> , <i>Bifidobacterium infantis</i> , <i>Bifidobacterium longum</i> , <i>Bifidobacterium breve</i> y <i>Streptococcus salivarius subsp. thermophilus</i>	1 × 10 ⁸ UFC tres veces/día	2	[31,32]	Profilaxis secundaria de la EH
	Yogur con <i>Streptococcus thermophilus</i> , <i>Lactobacillus bulgaricus</i> , <i>L. acidophilus</i> , bifidobacteria, y <i>L. casei</i>	12 onzas/día	2	[33]	Mejora de la encefalopatía hepática mínima
EHGNA	Yogur (con <i>Lactobacillus bulgaricus</i> y <i>Streptococcus thermophilus</i>) enriquecido con <i>L. acidophilus</i> La5 y <i>Bifidobacterium lactis</i> Bb12	300 g/día	3	[34]	Mejora de las aminotransferasas

ADULTO					
Trastorno, acción	Cepa de probiótico, prebiótico, simbiótico	Dosis recomendada	Nivel de evidencia*	Refs.	Comentarios
	Mezcla de <i>Lactobacillus casei</i> , <i>L. rhamnosus</i> , <i>Streptococcus thermophilus</i> , <i>Bifidobacterium breve</i> , <i>L. acidophilus</i> , <i>B. longum</i> , y <i>L. bulgaricus</i> + fructo-oligosacáridos	Por lo menos 10 ⁷ UFC dos veces al día	3	[35,36]	Mejora de las aminotransferasas, junto con mejora de HOMA-IR y elastografía transitoria
EHNA	<i>Lactobacillus bulgaricus</i> y <i>Streptococcus thermophilus</i>	Un comprimido con 500 millones, una vez /día	3	[37]	Mejora de las aminotransferasas
	<i>Bifidobacterium longum</i> W11 + FOS	5.000 millones de bacterias vivas una vez /día	2	[38]	Mejora de las aminotransferasas y la puntuación de la actividad histológica EHNA
SII					
	<i>Bifidobacterium bifidum</i> MIMBb75	1 × 10 ⁹ UFC una vez/día	3	[39]	Mejora general de los síntomas y la calidad de vida del SII
	<i>Lactobacillus plantarum</i> 299v (DSM 9843)	5 × 10 ⁷ mil millones de UFC una vez/día	2	[40,41]	Mejora de la gravedad del dolor abdominal
	<i>Escherichia coli</i> DSM17252	10 ⁷ UFC tres veces al día	2	[41]	–
	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> NCIMB 30174, <i>L. plantarum</i> NCIMB 30173, <i>L. acidophilus</i> NCIMB 30175, y <i>Enterococcus faecium</i> NCIMB 30176.	10 mil millones de bacterias	2	[42]	Mejora de la puntuación de SII, principalmente en la puntuación de dolor y hábitos intestinales
	<i>Bacillus coagulans</i> y fructo-oligosacáridos	15 × 10 ⁷ , tres veces al día	2	[43]	Disminuye el dolor, mejora el estreñimiento
	<i>Lactobacillus animalis</i> subsp. <i>lactis</i> BB-12®, <i>L. acidophilus</i> LA-5®, <i>L. delbrueckii</i> subsp. <i>bulgaricus</i> LBY-27, <i>Streptococcus thermophilus</i> STY-31	4 mil millones de UFC, dos veces al día	3	[44]	Mejora del dolor y la distensión abdominal
	<i>Saccharomyces boulardii</i> CNCM I-745	5x10 ⁹ UFC/cápsula o 250 mg dos veces al día	2	[45]	Mejora de la puntuación de calidad de vida relacionada a SII

ADULTO					
Trastorno, acción	Cepa de probiótico, prebiótico, simbiótico	Dosis recomendada	Nivel de evidencia*	Refs.	Comentarios
	<i>Bifidobacterium infantis</i> 35624	10 ⁸ UFC, una vez/día	2	[46,47]	Mejora de la valoración general de los síntomas de SII de los sujetos
	<i>Bifidobacterium animalis</i> DN-173 010 en leche fermentada (con <i>Streptococcus thermophilus</i> y <i>Lactobacillus bulgaricus</i>)	10 ¹⁰ UFC, dos veces al día	2	[48,49]	Mejora de la Calidad de Vida relacionada a la salud en el SII en el que predomina el estreñimiento
	<i>Lactobacillus acidophilus</i> SDC 2012, 2013	10 ¹⁰ UFC, una vez/día	3	[41,50]	–
	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG, <i>L. rhamnosus</i> LC705, <i>Propionibacterium freudenreichii</i> subsp. <i>shermanii</i> JS DSM 7067, <i>Bifidobacterium animalis</i> subsp. <i>lactis</i> Bb12 DSM 15954	10 ¹⁰ UFC, una vez/día	2	[41,51]	–
	Fructo oligosacáridos de cadena corta	5 g/día	3	[52]	–
	Galacto-oligosacáridos	3.5 g/día	2	[53]	–
	<i>Bacillus coagulans</i> GBI-30, 6086	2 × 10 ⁹ UFC, una vez/día	3	[54]	–
	<i>Pediococcus acidilactici</i> CECT 7483, <i>Lactobacillus plantarum</i> CECT 7484, <i>L. plantarum</i> CECT 7485	3–6 × 10 ⁹ CFU/cápsula, una vez / día	3	[55]	–
Estreñimiento funcional					
	<i>Bifidobacterium bifidum</i> (KCTC 12199BP), <i>B. lactis</i> (KCTC 11904BP), <i>B. longum</i> (KCTC 12200BP), <i>Lactobacillus acidophilus</i> (KCTC 11906BP), <i>L. rhamnosus</i> (KCTC 12202BP), y <i>Streptococcus thermophilus</i> (KCTC 11870BP)	2.5 × 10 ⁸ células viables una vez/día	3	[56]	Mejora de la población añosa en hogares de ancianos
	<i>Lactobacillus reuteri</i> DSM 17938	1 × 10 ⁸ , UFC dos veces al día	3	[57]	Mejora de la frecuencia de movimientos intestinales semanales
	Lactulosa	20–40 g/d	2	[58]	–

