

Directrices mundiales de la Organización Mundial de Gastroenterología

Probióticos y prebióticos

Febrero de 2023



Equipo de revisión

Francisco Guarner (Coordinadora, España), Mary Ellen Sanders (Coordinadora, EE.UU.),
Hania Szajewska (Coordinadora, Polonia), Henry Cohen (Uruguay),
Rami Eliakim (Israel), Claudia Herrera (Guatemala),
Tarkan Karakan (Turquía), Dan Merenstein (EE.UU.), Alejandro Piscoya (Perú),
Balakrishnan Ramakrishna (India), Seppo Salminen (Finlandia)

Contenido

Contenido	2
Lista de cuadros.....	2
Lista de cifras.....	3
1 Probióticos y prebióticos: el concepto	4
1.1 Historia y definiciones	4
1.2 Prebióticos y sinbióticos.....	6
1.3 Géneros, especies y cepas utilizados como probióticos	8
1.4 Microbiota colonizadora.....	9
1.5 Mecanismos de acción de los probióticos y los prebióticos.....	10
2 Productos, declaraciones de propiedades saludables y comercio	12
2.1 Comprender el mercado	12
2.2 Productos: dosis y calidad	13
2.3 Seguridad de los productos	14
3 Aplicaciones clínicas	14
3.1 Prevención del cáncer colorrectal.....	14
3.2 Tratamiento y prevención de la diarrea	15
3.2.1 Tratamiento de la diarrea aguda	15
3.2.2 Prevención de la diarrea aguda	15
3.2.3 Prevención de la diarrea asociada a antibióticos	15
3.2.4 Prevención de la diarrea <i>por C. difficile</i>	15
3.2.5 Prevención de la diarrea inducida por la radiación	15
3.3 Erradicación del <i>Helicobacter pylori</i>	15
3.4 Encefalopatía hepática prevención y tratamiento	16
3.5 Respuesta inmunitaria	16
3.6 Enfermedad inflamatoria intestinal (EII)	16
3.6.1 Pouchitis	16
3.6.2 Colitis ulcerosa.....	16
3.6.3 Enfermedad de Crohn.....	16
3.7 Síndrome del intestino irritable (SII)	17
3.8 Cólico	17
3.9 Malabsorción de lactosa.....	17
3.10 Enterocolitis necrotizante	17
3.11 Hígado graso no alcohólico.....	17
3.12 Prevención de infecciones sistémicas.....	17
4 Resúmenes de la evidencia sobre probióticos y prebióticos en adultos y pediatría - panorama global	18
Referencias.....	44

Lista de tablas

Tabla 1	Definiciones.....	4
Tabla 2	Nuevos nombres para antiguas especies probióticas <i>de Lactobacillus</i>	5
Tabla 3	Nomenclatura utilizada para los microorganismos probióticos.....	8
Tabla 4	Microbiota intestinal humana	10

Tabla 5.	Mecanismos de interacción entre probióticos y prebióticos en el hospedero.....	11
Tabla 6	Categorías de productos que contienen probióticos	12
Tabla 7	Niveles de evidencia de los beneficios del tratamiento	19
Tabla 8.	Lista de ECA positivos con probióticos/prebióticos (indicaciones en adultos).....	20
Tabla 9.	Lista de ECA positivos con probióticos/prebióticos (indicaciones pediátricas).....	36
Tabla 10	Abreviaturas utilizadas en esta directriz	43

Lista de figuras

Fig. 1	<i>Ligilactobacillus salivarius</i> 118 adherido a células Caco-2	6
Fig. 2	Composición de los sinbióticos complementarios y sinérgicos.....	7
Fig. 3	Mecanismos de interacción de la microbiota y los probióticos con el hospedero	11

1 Probióticos y prebióticos: el concepto

1.1 Historia y definiciones

Hace más de un siglo, Elie Metchnikoff (científico ruso, premio Nobel y profesor del Instituto Pasteur de París) postuló que las bacterias ácido lácticas (LAB; Tabla 1) eran buenas para la salud y podían promover la longevidad. Sugirió que la "autointoxicación intestinal" y el envejecimiento resultante podrían suprimirse modificando la microbiota intestinal y sustituyendo los microbios proteolíticos -que producen sustancias tóxicas como fenoles, indoles y amoníaco a partir de la digestión de proteínas- por microbios sacarolíticos. Desarrolló una dieta con leche fermentada con una bacteria a la que llamó "bacilo búlgaro".

A este concepto le siguieron otros desarrollos iniciales. Los trastornos del tracto intestinal se trataban a menudo con bacterias no patógenas viables para cambiar o sustituir la microbiota intestinal. En 1917, antes de que Sir Alexander Fleming descubriera la penicilina, el profesor alemán Alfred Nissle aisló una cepa no patógena de *Escherichia coli* de las heces de un soldado de la Primera Guerra Mundial que no desarrolló enterocolitis durante un brote grave de shigelosis. La cepa resultante de *Escherichia coli* Nissle 1917 es un ejemplo de probiótico no LAB.

Henry Tissier (del Instituto Pasteur) aisló una *Bifidobacterium* de un lactante amamantado con el objetivo de administrársela a los niños que sufrían diarrea. Su hipótesis era que desplazaría a las bacterias proteolíticas causantes de la diarrea. En Japón, el Dr. Minoru Shirota aisló la cepa Shirota de *Lactocaseibacillus paracasei* para combatir los brotes diarreicos. Desde 1935 se comercializa un producto probiótico con esta cepa.

Estos fueron los precursores de un campo científico que ha florecido. Hoy en día, una búsqueda de ensayos clínicos en humanos en PubMed muestra que se han publicado más de 1500 ensayos sobre probióticos. Aunque estos estudios son heterogéneos en cuanto a las cepas y poblaciones incluidas, la evidencia acumulada apoya la opinión de que sus beneficios pueden medirse a través de una serie de resultados que se han ido evaluando.

Los probióticos son microorganismos vivos que, cuando se administran en cantidades adecuadas, son beneficiosos para la salud del hospedero [1] (Tabla 1). Los lactobacilos, junto con las especies de *Bifidobacterium*, han sido históricamente probióticos comunes. En 2020, el género *Lactobacillus* sufrió una importante reestructuración para abordar mejor la amplia gama de microbios asignados al género. Se definieron 23 nuevos géneros, incluidos algunos con especies probióticas bien estudiadas (Tabla 2).

Tabla 1 *Definiciones*. El respeto por estas definiciones bien aceptadas aumentará la coherencia en la forma en que los términos se utilizan tanto científicamente como en los productos. Han surgido otros términos, como paraprobiótico, inmunobiótico y probiótico fantasma, pero no se aconseja usarlos debido a la falta de definiciones claras y bien estudiadas y a que pueden confundir.

Concepto	Definición
Probióticos	Microorganismos vivos que, administrados en cantidades adecuadas, resultan beneficiosos para la salud del hospedero.
Prebiótico	Un ingrediente fermentado selectivamente que produce cambios específicos en la composición y/o actividad de la microbiota gastrointestinal, confiriendo así beneficio(s) a la salud del hospedero.

Concepto	Definición
Sinbióticos	Mezcla de microorganismos vivos y uno o más sustratos utilizados selectivamente por los microorganismos hospedadores que confieren un beneficio para la salud del hospedador. Existen dos tipos de sinbióticos: complementarios (mezclas de probióticos y prebióticos) y sinérgicos (mezclas de microbios vivos seleccionados para utilizar un sustrato coadministrado para obtener un efecto saludable).
Postbiótico	Preparado de microorganismos inanimados y/o sus componentes que confieren un beneficio para la salud del hospedero.
Bacteria ácido lácticas o lactobacterias (BAL)	Clasificación funcional de bacterias fermentadoras Gram positivas, no patógenas y no toxigénicas, asociadas a la producción de ácido láctico a partir de hidratos de carbono, lo que las hace útiles para la fermentación de alimentos. En este grupo se incluyen especies de <i>Lactobacillus</i> , <i>Lacticaseibacillus</i> , <i>Lactiplantibacillus</i> , <i>Limosilactobacillus</i> , <i>Levilactobacillus</i> , <i>Lactococcus</i> y <i>Streptococcus thermophilus</i> . Muchos probióticos también son BL, pero algunos probióticos (como las cepas de <i>E. coli</i> , <i>Akkermansia mucinophila</i> , las bacterias formadoras de esporas y las levaduras utilizadas como probióticos) no lo son.
Fermentación	Proceso por el que un microorganismo transforma los alimentos en otros productos, normalmente mediante la producción de ácido láctico, etanol y otros productos metabólicos finales.