ADULTO					
Trastorno, acción	Cepa de probiótico, prebiótico, simbiótico	Dosis recomendada	Nivel de evidencia*	Refs.	Comentarios
	Oligofructosq	20 g/d	3	[59]	–
	Fructo-oligosacárido (FOS) y <i>Lactobacillus paracasei</i> (Lpc-37), <i>L. rhamnosus</i> (HN001), <i>L. acidophilus</i> (NCFM) y <i>Bifidobacterium lactis</i> (HN019)	6 g (FOS) + 10 ⁸ –10 ⁹ UFC una vez/día	3	[60]	–
Enfermedad diverticular sintomática no complicada					
	<i>Lactobacillus casei</i> subsp. DG	24 mil millones de bacterias viables liofilizadas/día	2	[61]	Mejora de síntomas de enfermedad diverticular no complicada
	<i>Lactobacillus paracasei</i> B21060	5 × 10 ⁹ UFC / día	3	[62]	Mejora de síntomas de enfermedad diverticular no complicada
Sepsis postoperatoria en los pacientes sometidos a cirugía gastrointestinal electiva					
	<i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>L. plantarum</i> , y <i>Bifidobacterium longum</i> 88	2.6 × 10 ¹⁴ UFC / día	1	[63]	–
Lesión del intestino delgado provocada por AINEs					
	<i>Lactobacillus casei</i> cepa Shirota	45 × 10 ⁸ a 63 × 10 ⁹ UFC, una vez/día	3	[64]	Disminuye la incidencia y severidad de la lesión de intestino delgado asociada a aspirina a bajas dosis
EII—pouchitis					
Tratamiento de pouchitis activa	Mezcla que contiene cepas de <i>Lactobacillus plantarum</i> , <i>Lactobacillus casei</i> , <i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Lactobacillus delbrueckii</i> subsp. <i>bulgaricus</i> , <i>Bifidobacterium infantis</i> , <i>Bifidobacterium longum</i> , <i>Bifidobacterium breve</i> y <i>Streptococcus salivarius</i> subsp. <i>thermophilus</i>	900 mil millones de bacterias/día	2	[65]	–

ADULTO					
Trastorno, acción	Cepa de probiótico, prebiótico, simbiótico	Dosis recomendada	Nivel de evidencia*	Refs.	Comentarios
Mantenimiento de la remisión clínica	Mezcla que contiene cepas de <i>Lactobacillus plantarum</i> , <i>Lactobacillus casei</i> , <i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Lactobacillus delbrueckii subsp. bulgaricus</i> , <i>Bifidobacterium infantis</i> , <i>Bifidobacterium longum</i> , <i>Bifidobacterium breve</i> y <i>Streptococcus salivarius subsp. thermophilus</i>	1800 mil millones de bacterias/día	1	[66]	–
EII— colitis ulcerosa					
Inducción de remisión	Mezcla que contiene cepas de <i>Lactobacillus plantarum</i> , <i>Lactobacillus casei</i> , <i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Lactobacillus delbrueckii subsp. bulgaricus</i> , <i>Bifidobacterium infantis</i> , <i>Bifidobacterium longum</i> , <i>Bifidobacterium breve</i> y <i>Streptococcus salivarius subsp. thermophilus</i>	1800 mil millones de bacterias dos veces al día	3	[67]	–
Mantenimiento de la remisión clínica	<i>Escherichia coli</i> Nissle 1917	5 × 10 ¹⁰ bacterias viables dos veces al día	2	[68,69]	–
Mala digestión de la lactosa—reducción de los síntomas asociados					
	Yogur con cultivos vivos de <i>Lactobacillus delbrueckii subsp. bulgaricus</i> y <i>Streptococcus thermophilus</i>	Por lo menos 10 ⁸ UFC de cada cepa por gramo de producto	1	[70]	–
Población sana—reducción de la incidencia de deposiciones duras o grumosas					
	<i>Lactobacillus casei</i> cepa Shirota	6.5 × 10 ⁹ en leche fermentada, una vez / día	3	[71]	–

DAA, diarrea asociada a antibióticos; UFC, unidades formadoras de colonias; EH, encefalopatía hepática; HRQOL, Calidad de Vida En Materia de Salud (puntuación); EII, enfermedad intestinal inflamatoria; SII, síndrome de intestino irritable; EHGNA, enfermedad por hígado graso no alcohólico; EHNA, esteatohepatitis no alcohólica; AINEs, agentes anti-inflamatorios no esteroideos; QOL, calidad de vida.

Tabla 9 Indicaciones *pediátricas* basadas en la evidencia para probióticos, prebióticos, y simbióticos en gastroenterología. * Centro de Oxford para los niveles de evidencia de la medicina basada en la evidencia (ver Tabla 7)

PEDIÁTRICAS	Cepa de probiótico, prebiótico, simbiótico	Dosis recomendada	Nivel de evidencia*	Refs.	Comentarios
Tratamiento de la gastroenteritis aguda	LGG	≥ 10 ¹⁰ UFC/día (habitualmente 5–7 días)	1	[72,73]	
	<i>Saccharomyces boulardii</i> CNCM I-745	250–750 mg/día (habitualmente 5–7 días)	1	[72,74]	Recomendaciones de ESPGHAN/ESPID 2014; Grupo de trabajo sobre probióticos de ESPGHAN. Meta análisis de los ECA
	<i>Lactobacillus reuteri</i> DSM 17938	10 ⁸ to 4 × 10 ⁸ UFC (habitualmente 5–7 días)	2	[72,73,75,76]	
	<i>Escherichia coli</i> Nissle 1917		3	[72]	ESPGHAN/ESPID: Evidencia insuficiente como para hacer una recomendación (problemas metodológicos)
	<i>Lactobacillus acidophilus</i>	10 × 10 ⁹ UFC	3	[72,77]	
	<i>Lactobacillus acidophilus</i> y <i>Bifidobacterium bifidum</i>	3 × 10 ⁹ UFC, durante 5 días	3	[72,78]	ESPGHAN/ESPID: Evidencia insuficiente como para hacer una recomendación (sin especificación de cepa)
	<i>Lactobacillus acidophilus</i> y <i>Bifidobacterium infantis</i>	3 × 10 ⁹ UFC de cada organismo durante 4 días	3	[72,79]	
	<i>Lactobacillus acidophilus rhamnosus</i> 573L/1, 573L/2, 573L/3	1.2 × 10 ¹⁰ UFC dos veces al día, durante 5 días—efecto solo en diarrea RV	2	[72,80]	
	<i>Lactobacillus helveticus</i> R0052 y <i>L. rhamnosus</i> R0011		2	[72,81]	ESPGHAN/ESPID: Evidencia insuficiente como para hacer una recomendación (solo hay un ECA)
<i>Lactobacillus delbrueckii</i> var. <i>bulgaricus</i> , <i>L. acidophilus</i> , <i>Streptococcus thermophilus</i> , <i>Bifidobacterium bifidum</i> (cepas LMG-P17550, LMG-P 17549, LMG-P 17503, y LMG-P 17500)	10 ⁹ UFC, 10 ⁹ UFC, 10 ⁹ UFC, y 5 × 10 ⁸ UFC	2	[72,82]		