Tabla 2 Nuevos nombres para algunas antiguas especies probióticas de *Lactobacillus*. Todavía se incluyen en el género *Lactobacillus* *Lactobacillus acidophilus*, *L. gasseri*, *L. crispatus*, *L. johnsonii*, *L. helveticus* y *L. delbrueckii* subsp. *bulgaricus* (a veces abreviado como *L. bulgaricus*).

Nombre anterior	Nuevo nombre
<i>Lactobacillus casei</i>	<i>Lacticaseibacillus casei</i>
<i>Lactobacillus paracasei</i>	<i>Lacticaseibacillus paracasei</i>
<i>Lactobacillus rhamnosus</i>	<i>Lacticaseibacillus rhamnosus</i>
<i>Lactobacillus plantarum</i>	<i>Lactiplantibacillus plantarum</i>
<i>Lactobacillus brevis</i>	<i>Levilactobacillus brevis</i>
<i>Lactobacillus salivarius</i>	<i>Ligilactobacillus salivarius</i>
<i>Lactobacillus fermentum</i>	<i>Limosilactobacillus fermentum</i>
<i>Lactobacillus reuteri</i>	<i>Limosilactobacillus reuteri</i>

De la Asociación Científica Internacional de Probióticos y Prebióticos (ISAPP), "The big breakup of *Lactobacillus*", disponible en <https://www.nestlenutrition-institute.org/infographics/big-breakup-lactobacillus>.

También se utilizan la levadura *Saccharomyces boulardii* y algunas especies de *E. coli* y *Bacillus*. Entre los nuevos probióticos se encuentra el *Clostridium butyricum*, recientemente aprobado como nuevo alimento en la Unión Europea. Las BAL, que se han utilizado durante miles de años para la conservación de alimentos por fermentación (Tabla 1), también pueden aportar beneficios para la salud. Sin embargo, el término "probiótico" debería reservarse para los microbios vivos que han demostrado en estudios controlados en humanos que aportan un beneficio para la salud. La fermentación se aplica

en todo el mundo a la conservación de una serie de materias primas agrícolas, como cereales, raíces, tubérculos, frutas y verduras, leche, carne y pescado.

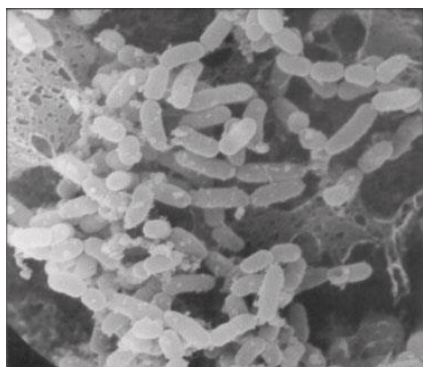


Fig. 1 Micrografía electrónica de *Ligilactobacillus salivarius* 118 adherido a células Caco-2 . (Reproducida con permiso de Blackwell Publishing Ltd.; revista vía Copyright Clearance Center).

1.2 Prebióticos y sinbióticos

El concepto de prebiótico, propuesto por primera vez por Gibson y Roberfroid en 1995 [2], es más reciente que el de probiótico. Los aspectos clave de un prebiótico son que no es digerible por el hospedero y que produce beneficios para la salud del consumidor al ejercer una influencia positiva sobre los microbios beneficiosos residentes (Tabla 1). La administración o el uso de prebióticos o probióticos pretende influir en el entorno intestinal, habitado por billones de microbios, en beneficio de la salud humana. Se ha demostrado que tanto los probióticos como los prebióticos tienen efectos beneficiosos que se extienden más allá del intestino, pero estas directrices se centrarán en los efectos intestinales.

Los prebióticos suelen consistir en polisacáridos no amiláceos y oligosacáridos, aunque se están estudiando otras sustancias como candidatos a prebióticos, como el almidón resistente, el ácido linoleico conjugado y los polifenoles. La mayoría de los prebióticos se utilizan como ingredientes alimentarios, en alimentos como galletas, cereales, chocolate, cremas para untar y productos lácteos. Los prebióticos más conocidos son:

- Oligofruktosa (fructooligosacáridos , FOS)
- Inulina
- Galactooligosacáridos (GOS)
- Lactulosa
- Oligosacáridos de la leche materna (oligosacáridos de la leche humana o HMO)

La lactulosa es un disacárido sintético utilizado como medicamento para el tratamiento del estreñimiento y la encefalopatía hepática. El prebiótico oligofruktosa se encuentra de forma natural en muchos alimentos, como el trigo, las cebollas, los bananas(plátanos, la miel, el ajo y los puerros. La oligofruktosa también puede aislarse de la raíz de achicoria o sintetizarse enzimáticamente a partir de la sacarosa.

La fermentación de la oligofruktosa en el colon puede dar lugar a varios efectos fisiológicos, como por ejemplo:

- Aumento del número de bifidobacterias en el colon
- Aumento de la absorción de calcio
- Aumento del peso de las heces
- Acortamiento del tiempo de tránsito gastrointestinal
- Reducción de los niveles de lípidos en sangre

Sin embargo, la medida en que el consumidor pueda presentar estos efectos fisiológicos varía debido a una serie de factores, incluyendo la microbiota intestinal de base y la dieta.

Se ha planteado la hipótesis de que el aumento de bifidobacterias colónicas beneficia a la salud humana al producir compuestos que inhiben posibles patógenos, al reducir los niveles de amoníaco en sangre y producir vitaminas y enzimas digestivas.

En un principio, los sinbióticos se describían como combinaciones adecuadas de prebióticos y probióticos. Más recientemente, el concepto de simbiótico ha evolucionado para incluir tanto los sinbióticos complementarios como los sinérgicos (Tabla 1). Un simbiótico complementario se define simplemente como una mezcla de probiótico(s) y prebiótico(s), en la que los dos componentes cumplen los criterios definidos para cada uno, incluida la caracterización adecuada, y se utilizan a una dosis que ha demostrado proporcionar un beneficio para la salud. Sin embargo, un simbiótico sinérgico se ha descrito como una mezcla de un microbio vivo seleccionado para utilizar un sustrato administrado conjuntamente, y juntos aportan beneficios para la salud documentados. No es necesario que los componentes de un simbiótico sinérgico cumplan de forma independiente los criterios de un probiótico o un prebiótico.

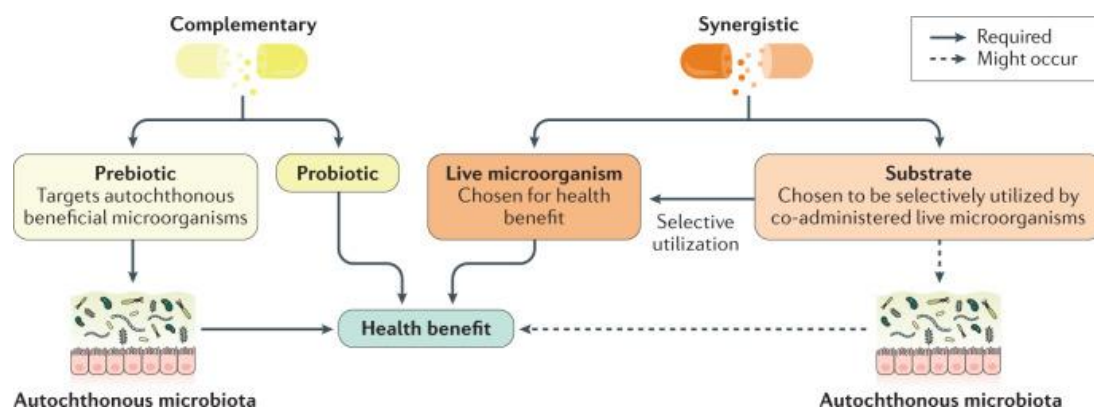


Fig. 2 Composición de los sinbióticos complementarios y sinérgicos. Un sinbiótico complementario combina un prebiótico y un probiótico, que actúan de forma independiente para obtener uno o más beneficios para la salud. El prebiótico actúa modulando la microbiota residente para obtener un beneficio para la salud. El sinbiótico sinérgico se compone de un sustrato que es utilizado por el microorganismo vivo que se administra junto, mejorando su funcionalidad. Los componentes de los sinbióticos sinérgicos actúan conjuntamente (no de forma independiente) para producir los beneficios resultantes para la salud. (Reproducido de Swanson et al. [3]. CC BY 4.0.)