PEDIÁTRICAS Trastorno, acción	Cepa de probiótico, prebiótico, simbiótico	Dosis recomendada	Nivel de evidencia*	Refs.	Comentarios
	<i>Bacillus mesentericus</i> y <i>Clostridium butyricum</i> y <i>Enterococcus faecalis</i>	1.1 × 10 ⁷ UFC) & <i>Clostridium butyricum</i> (2.0 × 10 ⁷ UFC) y <i>Enterococcus faecalis</i> (3.17 × 10 ⁸ UFC)	3	[72,83]	
	Mezcla que contiene cepas de <i>Lactobacillus plantarum</i> , <i>Lactobacillus casei</i> , <i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Lactobacillus delbrueckii subsp. bulgaricus</i> , <i>Bifidobacterium infantis</i> , <i>Bifidobacterium longum</i> , <i>Bifidobacterium breve</i> y <i>Streptococcus salivarius subsp. thermophilus</i>		3	[72,84]	ESPGHAN/ESPID: Evidencia insuficiente como para hacer una recomendación (solo hay un ECA y no se ha identificado cepa)
	<i>Lactobacillus acidophilus</i> & <i>L. rhamnosus</i> & <i>Bifidobacterium longum</i> & <i>Saccharomyces boulardii</i> CNCM I-745		3	[72,85]	
Prevención de diarrea asociada a antibióticos	LGG	1–2 × 10 ¹⁰ UFC	1	[86,87]	ESPGHAN Grupo de Trabajo sobre Probióticos
	<i>Saccharomyces boulardii</i>	250–500 mg	1	[12]	
Prevención de diarrea nosocomial	LGG	10 ¹⁰ –10 ¹¹ UFC, dos veces al día	1	[12]	Meta análisis de ECA
	<i>Bifidobacterium bifidum</i> y <i>Streptococcus thermophilus</i>		2	[88]	–
Infecciones en niños que asisten a guarderías	LGG		1	[89–91]	Prevención de DAA en pacientes hospitalizados
	<i>Lactobacillus reuteri</i> DSM 17938	1 × 10 ⁸ UFC/día durante 3 meses	2	[92,93]	

PEDIÁTRICAS Trastorno, acción	Cepa de probiótico, prebiótico, simbiótico	Dosis recomendada	Nivel de evidencia*	Refs.	Comentarios
	<i>Lactobacillus casei</i> DN-114 001 en leche fermentada	10 ¹⁰ UFC, una vez / día	2	[94–96]	–
	<i>Lactobacillus casei</i> Shirota en leche fermentada	10 ¹⁰ UFC, una vez / día	2	[97]	–
Eczema (prevención)	(Probióticos) Todavía no hay ninguna indicación clara en cuanto a qué probióticos utilizar.			[98,99]	La Organización Mundial de Alergia sugiere el uso de probióticos en poblaciones de alto riesgo para reducir el riesgo de eczema
Enterocolitis necrotizante (prevención)	(Probióticos) Las sociedades científicas no han dado indicaciones claras sobre qué cepa o cepas de probióticos se debería recomendar. Las siguientes cepas han resultado NO ser efectivas: <i>Saccharomyces boulardii</i> CNCM I-745, <i>Bifidobacterium breve</i> BBG-001, Bb12			[100,101]	Reducción del riesgo de ECN y mortalidad en lactantes con peso al nacer < 1500 g
	<i>Lactobacillus reuteri</i> DSM 17938		2	[102]	–
Infección por <i>H. pylori</i>	<i>Saccharomyces boulardii</i> CNCM I-745	500 mg (en dos dosis, durante 2–4 semanas)	2	[103]	Reducción del riesgo de efectos colaterales y aumento de la tasa de erradicación
	<i>Lactobacillus casei</i> DN-114 001 en leche fermentada	10 ¹⁰ UFC / día, durante 14 días	2	[104]	–
Tratamiento del cólico en el lactante	<i>Lactobacillus reuteri</i> DSM 17938	10 ⁸ UFC, una vez / día, durante 21 días	1	[105–110]	Reducción del tiempo de llanto (documentado fundamentalmente en los lactantes alimentados a pecho). Meta análisis de los ECA

PEDIÁTRICAS	Cepa de probiótico, prebiótico, simbiótico	Dosis recomendada	Nivel de evidencia*	Refs.	Comentarios
Prevención del cólico en el lactante	<i>Lactobacillus reuteri</i> DSM 17938	10 ⁸ UFC, una vez / día, hasta los 3 meses de edad	1	[111]	–
Trastornos gastrointestinales funcionales relacionados con el dolor abdominal	LGG	10 ¹⁰ –10 ¹¹ UFC, dos veces al día	1	[112]	Meta análisis de los ECA
	Mezcla que contiene cepas de <i>Lactobacillus plantarum</i> , <i>Lactobacillus casei</i> , <i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Lactobacillus delbrueckii subsp. bulgaricus</i> , <i>Bifidobacterium infantis</i> , <i>Bifidobacterium longum</i> , <i>Bifidobacterium breve</i> y <i>Streptococcus salivarius subsp. thermophilus</i>	1 sachet (una vez por día para niños de 4–11 años de edad; dos veces al día para los de 12–18 años)	3	[113]	–
	<i>Lactobacillus reuteri</i> DSM 17938	10 ⁸ UFC/d durante 4 semanas	1	[114,115]	–
Inducción de remisión en la colitis ulcerativa	<i>Escherichia coli</i> Nissle 1917		2	[116,117]	ESPGHAN/ECCO: Evidencia limitada sugiere que los probióticos agregados a la terapia estándar pueden ofrecer beneficios modestos
	Mezcla que contiene cepas de <i>Lactobacillus plantarum</i> , <i>Lactobacillus casei</i> , <i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Lactobacillus delbrueckii subsp. bulgaricus</i> , <i>Bifidobacterium infantis</i> , <i>Bifidobacterium longum</i> , <i>Bifidobacterium breve</i> y <i>Streptococcus salivarius subsp. thermophilus</i>	4 a 9 × 10 ¹¹ UFC, dos veces al día	2	[118,119]	–

DAA, diarrea asociada a antibióticos; UFC, unidades formadoras de colonias ECCO, Organización Europea de Enfermedad de Crohn y Colitis; ESPGHAN, Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología, y Nutrición Pediátricas; ESPID, Sociedad Europea de Enfermedades Infecciosas Pediátricas; LGG, *Lactobacillus rhamnosus* GG; ECN, enterocolitis necrotizante; ECA, ensayo controlado aleatorizado.