Complementary: Complementarios

Synergistic: Sinérgicos

Required: Necesario

Might occur: podría ocurrir

Prebiotic targets autochthonous beneficial microorganisms: Prebióticos apuntan a microorganismos autóctonos beneficiosos

Probiotic: Probióticos

Live microorganism Chosen for health benefit: **Microorganismo vivo:** elegido por sus beneficios a la salud

Selective utilization: Utilización selectiva

Substrate Chosen to be selectively utilized by co-administered live micro-organisms:

Substrato: elegido para que los microorganismos vivos administrados conjuntamente lo utilicen selectivamente

Health Benefit: Beneficio para la salud

Autochthonous microbiota: Microbiota autóctona

1.3 Géneros, especies y cepas utilizados como probióticos

Una cepa probiótica se identifica por el género, la especie, la subespecie (si procede) y una designación alfanumérica que identifica una cepa específica (Tabla 3). En la comunidad científica existe una nomenclatura consensuada para los nombres de género, especie y subespecie. Las denominaciones de las cepas, los nombres de los productos y los nombres comerciales no están controlados por la comunidad científica. Según las directrices de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación (FAO; <http://www.fao.org/3/a-a0512e.pdf>), los fabricantes de probióticos deben depositar sus cepas en una colección de cultivos reconocida internacionalmente. Dichos depósitos le otorgan otra designación más a las cepas. La tabla 3 muestra algunos ejemplos de cepas comerciales y los nombres que reciben.

Tabla 3 Nomenclatura utilizada para los microorganismos probióticos

Género	Especie	Sub especie	Designación de la cepa	Designación del depositario internacional de cepas	Apodo de la cepa	Nombre del producto
<i>Lactocaseibacillus</i>	<i>rhamnosus</i>	Ninguna	GG	ATCC 53103	LGG	Culturelle
<i>Bifidobacterium</i>	<i>animalis</i>	<i>lactis</i>	DN-173 010	CNCM I-2494	<i>Bifidus regularis</i>	Yogur Activia
<i>Bifidobacterium</i>	<i>longum</i>	<i>longum</i>	35624	NCIMB 41003	<i>Bifantis</i>	Align

ATCC, American Type Culture Collection (Manassas, Virginia, EE.UU.); CNCM, *Collection Nationale de Cultures de Microorganismes* (Institut Pasteur, París, Francia); NCIMB, National Collection of Industrial, Food and Marine Bacteria (Aberdeen, Escocia).

Las designaciones de las cepas de probióticos son importantes, porque el enfoque más sólido de la evidencia sobre probióticos es vincular los beneficios (como los objetivos gastrointestinales específicos que se analizan en esta guía) a cepas específicas o combinaciones de cepas de probióticos en la dosis efectiva.

Las recomendaciones de probióticos, especialmente en un entorno clínico, deben vincular cepas específicas a los beneficios alegados basándose en estudios en humanos. Algunas cepas tendrán propiedades únicas que pueden explicar ciertas actividades neurológicas, inmunológicas y antimicrobianas. Sin embargo, un concepto emergente en el campo de los probióticos es reconocer que las diferentes cepas, especies o incluso los géneros podrían compartir algunos mecanismos de la actividad probiótica. Muchos probióticos pueden funcionar de manera similar en lo que respecta a su capacidad para fomentar la resistencia a la colonización, regular el tránsito intestinal o normalizar la microbiota alterada. Por ejemplo, la capacidad de aumentar la producción de ácidos grasos de cadena corta o reducir el pH luminal en el colon puede ser un beneficio básico que expresan muchas cepas probióticas diferentes. Así, algunos beneficios probióticos pueden ser aportados por diferentes cepas de ciertas especies bien estudiadas de géneros probióticos.

En el campo de los probióticos es habitual que las revisiones sistemáticas y los metaanálisis incluyan múltiples cepas. Este enfoque es válido si se demuestra que los mecanismos de acción compartidos entre las diferentes cepas incluidas son responsables del beneficio que se está evaluando. En caso contrario, estos esfuerzos deberían centrarse en las pruebas específicas de cada cepa.

1.4 Microbiota colonizadora

Las funciones tanto de los probióticos como de los prebióticos para los criterios de valoración finales gastrointestinales están entrelazadas con los microbios que residen en el intestino humano. Los prebióticos son utilizados por los miembros beneficiosos de la comunidad microbiana comensal, promoviendo así la salud. La interacción entre los probióticos y las células del hospedero o entre los probióticos y los microbios residentes constituye un mecanismo clave para incidir en la salud del hospedero.

El intestino contiene un gran número de microbios, localizados principalmente en el colon y que comprenden cientos de especies (Tabla 4). Se estima que en el colon de un ser humano adulto se albergan más de 40 billones de células bacterianas (incluida una pequeña proporción de Archaea, inferior al 1%). También hay hongos y protistas; su contribución es insignificante en términos del número de células, mientras que los virus/fagos pueden superar en número a las células bacterianas. Los microbios intestinales añaden una media de 600.000 genes a cada ser humano [4].

A nivel de especies y cepas, la diversidad microbiana entre individuos es bastante notable: cada individuo alberga su propio patrón distintivo de composición bacteriana, determinado en parte por el genotipo del hospedero, por la colonización inicial al nacer mediante transmisión vertical y por los hábitos alimentarios.

En los adultos sanos, la composición fecal es estable a lo largo del tiempo. En el ecosistema intestinal humano predominan las dos divisiones bacterianas *Bacteroidetes* y *Firmicutes*, que representan más del 90% de los microbios. El resto son *Actinobacterias*, *Proteobacterias*, *Verrucomicrobios* y *Fusobacterias*.

La interacción normal entre las bacterias intestinales y su hospedero es una relación simbiótica. La presencia en de un gran número de estructuras linfoides organizadas en la mucosa del intestino delgado (placas de Peyer) y del intestino grueso (foliculos linfoides aislados) sugiere una influencia importante de las bacterias intestinales en la función inmunitaria. El epitelio que recubre estas estructuras está especializado en la captación y muestreo de antígenos, y contienen centros germinales linfoides para la inducción de respuestas inmunitarias adaptativas. En el colon, los microorganismos proliferan fermentando los sustratos disponibles procedentes de la dieta o de secreciones endógenas, contribuyendo así a la nutrición del hospedero.

Muchos estudios han demostrado que las poblaciones de microbios colonizadores difieren entre individuos sanos y otros con enfermedades o condiciones insalubres. Sin embargo, los investigadores no logran definir la composición de la microbiota humana sana. Ciertas bacterias comensales (como *Roseburia*, *Akkermansia*, *Bifidobacterium* y *Faecalibacterium prausnitzii*) parecen estar asociadas más habitualmente con la salud, pero actualmente es un área activa de investigación determinar si la suplementación con estas bacterias mejorará la salud o revertirá la enfermedad.

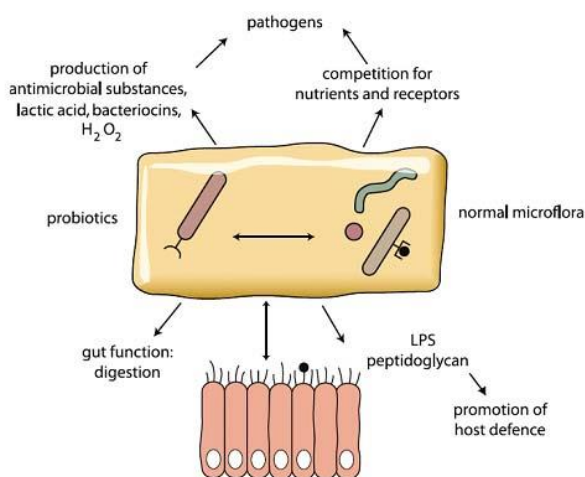
Tabla 4 Microbiota intestinal humana . La microbiota intestinal forma un ecosistema diverso y dinámico, que incluye bacterias, Archaea, Eukarya y virus que se han adaptado a vivir en la superficie de la mucosa intestinal o dentro de la luz intestinal.

Estómago y duodeno	<ul style="list-style-type: none"> • Albergan un número muy bajo de microorganismos: <math>10^3</math> células por gramo de contenido • Principalmente lactobacilos y estreptococos • El ácido, la bilis y las secreciones pancreáticas suprimen la mayoría de los microbios ingeridos • La actividad motora propulsora fásica impide la colonización estable del lumen (también es cierto para el intestino delgado)
Yeyuno e íleon	<ul style="list-style-type: none"> • El número aumenta progresivamente de 10^4 en el yeyuno a 10^7 células por gramo de contenido en el íleon distal.
Intestino grueso	<ul style="list-style-type: none"> • Muy poblado por anaerobios: hasta 10^{12} células por gramo de contenido luminal.

1.5 Mecanismos de acción de los probióticos y los prebióticos

Los prebióticos afectan a las bacterias intestinales aumentando el número o las actividades de las bacterias beneficiosas. El resultado puede ser la disminución de la población de microorganismos potencialmente patógenos o la reducción de las actividades metabólicas potencialmente perjudiciales de la microbiota del hospedero. Los prebióticos también pueden influir en la función inmunitaria.

Las cepas probióticas pueden tener efectos sobre la salud a través de uno o varios de los mecanismos identificados. Los probióticos pueden afectar al ecosistema intestinal influyendo en los mecanismos inmunitarios de la mucosa, interactuando con microbios comensales o potencialmente patógenos, generando productos finales metabólicos como ácidos grasos de cadena corta y comunicándose con las células del hospedero a través de señales químicas (Fig. 3; Tabla 5). Estos mecanismos pueden conducir al antagonismo de patógenos potenciales, la mejora del entorno intestinal, el refuerzo de la barrera intestinal, la regulación a la baja de la inflamación y la regulación al alza de la respuesta inmunitaria a los desafíos antigénicos. Se cree que estos fenómenos median la mayoría de los efectos beneficiosos, como la reducción de la incidencia y gravedad de las diarreas, que constituye uno de los usos más reconocidos de los probióticos.



Pathogens Competition for nutrients and receptors LPS peptidoglycan Promotion of host defence Gut function: digestion Probiotics Norma microflora Production of antimicrobial substances, lactic acid bacteriocins, H2O2	Patógenos Competencia por nutrientes y receptores LPS peptidoglicano Promoción de la defensa del hospedero Función intestinal: digestión Probióticos Microflora normal Producción de sustancias antimicrobianas, bacteriocinas de ácido láctico, H2O2
---	--

Fig. 3 Mecanismos de interacción de la microbiota y los probióticos con el hospedero . La microbiota normal y los probióticos interactúan con el hospedero en las actividades metabólicas y la función inmunitaria y evitan la colonización de microorganismos oportunistas y patógenos. (Reproducido con permiso de Blackwell Publishing Ltd.; revista vía Copyright Clearance Center).

Tabla 5 Mecanismos de interacción entre probióticos y prebióticos en el hospedero . La simbiosis entre la microbiota y el hospedero 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"> • Activar los macrófagos locales para aumentar la presentación de antígenos a los linfocitos B y aumentar la producción de inmunoglobulina A (IgA) secretora tanto a nivel local como sistémico. • Modular los perfiles de citoquinas • Inducir tolerancia a antígenos alimentarios
Beneficios no inmunológicos	<ul style="list-style-type: none"> • Digieren los alimentos y compiten con los patógenos por los nutrientes • Alteran el pH local para crear un entorno local desfavorable para los patógenos. • Producen bacteriocinas para inhibir patógenos • Eliminan los radicales superóxidos • Estimulan la producción epitelial de mucina

Probióticos

- Mejoran la función de barrera intestinal
- Compiten por la adhesión con los patógenos
- Modifican las toxinas derivadas de patógenos

Prebióticos

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

2 Productos, declaraciones de propiedades saludables y comercio

2.1 Comprender el mercado

Los productos que contienen probióticos se han comercializado con éxito en muchas regiones del mundo. Existe una amplia gama de productos comerciales, desde alimentos convencionales hasta medicamentos con receta (Tabla 6).

Tabla 6 Categorías de productos que contienen probióticos

Tipo de producto	Población objetivo	Tipo de declaración posible
Alimentación	Generalmente sanos	Mejora o mantiene la salud
Sustitución de comidas	Personas con necesidades nutricionales especiales	Dieta sana para el consumidor objetivo
Suplemento dietético*	Población general	Mejora o mantiene la salud
Producto natural para la salud**	Generalmente sanos o con enfermedades no graves	Mejora o mantiene la salud o trata afecciones leves
Medicamento de venta libre	Personas que necesitan prevenir o tratar enfermedades	Trata enfermedades leves
Medicamento con receta	Personas que necesitan prevenir o tratar enfermedades	Trata o previene enfermedades

* Suelen venir en comprimidos, cápsulas o sobres que contienen las bacterias en forma liofilizada.

** Esta categoría es específica para Canadá.

Las alegaciones que pueden hacerse en este tipo de productos difieren, dependiendo de la supervisión que hagan los organismos rectores de la región. Lo más habitual es que los probióticos y prebióticos se vendan como alimentos o suplementos. Normalmente, no se permite mencionar enfermedades o dolencias, las alegaciones tienden a ser generales y los productos se dirigen a la población generalmente sana. Los productos naturales para la salud representan una categoría particular en Canadá, donde las autoridades reguladoras aprueban las alegaciones y se permite el etiquetado del producto para el tratamiento de enfermedades.

Desde una perspectiva científica, las descripciones adecuadas de un producto probiótico reflejadas en la etiqueta deben incluir:

- Identificación del género, la especie (y la subespecie, si procede), con una nomenclatura coherente con los nombres actuales reconocidos científicamente.
- Designación de la cepa
- Recuento viable de cada cepa al final de la vida útil
- Condiciones de almacenamiento recomendadas
- Dosis recomendada, que debe basarse en la inducción del efecto fisiológico declarado.
- Una descripción exacta del efecto fisiológico, tal como permite la ley
- Información de contacto para la vigilancia posterior a la comercialización

2.2 Productos: dosis y calidad

El mercado mundial de probióticos se valoró en 32.100 millones de dólares en 2013, según un informe de 2015 de Grand View Research. Se prevé que el mercado mundial de probióticos avance rápidamente a una tasa de crecimiento anual del 8,1% hasta alcanzar los 85.400 millones de dólares en 2027 ("Probiotics Market", <https://www.marketsandmarkets.com/>). Estudiar la enorme cantidad de alimentos, suplementos y productos farmacéuticos del mercado es una tarea desalentadora. La mayoría de las orientaciones de las organizaciones médicas se basan en cepas y no en nombres de productos, que pueden diferir según la región geográfica. Puede ser difícil relacionar las cepas probióticas con productos específicos, y no todos los productos están debidamente etiquetados. Una iniciativa en este sentido para Canadá y Estados Unidos, financiada con subvenciones sin restricciones de entidades comerciales, sí relaciona los productos con las pruebas disponibles (véanse <http://www.probioticchart.ca/> y <http://usprobioticguide.com/>).

La calidad de los productos probióticos depende del fabricante. Como la mayoría no se fabrican siguiendo normas farmacéuticas, es posible que las autoridades rectoras no supervisen el cumplimiento de las normas de calidad. Las cuestiones que son importantes específicamente para la calidad de los probióticos incluyen la garantía de la potencia (mantenimiento de la viabilidad, normalmente indicada por las unidades formadoras de colonias, hasta el final de la vida útil), la pureza (procesos de fabricación que reducen suficientemente cualquier patógeno de interés) y la identidad (nomenclatura actual utilizada para especificar el género, la especie y la subespecie, si procede, y una designación de la cepa para cada cepa en el producto).

La dosis necesaria de probióticos varía según la cepa y el producto. Aunque muchos productos de venta libre suministran entre 1.000 y 10.000 millones de ufc/dosis, se ha demostrado que algunos productos son eficaces a niveles inferiores, mientras que otros requieren una dosis considerablemente superior. Por ejemplo, *Bifidobacterium longum* subsp. *longum* 35624 fue eficaz para aliviar los síntomas del SII con 100 millones de ufc/día, mientras que la dosis eficaz de otros productos probióticos es de 300-450 mil millones de ufc tres veces al día. No es posible establecer una dosis general necesaria para los probióticos; la dosificación debe basarse en estudios en humanos que demuestren un beneficio para la salud.