5 Referencias

5.1 Referencias generales

- AlFaleh K, Anabrees J. Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;(4):CD005496. doi: 10.1002/14651858.CD005496.pub4. PubMed PMID: 24723255.
- Bäckhed F, Fraser C, Ringel Y, Sanders ME, Sartor RB, Sherman PM, et al. Defining a healthy human gut microbiome: current concepts, future directions, and clinical applications. *Cell Host Microbe* 2012;12:611–22.
- Bernaola Aponte G, Bada Mancilla CA, Carreazo NY, Rojas Galarza RA. Probiotics for treating persistent diarrhoea in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;(8):CD007401. doi: 10.1002/14651858.CD007401.pub3. PubMed PMID: 23963712.
- Bindels LB, Delzenne NM, Cani PD, Walter J. Towards a more comprehensive concept for prebiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2015;12:303–10. doi: 10.1038/nrgastro.2015.47. Epub 2015 Mar 31. PubMed PMID: 25824997.
- Floch MH, Walker WA, Sanders ME, Nieuwdorp M, Kim AS, Brenner DA, et al. Recommendations for probiotic use — 2015 update: proceedings and consensus opinion. *J Clin Gastroenterol* 2015;49 Suppl 1:S69–73. doi: 10.1097/MCG.0000000000000420. PubMed PMID: 26447969.
- Gibson GR, Roberfroid MB. Dietary modulation of the colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics. *J Nutr* 1995;125:1401–12.
- Goldenberg JZ, Lytvyn L, Steurich J, Parkin P, Mahant S, Johnston BC. Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;(12):CD004827. doi:10.1002/14651858.CD004827.pub4. PubMed PMID: 26695080.
- Goldenberg JZ, Ma SS, Saxton JD, Martzen MR, Vandvik PO, Thorlund K, et al. Probiotics for the prevention of *Clostridium difficile*-associated diarrhea in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;CD006095. doi: 10.1002/14651858.CD006095.pub3. PubMed PMID: 23728658.
- Hill C, Guarner F, Reid G, Gibson GR, Merenstein DJ, Pot B, et al. Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2014;11:506–14. doi: 10.1038/nrgastro.2014.66. Epub 2014 Jun 10. PubMed PMID: 24912386.
- Hungin AP, Mulligan C, Pot B, Whorwell P, Agréus L, Fracasso P, et al. Systematic review: probiotics in the management of lower gastrointestinal symptoms in clinical practice — an evidence-based international guide. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;38:864–86. doi: 10.1111/apt.12460. Epub 2013 Aug 27. PubMed PMID: 23981066; PubMed Central PMCID: PMC3925990.
- Iqbal S, Quigley EM. Progress in our understanding of the gut microbiome: implications for the clinician. *Curr Gastroenterol Rep* 2016;18:49. doi: 10.1007/s11894-016-0524-y. PubMed PMID: 27448618.
- Li J, Jia H, Cai X, Zhong H, Feng Q, Sunagawa S, et al. An integrated catalog of reference genes in the human gut microbiome. *Nat Biotechnol* 2014;32:834–41. doi: 10.1038/nbt.2942. Epub 2014 Jul 6. PubMed PMID: 24997786.
- Olsen R, Greisen G, Schrøder M, Brok J. Prophylactic probiotics for preterm infants: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Neonatology* 2016;109:105–12. doi: 10.1159/000441274. Epub 2015 Dec 2. PubMed PMID: 26624488.
- Qamar AA. Probiotics in nonalcoholic fatty liver disease, nonalcoholic steatohepatitis, and cirrhosis. *J Clin Gastroenterol* 2015;49 Suppl 1:S28–32. doi: 10.1097/MCG.0000000000000347. PubMed PMID: 26447961.
- Quigley EM. Therapies aimed at the gut microbiota and inflammation: antibiotics, prebiotics, probiotics, synbiotics, anti-inflammatory therapies. *Gastroenterol Clin North Am* 2011;40:207–22. doi: 10.1016/j.gtc.2010.12.009. PubMed PMID: 21333908.

- Roberfroid M, Gibson GR, Hoyles L, McCartney AL, Rastall R, Rowland I, et al. Prebiotic effects: metabolic and health benefits. *Br J Nutr* 2010;104 Suppl 2:S1–63. doi: 10.1017/S0007114510003363. PubMed PMID: 20920376.
- Sanders ME, Merenstein DJ, Ouwehand AC, Reid G, Salminen S, Cabana MD, et al. Probiotic use in at-risk populations. *J Am Pharm Assoc* 2016;56:680–6.
- Sender R, Fuchs S, Milo R. Revised estimates for the number of human and bacteria cells in the body. *PLoS Biol* 2016;14:e1002533. doi:10.1371/journal.pbio.1002533. eCollection 2016 Aug. PubMed PMID: 27541692; PubMedCentral PMCID: PMC4991899.
- Singh S, Stroud AM, Holubar SD, Sandborn WJ, Pardi DS. Treatment and prevention of pouchitis after ileal pouch-anal anastomosis for chronic ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;(11):CD001176. doi: 10.1002/14651858.CD001176.pub3. PubMed PMID: 26593456; PubMed Central PMCID: PMC4917283.
- Zhang GQ, Hu HJ, Liu CY, Zhang Q, Shakya S, Li ZY. Probiotics for prevention of atopy and food hypersensitivity in early childhood: a PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)* 2016;95:e2562. doi: 10.1097/MD.0000000000002562. PubMed PMID: 26937896; PubMed Central PMCID: PMC4778993.

5.2 Referencias en el texto

- Hill C, Guarner F, Reid G, Gibson GR, Merenstein DJ, Pot B, et al. Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014 Aug;11(8):506–14.
- Gibson GR, Roberfroid MB. Dietary modulation of the human colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics. *J Nutr*. 1995 Jun;125(6):1401–12.
- Sanders ME, Akkermans LM, Haller D, Hammerman C, Heimbach J, Hörmannspurger G, et al. Safety assessment of probiotics for human use. *Gut Microbes*. 2010;1(3):164–85.
- Sanders ME, Merenstein DJ, Ouwehand AC, Reid G, Salminen S, Cabana MD, et al. Probiotic use in at-risk populations. *J Am Pharm Assoc JAPhA*. 2016 Dec;56(6):680–6.
- Lau CS, Chamberlain RS. Probiotics are effective at preventing *Clostridium difficile*-associated diarrhea: a systematic review and meta-analysis. *Int J Gen Med*. 2016 Feb 22;9:27–37.
- Hamad A, Fragkos KC, Forbes A. A systematic review and meta-analysis of probiotics for the management of radiation induced bowel disease. *Clin Nutr Edinb Scotl*. 2013 Jun;32(3):353–60.
- Dang Y, Reinhardt JD, Zhou X, Zhang G. The effect of probiotics supplementation on *Helicobacter pylori* eradication rates and side effects during eradication therapy: a meta-analysis. *PloS One*. 2014;9(11):e111030.
- Grossi E, Buresta R, Abbiati R, Cerutti R, Pro-DIA study group. Clinical trial on the efficacy of a new symbiotic formulation, Flortec, in patients with acute diarrhea: a multicenter, randomized study in primary care. *J Clin Gastroenterol*. 2010 Sep;44 Suppl 1:S35–41.
- Allen SJ, Martinez EG, Gregorio GV, Dans LF. Probiotics for treating acute infectious diarrhoea. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(11):CD003048.
- Höchter W, Hagenhoff G. (*Saccharomyces boulardii* in acute adult diarrhea: efficacy and tolerability of treatment.). *Munch Med Wochenschr*. 1990;(132):188–192.
- Hempel S, Newberry SJ, Maher AR, Wang Z, Miles JNV, Shanman R, et al. Probiotics for the prevention and treatment of antibiotic-associated diarrhea: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2012 May 9;307(18):1959–69.
- Szajewska H, Kołodziej M. Systematic review with meta-analysis: *Saccharomyces boulardii* in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015 Oct;42(7):793–801.
- Cimperman L, Bayless G, Best K, Diligente A, Mordarski B, Oster M, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study of *Lactobacillus reuteri* ATCC 55730 for the prevention of antibiotic-associated diarrhea in hospitalized adults. *J Clin Gastroenterol*. 2011 Oct;45(9):785–9.