Dado que los probióticos están vivos, son susceptibles de morir durante el almacenamiento del producto. Los fabricantes suelen prever excedentes para que, al final de la vida útil del producto, su potencia no sea inferior a la declarada en la etiqueta. Los fabricantes responsables indicarán la dosis prevista en la fecha de caducidad (no en el momento de la fabricación). Las cepas probióticas formadoras de esporas tienen la ventaja de una mayor resistencia al estrés ambiental durante su vida útil. Sin embargo, la evidencia sólida de la eficacia de los probióticos formadores de esporas no está al nivel de las de los probióticos no formadores de esporas. En algunos casos, se ha demostrado que los productos probióticos comercializados no cumplen lo que declara la etiqueta sobre el

número y los tipos de microbios viables presentes en el producto. Por lo tanto, es esencial adquirir productos de fabricantes fiables.

2.3 Seguridad de los productos

La mayoría de los probióticos que se utilizan hoy en día proceden de alimentos fermentados o de los microbios que colonizan a un ser humano sano, y llevan décadas utilizándose en productos. A partir de la prevalencia de los lactobacilos en los alimentos fermentados, como colonizadores normales del cuerpo humano, y el bajo nivel de infección que se les atribuye, los expertos en la materia consideran que su potencial patógeno es bastante bajo. Las especies de *Bifidobacterium* gozan de un historial de seguridad similar. La mayoría de los productos están destinados por diseño a la población sana en general, por lo que su uso en personas con una función inmunitaria comprometida o con enfermedades de base graves debe restringirse a las cepas e indicaciones con seguridad y eficacia demostradas para estas poblaciones de pacientes objetivo, como se describe en la sección 4 más adelante. Los estándares de calidad microbiológica deben satisfacer las necesidades de los pacientes de riesgo, tal y como relatan Sanders et al. [5]. Las pruebas o el uso de probióticos aislados recientemente o de probióticos conocidos para nuevas indicaciones de enfermedades sólo son aceptables tras su estudio y la aprobación de un comité ético independiente. Las BAL tradicionales, asociadas desde hace mucho tiempo con la fermentación de alimentos, se consideran generalmente seguras para el consumo oral en alimentos y suplementos para la población generalmente sana y en los niveles utilizados tradicionalmente.

3 Aplicaciones clínicas

A continuación se resumen los conocimientos actuales sobre las aplicaciones clínicas (por orden alfabético) de los probióticos o prebióticos en gastroenterología. Cabe señalar que la descripción ofrece una visión general de la eficacia clínica. Sin embargo, los efectos de los probióticos son específicos de la cepa y de la dosis, y en el caso de los prebióticos los efectos se basan en la formulación concreta. Para recomendaciones específicas para diferentes indicaciones en base a los niveles de evidencia graduada, deben consultarse las tablas 8 y 9. Se considera que los metaanálisis proporcionan el mayor nivel de evidencia para evaluar la eficacia clínica. Sin embargo, la aplicación del metaanálisis a los ensayos clínicos con probióticos está plagada de problemas debido a la heterogeneidad de los diseños de los ensayos, la heterogeneidad de las intervenciones probióticas utilizadas, la heterogeneidad de las poblaciones estudiadas y los números relativamente pequeños incluidos en cada ensayo clínico. Estos problemas pueden afectar a los metaanálisis realizados sobre cualquier intervención, pero la especificidad de los efectos en función de la cepa debe tenerse muy en cuenta en los metaanálisis sobre probióticos. Al utilizar los resultados para hacer recomendaciones médicas, debe evitarse combinar datos sobre diferentes cepas probióticas sin una justificación de que los efectos observados se deben a mecanismos de acción de base similares. Por lo tanto, mientras que en esta sección se ofrece una visión general de la eficacia de los probióticos en situaciones clínicas, en las Tablas 8 y 9 se detallan los preparados probióticos individuales y las situaciones clínicas en las que han resultado eficaces.

3.1 Prevención del cáncer colorrectal

- Aunque se cree que la dieta contribuye a la aparición del cáncer colorrectal, y se ha demostrado que tanto los probióticos como los prebióticos mejoran los biomarcadores asociados al cáncer colorrectal en modelos animales, existen pocos

datos en humanos que demuestren algún beneficio de los probióticos o prebióticos en la prevención del cáncer colorrectal.

3.2 Tratamiento y prevención de la diarrea

3.2.1 Tratamiento de la diarrea aguda

- Algunas cepas probióticas son útiles para reducir 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 en aproximadamente 1 día. Se han publicado varios metaanálisis de ensayos clínicos controlados que prueban otras cepas probióticas y que muestran resultados consistentes, lo que sugiere que es probable que los probióticos sean seguros y eficaces.

3.2.2 Prevención de la diarrea aguda

- En la prevención de la diarrea en adultos y niños, existen pruebas de que ciertos probióticos pueden ser eficaces en algunos contextos específicos. Un metaanálisis Cochrane basado sólo en ensayos grandes con un bajo riesgo de sesgo [6] concluyó que los probióticos probablemente marquen poca o ninguna diferencia con la diarrea que lleva 48 horas o más. Por lo tanto, tal vez requiera la administración temprana de probióticos.

3.2.3 Prevención de la diarrea asociada a antibióticos

- En la prevención de la diarrea asociada a los antibióticos, existen pruebas de su eficacia en adultos o niños que reciben tratamiento antibiótico. Los metaanálisis concluyeron que los probióticos pueden tener un efecto moderado en la prevención de la diarrea asociada a los antibióticos en niños [7], adultos [8] y ancianos [9].

3.2.4 Prevención de la diarrea por *C. difficile*

- Un metaanálisis de 2017 concluyó con una certeza moderada que los probióticos son eficaces para prevenir la diarrea asociada a *C. difficile* en pacientes que reciben antibióticos [10]. El uso de probióticos en pacientes que no están inmunocomprometidos o gravemente debilitados pareció ser seguro. Los autores también mencionaron la necesidad de realizar más estudios, pero concluyeron que los datos indican que los pacientes con alto riesgo de desarrollar diarrea asociada a *C. difficile* se beneficiarían de recibir información sobre los posibles beneficios y perjuicios de los probióticos.

3.2.5 Prevención de la diarrea inducida por la radiación

- La microbiota intestinal puede desempeñar un papel importante en la diarrea inducida por radiación al reforzar la función de barrera intestinal, mejorar la inmunidad innata y estimular los mecanismos de reparación intestinal. Un metaanálisis de 2013 concluyó que los probióticos pueden ser beneficiosos en la prevención y posiblemente en el tratamiento de la diarrea inducida por radiación [11].

3.3 Erradicación del *Helicobacter pylori*

- El Informe de Consenso de Maastricht VI/Florence de 2022 sobre el tratamiento de la infección por *H. pylori* concluyó que ciertos probióticos han demostrado ser

eficaces para reducir los efectos secundarios gastrointestinales causados por las terapias de erradicación de *Helicobacter pylori* y, por tanto, tienen un efecto beneficioso sobre el tratamiento. Sin embargo, la calidad de la evidencia fue débil, y el grado de recomendación fue moderado [12]. No hay pruebas que apoyen el concepto de que un probiótico por sí solo, sin terapia antibiótica concomitante, sea eficaz. En cambio, los probióticos parecen aumentar la tasa de erradicación de *H. pylori* al reducir los efectos secundarios relacionados con el tratamiento de erradicación, más que a través de efectos directos sobre *H. pylori*.

3.4 Encefalopatía hepática prevención y tratamiento

- Los prebióticos como la lactulosa se utilizan habitualmente para la prevención y el tratamiento de la encefalopatía hepática. La evidencia de una mezcla de probióticos sugiere que puede revertir la encefalopatía hepática mínima. Un metaanálisis Cochrane de 2017 encontró que la evidencia de tres estudios sobre los beneficios de los probióticos para los individuos con encefalopatía hepática era de baja calidad [13]. Aunque no se observaron diferencias en la tasa de mortalidad, los autores concluyeron que los probióticos pueden mejorar la recuperación, la calidad de vida y las concentraciones plasmáticas de amoníaco.

3.5 Respuesta inmunitaria

- Existen pruebas sugestivas de que varias cepas probióticas y la oligofructosa prebiótica son útiles para mejorar la respuesta inmunitaria. Se han obtenido pruebas que sugieren una mejora de la respuesta inmunitaria en estudios destinados a prevenir enfermedades infecciosas agudas (diarrea nosocomial en niños, episodios de gripe en invierno) y en estudios que evaluaron la respuesta de los anticuerpos a las vacunas.

3.6 Enfermedad inflamatoria intestinal (EII)

3.6.1 Pouchitis

- Existen pruebas de la utilidad de una mezcla de probióticos para prevenir un ataque inicial de pouchitis y para prevenir nuevas recaídas tras la inducción de la remisión con antibióticos. La mezcla de probióticos se recomienda para adultos y niños con pouchitis de actividad leve, o como terapia de mantenimiento para los que están en remisión [14].

3.6.2 Colitis ulcerosa

- Estudios individuales muestran que ciertos probióticos pueden ser seguros y tan eficaces como la terapia convencional en las tasas de respuesta y remisión en la colitis ulcerosa de leve a moderadamente activa, tanto en población adulta como pediátrica. Sin embargo, un metaanálisis Cochrane de 2020 concluyó que la certeza de las pruebas para la inducción de la remisión en la colitis ulcerosa leve a moderada era baja, y no había pruebas de que los probióticos fueran eficaces en la enfermedad más grave [15].

3.6.3 Enfermedad de Crohn

- Los estudios sobre probióticos en la enfermedad de Crohn han indicado que no hay pruebas que sugieran que sean beneficiosos para la inducción o el mantenimiento de la remisión de esta enfermedad.

3.7 Síndrome del intestino irritable (SII)

- La reducción de la hinchazón abdominal y la flatulencia como resultado de los tratamientos con probióticos es un hallazgo constante en los estudios publicados; algunas cepas pueden mejorar el dolor y proporcionar un alivio global. La bibliografía sugiere que ciertos probióticos pueden aliviar los síntomas y mejorar la calidad de vida de las personas con dolor abdominal funcional. En las Tablas 8 y 9 se muestran los efectos específicos de determinadas cepas de probióticos sobre los síntomas del SII.

3.8 Cólico

- Se ha demostrado que *L. reuteri* DSM17938 y *B. animalis* ssp. *lactis* BB12 reducen el tiempo de llanto en lactantes con cólicos (Tabla 9).

3.9 Malabsorción de lactosa

- *Streptococcus thermophilus* y *Lactobacillus delbrueckii* subsp. *bulgaricus* mejoran la digestión de la lactosa y reducen los síntomas relacionados con la intolerancia a la lactosa. Esto se confirmó en una serie de estudios controlados con individuos que consumían yogur con cultivos vivos [16].

3.10 Enterocolitis necrotizante

- La suplementación con probióticos reduce el riesgo de enterocolitis necrotizante en neonatos prematuros. Los metaanálisis de ensayos controlados aleatorizados también han mostrado una reducción del riesgo de muerte en los grupos tratados con probióticos, aunque no todos los preparados probióticos probados son eficaces. El número necesario a tratar para prevenir una muerte por todas las causas mediante el tratamiento con probióticos es de 20. Es importante prestar especial atención a la calidad adecuada del producto probiótico para este grupo vulnerable de pacientes [17]. Hubo una certeza moderada en cuanto a la reducción de la tasa de mortalidad y de la infección invasiva de aparición tardía, pero no se observó ningún efecto sobre el deterioro grave del neurodesarrollo [18].

3.11 Hígado graso no alcohólico

- La utilidad de ciertos probióticos como opción terapéutica para mitigar la esteatohepatitis ha quedado demostrada mediante una serie de ensayos clínicos aleatorizados en adultos y niños. Los probióticos proporcionaron mejoras en los resultados de la evaluación del modelo de homeostasis (HOMA), el colesterol sanguíneo, TNF- α , y las pruebas de función hepática (ALT y AST). Se necesitan más estudios para confirmar los beneficios a largo plazo.

3.12 Prevención de infecciones sistémicas

- No hay pruebas suficientes que respalden el uso de probióticos o sinbióticos en pacientes adultos en estado crítico ingresados en unidades de cuidados intensivos.

Aunque está fuera del alcance de estas directrices, puede ser de interés para los lectores tener en cuenta que se ha demostrado que los probióticos y los prebióticos afectan a varios resultados clínicos que están fuera del espectro normal de la enfermedad gastrointestinal. Las nuevas pruebas sugieren que la microbiota intestinal puede afectar a varias afecciones no gastrointestinales, estableciendo así un vínculo entre estas afecciones y el tracto gastrointestinal. Numerosos estudios han demostrado que los probióticos pueden reducir la vaginosis bacteriana, prevenir la dermatitis atópica en

lactantes, reducir los patógenos orales y la caries dental, y reducir la incidencia y la duración de las infecciones comunes del tracto respiratorio superior. El beneficio neto de los probióticos durante el periodo perinatal en la prevención de enfermedades alérgicas ha llevado a una recomendación de la Organización Mundial de la Alergia sobre el uso de probióticos durante el embarazo, la lactancia y el destete en familias con alto riesgo de enfermedades alérgicas [19]. Los probióticos y los prebióticos también se están probando para la prevención de algunas manifestaciones del síndrome metabólico, como el sobrepeso, la diabetes de tipo 2 y la dislipidemia.

4 Resúmenes de la evidencia sobre probióticos y prebióticos en adultos y pediatría - panorama global

Hemos evaluado exhaustivamente la evidencia para las afecciones gastrointestinales. La tabla 7 enumera los criterios utilizados para establecer el nivel de evidencia.

Las tablas 8 y 9 resumen una serie de afecciones gastrointestinales para las que existen pruebas, procedentes de al menos un ensayo clínico bien diseñado, de que la administración oral de una cepa probiótica específica o de un prebiótico es eficaz. El objetivo de estas tablas es informar al lector sobre la existencia de estudios que avalan la eficacia y seguridad de los productos enumerados, ya que algunos otros productos a la venta en el mercado pueden no haber sido probados. La columna titulada "Comentarios" incluye las recomendaciones más recientes (2020-2022) de las principales sociedades de gastroenterología pediátrica, como la Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátricas y la Asociación Americana de Gastroenterología.

Para las tablas 8 y 9, en los estudios que informaban del beneficio, los probióticos debían describirse por género, especie y designación de la cepa. Si no se indicaba la cepa, no se incluía la designación de la cepa. Sólo se incluyeron estudios positivos (es decir, estudios que mostraban resultados estadísticamente significativos para su resultado principal). No se incluyeron los estudios negativos (nulos) (es decir, estudios en los que los resultados para la medida de resultado principal no eran estadísticamente significativos). Para cada afección, se presenta una lista de las cepas probióticas o prebióticas que resultaron tener un efecto beneficioso.

Para las decisiones clínicas, sin embargo, sólo son relevantes las pruebas relacionadas con una cepa probiótica y/o un prebiótico específicos. Cada estudio debe considerarse en el contexto de la totalidad de las pruebas pertinentes. No se evaluó el riesgo de sesgo en los ensayos incluidos.

La lista puede no estar completa, ya que la publicación de nuevos estudios está en curso. A nivel local, puede haber otros probióticos y/o prebióticos evaluados en ensayos controlados aleatorizados (ECA). El nivel de evidencia puede variar entre las diferentes indicaciones. Las dosis indicadas son las utilizadas en los ECA. El orden de los productos enumerados es aleatorio.

No existen pruebas procedentes de estudios comparativos que permitan clasificar los productos en términos de eficacia. Las tablas no proporcionan grados de recomendación, sino sólo niveles de evidencia según los criterios de la medicina basada en la evidencia.

Tabla 7 Niveles de evidencia en medicina basada en la evidencia para los beneficios del tratamiento en respuesta a la pregunta "¿Esta intervención ayuda?" (adaptado de The Oxford 2011 Levels of Evidence, Oxford Centre for Evidence-Based Medicine)

Nivel de la evidencia	Tipo de estudio
Paso 1*	Revisión sistemática de ensayos aleatorios
Paso 2*	Ensayos aleatorios con efecto consistente, sin revisión sistemática
Paso 3*	Respaldado por un único ensayo controlado aleatorizado**.
Paso 4	Series de casos, estudios de casos y controles o estudios controlados históricamente**.
Paso 5	Razonamiento basado en mecanismos

Fuente: The Oxford 2011 Levels of Evidence, versión 2.1 (OCEBM Levels of Evidence Working Group, Oxford Centre for Evidence-Based Medicine; <http://www.cebm.net/index.aspx?o=5653>).