14. Ouwehand AC, DongLian C, Weijian X, Stewart M, Ni J, Stewart T, et al. Probiotics reduce symptoms of antibiotic use in a hospital setting: a randomized dose response study. *Vaccine*. 2014 Jan 16;32(4):458–63.
15. Koning CJM, Jonkers DMAE, Stobberingh EE, Mulder L, Rombouts FM, Stockbrügger RW. The effect of a multispecies probiotic on the intestinal microbiota and bowel movements in healthy volunteers taking the antibiotic amoxicillin. *Am J Gastroenterol*. 2008 Jan;103(1):178–89.
16. Johnson S, Maziade P-J, McFarland LV, Trick W, Donskey C, Currie B, et al. Is primary prevention of *Clostridium difficile* infection possible with specific probiotics? *Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis*. 2012 Nov;16(11):e786-792.
17. Goldenberg JZ, Ma SSY, Saxton JD, Martzen MR, Vandvik PO, Thorlund K, et al. Probiotics for the prevention of *Clostridium difficile*-associated diarrhea in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;5:CD006095.
18. Lahtinen SJ, Forssten S, Aakko J, Granlund L, Rautonen N, Salminen S, et al. Probiotic cheese containing *Lactobacillus rhamnosus* HN001 and *Lactobacillus acidophilus* NCFM® modifies subpopulations of fecal lactobacilli and *Clostridium difficile* in the elderly. *Age Dordr Neth*. 2012 Feb;34(1):133–43.
19. Plummer S, Weaver MA, Harris JC, Dee P, Hunter J. *Clostridium difficile* pilot study: effects of probiotic supplementation on the incidence of *C. difficile* diarrhoea. *Int Microbiol Off J Span Soc Microbiol*. 2004 Mar;7(1):59–62.
20. Lewis S, Burmeister S, Brazier J. Effect of the prebiotic oligofructose on relapse of *Clostridium difficile*-associated diarrhea: a randomized, controlled study. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. 2005 May;3(5):442–8.
21. Hauser G, Salkic N, Vukelic K, JajacKnez A, Stimac D. Probiotics for standard triple *Helicobacter pylori* eradication: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Medicine (Baltimore)*. 2015 May;94(17):e685.
22. Ojetti V, Bruno G, Ainora ME, Gigante G, Rizzo G, Roccarina D, et al. Impact of *Lactobacillus reuteri* Supplementation on Anti-*Helicobacter pylori* Levofloxacin-Based Second-Line Therapy. *Gastroenterol Res Pract*. 2012;2012:740381.
23. Manfredi M, Bizzarri B, Sacchero RI, Maccari S, Calabrese L, Fabbian F, et al. *Helicobacter pylori* infection in clinical practice: probiotics and a combination of probiotics + lactoferrin improve compliance, but not eradication, in sequential therapy. *Helicobacter*. 2012 Aug;17(4):254–63.
24. Du Y-Q, Su T, Fan J-G, Lu Y-X, Zheng P, Li X-H, et al. Adjuvant probiotics improve the eradication effect of triple therapy for *Helicobacter pylori* infection. *World J Gastroenterol*. 2012 Nov 21;18(43):6302–7.
25. Bekar O, Yilmaz Y, Gulden M. Kefir improves the efficacy and tolerability of triple therapy in eradicating *Helicobacter pylori*. *J Med Food*. 2011 Apr;14(4):344–7.
26. Tong JL, Ran ZH, Shen J, Zhang CX, Xiao SD. Meta-analysis: the effect of supplementation with probiotics on eradication rates and adverse events during *Helicobacter pylori* eradication therapy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007 Jan 15;25(2):155–68.
27. Francavilla R, Polimeno L, Demichina A, Maurogiovanni G, Principi B, Scaccianoce G, et al. *Lactobacillus reuteri* strain combination in *Helicobacter pylori* infection: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Gastroenterol*. 2014 Jun;48(5):407–13.
28. Emara MH, Mohamed SY, Abdel-Aziz HR. *Lactobacillus reuteri* in management of *Helicobacter pylori* infection in dyspeptic patients: a double-blind placebo-controlled randomized clinical trial. *Ther Adv Gastroenterol*. 2014 Jan;7(1):4–13.
29. Gluud LL, Vilstrup H, Morgan MY. Non-absorbable disaccharides versus placebo/no intervention and lactulose versus lactitol for the prevention and treatment of hepatic encephalopathy in people with cirrhosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 May 6;5:CD003044.
30. Lunia MK, Sharma BC, Sharma P, Sachdeva S, Srivastava S. Probiotics prevent hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: a randomized controlled trial. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. 2014 Jun;12(6):1003–1008.e1.