* El nivel puede reducirse en función de la calidad del estudio, la imprecisión, el carácter indirecto (la población, la intervención, la comparación y el resultado del estudio [PICO] no coinciden con el PICO de la pregunta), debido a la incoherencia entre los estudios o porque el tamaño absoluto del efecto es muy pequeño. El nivel puede aumentar si el tamaño del efecto es grande o muy grande.

** Se considera que una revisión sistemática proporciona evidencias de mayor calidad que un estudio individual.

Tabla 8 Lista de ensayos controlados aleatorizados positivos con probióticos y/o prebióticos en gastroenterología (indicaciones en adultos)

Trastorno, acción	Cepa probiótica / prebiótica / sinbiótica	Dosis recomendada	Nivel de evidencia	Referencias	Comentarios
Profilaxis y tratamiento de la candidiasis oral	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG	50 g de queso probiótico con LGG	3	[20]	Reducción de la prevalencia de candida oral en ancianos
	<i>Lactobacillus reuteri</i> DSM 17938 y <i>L. reuteri</i> ATCC PTA 5289	1 × 10e8 ufc de cada cepa, dos veces al día	3	[21]	Reducción de la prevalencia de candida oral en residencias de ancianos
	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> HS111, <i>L. acidophilus</i> HS101 y <i>Bifidobacterium bifidum</i>	1 cápsula al día	3	[22]	Reducción de la prevalencia de candida oral en usuarios de prótesis dentales
Tratamiento de la diarrea aguda en adultos	<i>Lactobacillus paracasei</i> B 21060 o <i>L. rhamnosus</i> GG	10e9 ufc, dos veces al día	3	[23]	
	<i>Saccharomyces boulardii</i> CNCM I-745	5 × 10e9 ufc o 250 mg, dos veces al día	3	[24]	
	<i>Enterococcus faecium</i> SF68	7,5 × 10e7 ufc, tres veces al día	3	[25]	
Diarrea asociada a antibióticos (DAA)	Yogur con <i>L. casei</i> DN114, <i>L. bulgaricus</i> y <i>Streptococcus thermophilus</i>	≥ 10e10 ufc, dos veces al día	2	[26,27]	Prevención de la DAA en pacientes hospitalizados
	<i>Lactobacillus acidophilus</i> CL1285 y <i>L. casei</i> (Bio-K+ CL1285)	≥ 10e10 ufc, una vez al día	2	[26,27]	Prevención de la DAA en diversos entornos clínicos (pacientes hospitalizados y ambulatorios)

Trastorno, acción	Cepa probiótica / prebiótica / sinbiótica	Dosis recomendada	Nivel de evidencia	Referencias	Comentarios
	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG	10e10 ufc, dos veces al día	1	[26-28]	Prevención de la DAA en diversos entornos clínicos (pacientes hospitalizados y ambulatorios)
	<i>Saccharomyces boulardii</i> CNCM I-745	5 × 10e9 ufc o 250 mg, dos veces al día	1	[26-29]	Prevención de la DAA en diversos entornos clínicos (pacientes hospitalizados y ambulatorios)
	<i>Lactobacillus reuteri</i> DSM 17938	10e8 ufc, dos veces al día	3	[30]	Prevención de la 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	1,7 × 10e10 ufc, una vez al día	3	[27,31]	Prevención de la DAA en pacientes hospitalizados
	<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.	5 g de la mezcla que contiene 10e9 ufc/g, dos veces al día	3	[27,32]	Reducción de las deposiciones diarreicas en voluntarios sanos que reciben amoxicilina
	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG, <i>L. acidophilus</i> La5 y <i>B. animalis</i> subsp. <i>lactis</i> BB-12	2,5 × 10e10, 2,5×10e9 y 2,5 × 10e10 ufc, respectivamente, una vez al día	3	[33]	Prevención de la DAA en pacientes hospitalizados

Trastorno, acción	Cepa probiótica / prebiótica / sinbiótica	Dosis recomendada	Nivel de evidencia	Referencias	Comentarios
	<i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Lactobacillus plantarum</i> , <i>Lactobacillus casei</i> y <i>Lactobacillus delbrueckii</i> subespecie <i>bulgaricus</i> , <i>Bifidobacterium breve</i> , <i>Bifidobacterium longum</i> y <i>Bifidobacterium infantis</i> , y <i>Streptococcus salivarius</i> subespecie <i>thermophilus</i> .	4,5 × 10e11 ufc, dos veces al día	3	[34]	Prevención de la DAA en pacientes hospitalizados
Prevención de la diarrea asociada a <i>Clostridium difficile</i> (o prevención de la recurrencia)	<i>Lactobacillus acidophilus</i> CL1285 y <i>L. casei</i> LBC80R	≥ 10e10 ufc, una vez al día	2	[10,35,36]	Prevención primaria
	Yogur con <i>L. casei</i> DN114 y <i>L. bulgaricus</i> y <i>Streptococcus thermophilus</i>	10e7-10e8 ufc dos veces al día	3	[10,35,36]	Prevención primaria
	<i>Saccharomyces boulardii</i> CNCM I-745	10e9 ufc o 250 mg, dos veces al día	2	[10,35,36]	Prevención primaria
	<i>Lactobacillus acidophilus</i> NCFM, <i>L. paracasei</i> Lpc-37, <i>Bifidobacterium lactis</i> Bi-07, <i>B. lactis</i> BI-04	1,7 × 10e10 ufc, una vez al día	3	[10,35,36]	Prevención primaria
	<i>Lactobacillus acidophilus</i> + <i>Bifidobacterium bifidum</i> (cepas Cultech)	2 × 10e10 ufc, una vez al día	3	[10,37]	Prevención primaria
	Oligofruktosa	4 g, tres veces al día	3	[38]	Prevención de recidivas
Terapia coadyuvante para la erradicación de <i>Helicobacter pylori</i>	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG	6 × 10e9 ufc, dos veces al día	2	[39]	Mejora de la tasa de erradicación y del cumplimiento del tratamiento

Trastorno, acción	Cepa probiótica / prebiótica / sinbiótica	Dosis recomendada	Nivel de evidencia	Referencias	Comentarios
	<i>Bifidobacterium animalis</i> subsp. <i>lactis</i> Bb12, <i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG	10e8-10e10 ufc, dos veces al día	2	[40]	Mejora de la tasa de erradicación y del cumplimiento del tratamiento
	<i>Lactobacillus reuteri</i> DSM 17938 y <i>L. reuteri</i> ATCC 6475,	1 × 10e8 ufc de cada cepa, dos veces al día	2	[39]	Mejora de la tasa de erradicación y del cumplimiento del tratamiento
	<i>Saccharomyces boulardii</i> CNCM I-745	10e9 ufc o 250 mg, dos veces al día	2	[39,41]	Reducción de los efectos secundarios del tratamiento y mejora del cumplimiento terapéutico
	<i>Bacillus clausii</i> (cepas de Enterogermina)	2 × 10e9 esporas, tres veces al día	2	[42,43]	Reducción de los efectos secundarios del tratamiento y mejora del cumplimiento terapéutico
	Kéfir	250 ml dos veces al día	3	[44]	
	<i>Lactobacillus</i> (ahora <i>Lactiplantibacillus</i>) <i>plantarum</i> (UBLP 40), <i>L. acidophilus</i> (LA-5), <i>B. animalis</i> subsp. <i>lactis</i> BB-12, y <i>S. boulardii</i> Unique-28.	Por cápsula: <i>L. plantarum</i> ($0,5 \times 10^9$ ufc), <i>L. acidophilus</i> LA-5 ($1,75 \times 10^9$ ufc), BB-12 ($1,75 \times 10^9$ ufc) y <i>S. boulardii</i> ($1,5 \times 10^9$ ufc), dos veces al día durante 15 días.	3	[154]	Aumento de la tasa de erradicación y disminución de los efectos secundarios
Prevención de la diarrea asociada a la radioterapia	Mezcla que contiene cepas de <i>Lactobacillus plantarum</i> , <i>L. casei</i> , <i>L. acidophilus</i> , <i>L. delbrueckii</i> subsp. <i>bulgaricus</i> , <i>Bifidobacterium infantis</i> , <i>B. longum</i> , <i>B. breve</i> y <i>Streptococcus salivarius</i> subsp. <i>Thermophilus</i> .	450 × 10e9 ufc, tres veces al día	3	[45-47]	Pacientes con radioterapia tras cirugía de cáncer pélvico