31. Agrawal A, Sharma BC, Sharma P, Sarin SK. Secondary prophylaxis of hepatic encephalopathy in cirrhosis: an open-label, randomized controlled trial of lactulose, probiotics, and no therapy. *Am J Gastroenterol.* 2012 Jul;107(7):1043–50.
32. Zhao L-N, Yu T, Lan S-Y, Hou J-T, Zhang Z-Z, Wang S-S, et al. Probiotics can improve the clinical outcomes of hepatic encephalopathy: An update meta-analysis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2015 Dec;39(6):674–82.
33. Shukla S, Shukla A, Mehboob S, Guha S. Meta-analysis: the effects of gut flora modulation using prebiotics, probiotics and synbiotics on minimal hepatic encephalopathy. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011 Mar;33(6):662–71.
34. Nabavi S, Rafrat M, Somi MH, Homayouni-Rad A, Asghari-Jafarabadi M. Effects of probiotic yogurt consumption on metabolic factors in individuals with nonalcoholic fatty liver disease. *J Dairy Sci.* 2014 Dec;97(12):7386–93.
35. Eslamparast T, Poustchi H, Zamani F, Sharafkhah M, Malekzadeh R, Hekmatdoost A. Synbiotic supplementation in nonalcoholic fatty liver disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Am J Clin Nutr.* 2014 Mar;99(3):535–42.
36. Shavakhi A, Minakari M, Firouzian H, Assali R, Hekmatdoost A, Ferns G. Effect of a Probiotic and Metformin on Liver Aminotransferases in Non-alcoholic Steatohepatitis: A Double Blind Randomized Clinical Trial. *Int J Prev Med.* 2013 May;4(5):531–7.
37. Aller R, De Luis DA, Izaola O, Conde R, Gonzalez Sagrado M, Primo D, et al. Effect of a probiotic on liver aminotransferases in nonalcoholic fatty liver disease patients: a double blind randomized clinical trial. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2011 Sep;15(9):1090–5.
38. Malaguarnera M, Vacante M, Antic T, Giordano M, Chisari G, Acquaviva R, et al. Bifidobacterium longum with fructo-oligosaccharides in patients with non alcoholic steatohepatitis. *Dig Dis Sci.* 2012 Feb;57(2):545–53.
39. 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 May;33(10):1123–32.
40. Ducrotte P, Sawant P, Jayanthi V. Clinical trial: Lactobacillus plantarum 299v (DSM 9843) improves symptoms of irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol.* 2012 Aug 14;18(30):4012–8.
41. Ford AC, Quigley EMM, Lacy BE, Lembo AJ, Saito YA, Schiller LR, 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 Oct;109(10):1547-1561; quiz 1546, 1562.
42. Sisson G, Ayis S, Sherwood RA, Bjarnason I. Randomised clinical trial: A liquid multi-strain probiotic vs. placebo in the irritable bowel syndrome--a 12 week double-blind study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014 Jul;40(1):51–62.
43. Rogha M, Esfahani MZ, Zargarzadeh AH. The efficacy of a synbiotic containing Bacillus Coagulans in treatment of irritable bowel syndrome: a randomized placebo-controlled trial. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench.* 2014;7(3):156–63.
44. Jafari E, Vahedi H, Merat S, Momtahan S, Riahi A. Therapeutic effects, tolerability and safety of a multi-strain probiotic in Iranian adults with irritable bowel syndrome and bloating. *Arch Iran Med.* 2014 Jul;17(7):466–70.
45. Choi CH, Jo SY, Park HJ, Chang SK, Byeon J-S, Myung S-J. A randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial of saccharomyces boulardii in irritable bowel syndrome: effect on quality of life. *J Clin Gastroenterol.* 2011 Sep;45(8):679–83.
46. Whorwell PJ, Altringer L, Morel J, Bond Y, Charbonneau D, O'Mahony L, et al. Efficacy of an encapsulated probiotic Bifidobacterium infantis 35624 in women with irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol.* 2006 Jul;101(7):1581–90.
47. Moayyedi P, Ford AC, Talley NJ, Cremonini F, Foxx-Orenstein AE, Brandt LJ, et al. The efficacy of probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome: a systematic review. *Gut.* 2010 Mar;59(3):325–32.

48. Guyonnet D, Chassany O, Ducrotte P, Picard C, Mouret M, Mercier C-H, 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 Aug 1;26(3):475–86.
49. Agrawal A, Houghton LA, Morris J, Reilly B, Guyonnet D, Goupil Feuillerat N, et al. Clinical trial: the effects of a fermented milk product containing *Bifidobacterium lactis* DN-173 010 on abdominal distension and gastrointestinal transit in irritable bowel syndrome with constipation. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009 Jan;29(1):104–14.
50. Sinn DH, Song JH, Kim HJ, Lee JH, Son HJ, Chang DK, et al. Therapeutic effect of *Lactobacillus acidophilus*-SDC 2012, 2013 in patients with irritable bowel syndrome. *Dig Dis Sci.* 2008 Oct;53(10):2714–8.
51. Kajander K, Myllyluoma E, Rajilić-Stojanović M, Kyrönpalo S, Rasmussen M, Järvenpää S, et al. Clinical trial: multispecies probiotic supplementation alleviates the symptoms of irritable bowel syndrome and stabilizes intestinal microbiota. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008 Jan 1;27(1):48–57.
52. Paineau D, Payen F, Panserieu S, Coulombier G, Sobaszek A, Lartigau I, et al. The effects of regular consumption of short-chain fructo-oligosaccharides on digestive comfort of subjects with minor functional bowel disorders. *Br J Nutr.* 2008 Feb;99(2):311–8.
53. Silk DBA, Davis A, Vulevic J, Tzortzis G, Gibson GR. Clinical trial: the effects of a transgalactooligosaccharide prebiotic on faecal microbiota and symptoms in irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009 Mar 1;29(5):508–18.
54. Dolin BJ. Effects of a proprietary *Bacillus coagulans* preparation on symptoms of diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Methods Find Exp Clin Pharmacol.* 2009 Dec;31(10):655–9.
55. Lorenzo-Zúñiga V, Llop E, Suárez C, Alvarez B, Abreu L, Espadaler J, et al. I.31, a new combination of probiotics, improves irritable bowel syndrome-related quality of life. *World J Gastroenterol.* 2014 Jul 14;20(26):8709–16.
56. Yeun Y, Lee J. Effect of a double-coated probiotic formulation on functional constipation in the elderly: a randomized, double blind, controlled study. *Arch Pharm Res.* 2015 Jul;38(7):1345–50.
57. Ojetti V, Ianiro G, Tortora A, D'Angelo G, Di Rienzo TA, Bibbò S, et al. The effect of *Lactobacillus reuteri* supplementation in adults with chronic functional constipation: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Gastrointest Liver Dis JGLD.* 2014 Dec;23(4):387–91.
58. Schumann C. Medical, nutritional and technological properties of lactulose. An update. *Eur J Nutr.* 2002 Nov;41 Suppl 1:117-25.
59. Nyman M. Fermentation and bulking capacity of indigestible carbohydrates: the case of inulin and oligofructose. *Br J Nutr.* 2002 May;87 Suppl 2:S163-168.
60. Waitzberg DL, Logullo LC, Bittencourt AF, Torrinhas RS, Shiroma GM, Paulino NP, et al. Effect of synbiotic in constipated adult women - a randomized, double-blind, placebo-controlled study of clinical response. *Clin Nutr Edinb Scotl.* 2013 Feb;32(1):27–33.
61. Tursi A, Brandimarte G, Elisei W, Picchio M, Forti G, Pianese G, et al. Randomised clinical trial: mesalazine and/or probiotics in maintaining remission of symptomatic uncomplicated diverticular disease--a double-blind, randomised, placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013 Oct;38(7):741–51.
62. Lahner E, Esposito G, Zullo A, Hassan C, Cannaviello C, Paolo MCD, et al. High-fibre diet and *Lactobacillus paracasei* B21060 in symptomatic uncomplicated diverticular disease. *World J Gastroenterol.* 2012 Nov 7;18(41):5918–24.
63. Arumugam S, Lau CSM, Chamberlain RS. Probiotics and Synbiotics Decrease Postoperative Sepsis in Elective Gastrointestinal Surgical Patients: a Meta-Analysis. *J Gastrointest Surg Off J Soc Surg Aliment Tract.* 2016 Jun;20(6):1123–31.
64. Endo H, Higurashi T, Hosono K, Sakai E, Sekino Y, Iida H, et al. Efficacy of *Lactobacillus casei* treatment on small bowel injury in chronic low-dose aspirin users: a pilot randomized controlled study. *J Gastroenterol.* 2011 Jul;46(7):894–905.

65. Gionchetti P, Rizzello F, Morselli C, Poggioli G, Tambasco R, Calabrese C, et al. High-dose probiotics for the treatment of active pouchitis. *Dis Colon Rectum*. 2007 Dec;50(12):2075-2082; discussion 2082-2084.
66. Singh S, Stroud AM, Holubar SD, Sandborn WJ, Pardi DS. Treatment and prevention of pouchitis after ileal pouch-anal anastomosis for chronic ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;11:CD001176.
67. Bibiloni R, Fedorak RN, Tannock GW, Madsen KL, Gionchetti P, Campieri M, et al. VSL#3 probiotic-mixture induces remission in patients with active ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol*. 2005 Jul;100(7):1539-46.
68. Kruis W, Frick P, Pokrotnieks J, Lukás M, Fixa B, Kascák M, et al. Maintaining remission of ulcerative colitis with the probiotic *Escherichia coli* Nissle 1917 is as effective as with standard mesalazine. *Gut*. 2004 Nov;53(11):1617-23.
69. Rembacken BJ, Snelling AM, Hawkey PM, Chalmers DM, Axon AT. Non-pathogenic *Escherichia coli* versus mesalazine for the treatment of ulcerative colitis: a randomised trial. *Lancet Lond Engl*. 1999 Aug 21;354(9179):635-9.
70. EFSA Panel on Dietetic Products N and A (NDA). Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to live yoghurt cultures and improved lactose digestion (ID 1143, 2976) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006. *EFSA J*. 2010 Oct 1;8(10):n/a-n/a.
71. Sakai T, Makino H, Ishikawa E, Oishi K, Kushiro A. Fermented milk containing *Lactobacillus casei* strain Shirota reduces incidence of hard or lumpy stools in healthy population. *Int J Food Sci Nutr*. 2011 Jun;62(4):423-30.
72. Szajewska H, Guarino A, Hojsak I, Indrio F, Kolacek S, Shamir R, et al. Use of probiotics for management of acute gastroenteritis: a position paper by the ESPGHAN Working Group for Probiotics and Prebiotics. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014 Apr;58(4):531-9.
73. Szajewska H, Skórka A, Ruszczyński M, Gieruszczak-Białek D. Meta-analysis: *Lactobacillus GG* for treating acute gastroenteritis in children--updated analysis of randomised controlled trials. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013 Sep;38(5):467-76.
74. Szajewska H, Skórka A. *Saccharomyces boulardii* for treating acute gastroenteritis in children: updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009 Nov 1;30(9):960-1.
75. Urbańska M, Gieruszczak-Białek D, Szajewska H. Systematic review with meta-analysis: *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 for diarrhoeal diseases in children. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016 May;43(10):1025-34.
76. Szajewska H, Urbańska M, Chmielewska A, Weizman Z, Shamir R. Meta-analysis: *Lactobacillus reuteri* strain DSM 17938 (and the original strain ATCC 55730) for treating acute gastroenteritis in children. *Benef Microbes*. 2014 Sep;5(3):285-93.
77. Rafeey M, Ostadrahimi A, Boniadi M, Ghorashi Z, Alizadeh M, Hadafey V. *Lactobacillus acidophilus* Yogurt and Supplement in Children with Acute Diarrhea: A Clinical Trial. *Res J Med Sci*. 2008;2(1):13-8.
78. Klanifar H, Farid R, Ahanchian H, Jabbari F, Moghiman T, Sistani A. Probiotics in the Treatment of Acute Diarrhea in Young Children | Kianifar | Iranian Journal of Medical Sciences. *Iran J Med Sci*. 2009;34(3):204-207.
79. Lee MC, Lin LH, Hung KL, Wu HY. Oral bacterial therapy promotes recovery from acute diarrhea in children. *Acta Paediatr Taiwanica Taiwan Er Ke Yi Xue Hui Za Zhi*. 2001 Oct;42(5):301-5.
80. Szymański H, Pejcz J, Jawień M, Chmielarczyk A, Strus M, Heczko PB. Treatment of acute infectious diarrhoea in infants and children with a mixture of three *Lactobacillus rhamnosus* strains--a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006 Jan 15;23(2):247-53.
81. Tlaskal P, Schramlova J, Kokesova A, Adamus J, Bubakova D, Kocnarova N. Probiotics in the treatment of diarrheal disease of children. *Nutr Aliments Fonct Aliments Santé*. 2005;(3):25-8.

82. Canani RB, Cirillo P, Terrin G, Cesarano L, Spagnuolo MI, De Vincenzo A, et al. Probiotics for treatment of acute diarrhoea in children: randomised clinical trial of five different preparations. *BMJ*. 2007 Aug 18;335(7615):340.
83. Huang Y-F, Liu P-Y, Chen Y-Y, Nong B-R, Huang I-F, Hsieh K-S, et al. Three-combination probiotics therapy in children with salmonella and rotavirus gastroenteritis. *J Clin Gastroenterol*. 2014 Jan;48(1):37–42.
84. Dubey AP, Rajeshwari K, Chakravarty A, Famularo G. Use of VSL[sharp]3 in the treatment of rotavirus diarrhea in children: preliminary results. *J Clin Gastroenterol*. 2008 Sep;42 Suppl 3 Pt 1:S126-129.
85. Grandy G, Medina M, Soria R, Terán CG, Araya M. Probiotics in the treatment of acute rotavirus diarrhoea. A randomized, double-blind, controlled trial using two different probiotic preparations in Bolivian children. *BMC Infect Dis*. 2010 Aug 25;10:253.
86. Szajewska H, Kołodziej M. Systematic review with meta-analysis: *Lactobacillus rhamnosus* GG in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea in children and adults. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015 Nov;42(10):1149–57.
87. Szajewska H, Canani RB, Guarino A, Hojsak I, Indrio F, Kolacek S, et al. Probiotics for the Prevention of Antibiotic-Associated Diarrhea in Children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2016 Mar;62(3):495–506.
88. Saavedra JM, Bauman NA, Oung I, Perman JA, Yolken RH. Feeding of *Bifidobacterium bifidum* and *Streptococcus thermophilus* to infants in hospital for prevention of diarrhoea and shedding of rotavirus. *Lancet Lond Engl*. 1994 Oct 15;344(8929):1046–9.
89. Liu S, Hu P, Du X, Zhou T, Pei X. *Lactobacillus rhamnosus* GG supplementation for preventing respiratory infections in children: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *Indian Pediatr*. 2013 Apr;50(4):377–81.
90. Hatakka K, Savilahti E, Pönkä A, Meurman JH, Poussa T, Näse L, et al. Effect of long term consumption of probiotic milk on infections in children attending day care centres: double blind, randomised trial. *BMJ*. 2001 Jun 2;322(7298):1327.
91. Hojsak I, Snovak N, Abdović S, Szajewska H, Misak Z, Kolacek S. *Lactobacillus* GG in the prevention of gastrointestinal and respiratory tract infections in children who attend day care centers: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Nutr Edinb Scotl*. 2010 Jun;29(3):312–6.
92. Agustina R, Kok FJ, van de Rest O, Fahmida U, Firmansyah A, Lukito W, et al. Randomized trial of probiotics and calcium on diarrhea and respiratory tract infections in Indonesian children. *Pediatrics*. 2012 May;129(5):e1155-1164.
93. Gutierrez-Castrellon P, Lopez-Velazquez G, Diaz-Garcia L, Jimenez-Gutierrez C, Mancilla-Ramirez J, Estevez-Jimenez J, et al. Diarrhea in Preschool Children and *Lactobacillus reuteri*: A Randomized Controlled Trial. *Pediatrics*. 2014 Mar 1;peds.2013-0652.
94. Merenstein D, Murphy M, Fokar A, Hernandez RK, Park H, Nsouli H, et al. Use of a fermented dairy probiotic drink containing *Lactobacillus casei* (DN-114 001) to decrease the rate of illness in kids: the DRINK study. A patient-oriented, double-blind, cluster-randomized, placebo-controlled, clinical trial. *Eur J Clin Nutr*. 2010 Jul;64(7):669–77.
95. Pedone CA, Arnaud CC, Postaire ER, Bouley CF, Reinert P. Multicentric study of the effect of milk fermented by *Lactobacillus casei* on the incidence of diarrhoea. *Int J Clin Pract*. 2000 Nov;54(9):568–71.
96. Pedone CA, Bernabeu AO, Postaire ER, Bouley CF, Reinert P. The effect of supplementation with milk fermented by *Lactobacillus casei* (strain DN-114 001) on acute diarrhoea in children attending day care centres. *Int J Clin Pract*. 1999 May;53(3):179–84.
97. Sur D, Manna B, Niyogi SK, Ramamurthy T, Palit A, Nomoto K, et al. Role of probiotic in preventing acute diarrhoea in children: a community-based, randomized, double-blind placebo-controlled field trial in an urban slum. *Epidemiol Infect*. 2011 Jun;139(6):919–26.

98. Fiocchi A, Pawankar R, Cuello-Garcia C, Ahn K, Al-Hammadi S, Agarwal A, et al. World Allergy Organization-McMaster University Guidelines for Allergic Disease Prevention (GLAD-P): Probiotics. *World Allergy Organ J.* 2015;8:4.
99. Cuello-Garcia CA, Brożek JL, Fiocchi A, Pawankar R, Yepes-Nuñez JJ, Terracciano L, et al. Probiotics for the prevention of allergy: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Allergy Clin Immunol.* 2015 Oct;136(4):952–61.
100. AlFaleh K, Anabrees J. Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Apr 10;(4):CD005496.
101. Athalye-Jape G, Deshpande G, Rao S, Patole S. Benefits of probiotics on enteral nutrition in preterm neonates: a systematic review. *Am J Clin Nutr.* 2014 Dec;100(6):1508–19.
102. Athalye-Jape G, Rao S, Patole S. *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 as a Probiotic for Preterm Neonates: A Strain-Specific Systematic Review. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2016 Aug;40(6):783–94.
103. Szajewska H, Horvath A, Kołodziej M. Systematic review with meta-analysis: *Saccharomyces boulardii* supplementation and eradication of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015 Jun;41(12):1237–45.
104. Sýkora J, Valecková K, Amlerová J, Siala K, Dedek P, Watkins S, et al. Effects of a specially designed fermented milk product containing probiotic *Lactobacillus casei* DN-114 001 and the eradication of *H. pylori* in children: a prospective randomized double-blind study. *J Clin Gastroenterol.* 2005 Sep;39(8):692–8.
105. Szajewska H, Gyrczuk E, Horvath A. *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 for the management of infantile colic in breastfed infants: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Pediatr.* 2013 Feb;162(2):257–62.
106. Savino F, Cordisco L, Tarasco V, Palumeri E, Calabrese R, Oggero R, et al. *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 in infantile colic: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pediatrics.* 2010 Sep;126(3):e526-533.
107. Chau K, Lau E, Greenberg S, Jacobson S, Yazdani-Brojeni P, Verma N, et al. Probiotics for infantile colic: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial investigating *Lactobacillus reuteri* DSM 17938. *J Pediatr.* 2015 Jan;166(1):74–8.
108. Mi G-L, Zhao L, Qiao D-D, Kang W-Q, Tang M-Q, Xu J-K. Effectiveness of *Lactobacillus reuteri* in infantile colic and colicky induced maternal depression: a prospective single blind randomized trial. *Antonie Van Leeuwenhoek.* 2015 Jun;107(6):1547–53.
109. Sung V, Hiscock H, Tang MLK, Mensah FK, Nation ML, Satzke C, et al. Treating infant colic with the probiotic *Lactobacillus reuteri*: double blind, placebo controlled randomised trial. *BMJ.* 2014 Apr 1;348:g2107.
110. Urbańska M, Szajewska H. The efficacy of *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 in infants and children: a review of the current evidence. *Eur J Pediatr.* 2014 Oct;173(10):1327–37.
111. Indrio F, Di Mauro A, Riezzo G, Civardi E, Intini C, Corvaglia L, et al. Prophylactic use of a probiotic in the prevention of colic, regurgitation, and functional constipation: a randomized clinical trial. *JAMA Pediatr.* 2014 Mar;168(3):228–33.
112. Horvath A, Dziechciarz P, Szajewska H. Meta-analysis: *Lactobacillus rhamnosus* GG for abdominal pain-related functional gastrointestinal disorders in childhood. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011 Jun 1;33(12):1302–10.
113. Guandalini S, Magazzù G, Chiaro A, La Balestra V, Di Nardo G, Gopalan S, 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 Jul;51(1):24–30.
114. Weizman Z, Abu-Abed J, Binsztok M. *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 for the Management of Functional Abdominal Pain in Childhood: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *J Pediatr.* 2016 Jul;174:160–164.e1.

115. Romano C, Ferrau' V, Cavataio F, Iacono G, Spina M, Lionetti E, et al. *Lactobacillus reuteri* in children with functional abdominal pain (FAP). *J Paediatr Child Health*. 2014 Oct;50(10):E68-71.
116. Henker J, Müller S, Laass MW, Schreiner A, Schulze J. Probiotic *Escherichia coli* Nissle 1917 (EcN) for successful remission maintenance of ulcerative colitis in children and adolescents: an open-label pilot study. *Z Gastroenterol*. 2008 Sep;46(9):874-5.
117. Turner D, Levine A, Escher JC, Griffiths AM, Russell RK, Dignass A, et al. Management of pediatric ulcerative colitis: joint ECCO and ESPGHAN evidence-based consensus guidelines. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012 Sep;55(3):340-61.
118. Huynh HQ, deBruyn J, Guan L, Diaz H, Li M, Girgis S, et al. Probiotic preparation VSL#3 induces remission in children with mild to moderate acute ulcerative colitis: a pilot study. *Inflamm Bowel Dis*. 2009 May;15(5):760-8.
119. Miele E, Pascarella F, Giannetti E, Quaglietta L, Baldassano RN, Staiano A. Effect of a probiotic preparation (VSL#3) on induction and maintenance of remission in children with ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol*. 2009 Feb;104(2):437-43.