Trastorno, acción	Cepa probiótica / prebiótica / sinbiótica	Dosis recomendada	Nivel de evidencia	Referencias	Comentarios
	<i>Lactobacillus acidophilus</i> más <i>Bifidobacterium bifidum</i>	2 × 10e9 ufc, dos veces al día	3	[46-48]	Pacientes en radioterapia tras cirugía de cáncer pélvico
	<i>Lactobacillus acidophilus</i> LAC-361 y <i>Bifidobacterium longum</i> BB-536	1,3 × 10e9 ufc, dos veces al día	3	[46,47,49]	Pacientes en radioterapia tras cirugía de cáncer pélvico
	<i>Lactobacillus acidophilus</i> LA-5 más <i>Bifidobacterium animalis</i> subsp. <i>lactis</i> BB-12	1,75 × 10e9 ufc, tres veces al día	3	[50]	Pacientes en radioterapia tras cirugía de cáncer pélvico
Prevención de la diarrea asociada a la nutrición enteral	Shen Jia fibra más <i>Bifidobacterium</i> y <i>Lactobacillus</i> en comprimidos	30 g más 6 g	3	[51]	Pacientes postoperatorios con cáncer gástrico
	<i>Bacillus cereus</i> A05	5 × 10e6 ufc, cada 6 h	3	[52]	<i>B. cereus</i> A05 fue más eficaz que la fibra para reducir la diarrea en pacientes que recibían nutrición enteral
	Mezcla que contiene cepas de <i>Lactobacillus plantarum</i> , <i>L. casei</i> , <i>L. acidophilus</i> , <i>L. delbrueckii</i> subsp. <i>bulgaricus</i> , <i>Bifidobacterium infantis</i> , <i>B. longum</i> , <i>B. breve</i> y <i>Streptococcus salivarius</i> subsp. <i>Thermophilus</i> .	450 × 10e9 ufc, dos veces al día	3	[53]	Reducción de la incidencia de heces líquidas en pacientes críticos que reciben nutrición enteral
Enfermedad hepática					
Encefalopatía hepática	Lactulosa	45-90 g, diariamente	1	[54]	Profilaxis de la encefalopatía hepática y recuperación de la encefalopatía hepática manifiesta

Trastorno, acción	Cepa probiótica / prebiótica / sinbiótica	Dosis recomendada	Nivel de evidencia	Referencias	Comentarios
	Mezcla de cepas de <i>L. plantarum</i> , <i>L. casei</i> , <i>L. acidophilus</i> , <i>L. delbrueckii</i> subsp. <i>bulgaricus</i> , <i>Bifidobacterium infantis</i> , <i>B. longum</i> , <i>B. breve</i> y <i>Streptococcus salivarius</i> subsp. <i>thermophilus</i> .	110 × 10e9 ufc, tres veces al día	3	[13,55,56]	Profilaxis de la encefalopatía hepática
	Mezcla que contiene cepas de <i>Lactobacillus plantarum</i> , <i>L. casei</i> , <i>L. acidophilus</i> , <i>L. delbrueckii</i> subsp. <i>bulgaricus</i> , <i>Bifidobacterium infantis</i> , <i>B. longum</i> , <i>B. breve</i> y <i>Streptococcus salivarius</i> subsp. <i>thermophilus</i> .	110 × 10e9 ufc, dos veces al día	3	[13,56,57]	Reversión mínima de la encefalopatía hepática
	Yogur con <i>Streptococcus thermophilus</i> , <i>Lactobacillus bulgaricus</i> , <i>L. acidophilus</i> , bifidobacterias y <i>L. casei</i>	340 g (12 onzas) al día	3	[13,56,58]	Reversión mínima de la encefalopatía hepática
	<i>Lactobacillus acidophilus</i>	10e6 ufc, tres veces al día	3	[13,59]	Reversión mínima de la encefalopatía hepática
	<i>Lactobacillus plantarum</i> 299v	10e10 ufc, dos veces al día	3	[13,60]	Profilaxis de la encefalopatía hepática
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 diarios	3	[61]	Mejora de las aminotransferasas
	<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> , además de fructooligosacáridos.	2 × 10e8 ufc más 250 mg de FOS, dos veces al día	3	[62,63]	Mejora de las aminotransferasas, junto con mejora del HOMA-IR y reducción de la puntuación de fibrosis (elastografía).

Trastorno, acción	Cepa probiótica / prebiótica / sinbiótica	Dosis recomendada	Nivel de evidencia	Referencias	Comentarios
	<i>Bifidobacterium longum</i> W11 más fructooligosacárido	5 × 10e9 ufc más 2,5 g de FOS, una vez al día		[64]	Mejora de las aminotransferasas y de la puntuación de la actividad histológica de la EHNA
	<i>Lactobacillus paracasei</i> DSM 24733, <i>L. plantarum</i> DSM 24730, <i>L. acidophilus</i> DSM 24735 y <i>L. delbrueckii</i> subsp. <i>bulgaricus</i> DSM 24734, <i>Bifidobacterium longum</i> DSM 24736, <i>B. infantis</i> DSM 24737, <i>B. breve</i> DSM 24732, y <i>Streptococcus thermophilus</i> DSM 24731.	225 × 10e9 ufc, tres veces al día	3	[65]	Mejora de las aminotransferasas y de la puntuación de la actividad histológica de la EHNA
	Yogur con <i>Bifidobacterium animalis</i> subsp. <i>lactis</i> Bb12 y cultivos iniciadores, más inulina	3 × 10e10 ufc Bb12 más 1,5 g de inulina en 300 g de yogur, una vez al día	3	[66]	Mejora de las aminotransferasas y de la puntuación de esteatosis (ultrasonografía)
SII	<i>Bifidobacterium bifidum</i> MIMBb75	1 × 10e9 ufc, una vez al día	2	[67,68]	Mejora de los síntomas globales del SII y de la calidad de vida. El MIMBb75 inactivado por calor también alivia los síntomas del SII [68].
	<i>Lactobacillus plantarum</i> 299v (DSM 9843)	1 × 10e10 ufc, una vez al día	2	[69,70]	Mejora de la gravedad del dolor y la hinchazón abdominal
	<i>Escherichia coli</i> DSM17252	1,5-4,5 × 10e7 ufc, tres veces al día	3	[71]	Efecto sobre la persistencia de los síntomas

Trastorno, acción	Cepa probiótica / prebiótica / sinbiótica	Dosis recomendada	Nivel de evidencia	Referencias	Comentarios
	<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 × 10e9 ufc, una vez al día	3	[72]	Mejora de la puntuación del SII, principalmente del dolor y de los hábitos intestinales
	<i>Bifidobacterium 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 × 10e9 ufc, dos veces al día	3	[73]	Efecto sobre la persistencia de los síntomas
	<i>Saccharomyces boulardii</i> CNCM I-745	2 × 10e11 ufc, dos veces al día	3	[74]	Mejora de la puntuación SII-CV
	<i>Bifidobacterium infantis</i> 35624	1 × 10e10 ufc, una vez al día	2	[70]	Mejora de la evaluación global de los síntomas del SII
	<i>Bifidobacterium animalis</i> DN-173 010 en leche fermentada (con <i>Streptococcus thermophilus</i> y <i>Lactobacillus bulgaricus</i>)	1,25 × 10e10 ufc, dos veces al día	3	[70]	Mejora de la CVRS en el SII con estreñimiento predominante
	<i>Lactobacillus acidophilus</i> COSUDE 2012, 2013	2 × 10e9 ufc, dos veces al día	3	[70]	Efecto sobre la persistencia de los síntomas
	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG, <i>L. rhamnosus</i> LC705, <i>Propionibacterium freudenreichii</i> ssp. <i>shermanii</i> JS DSM 7067, <i>Bifidobacterium animalis</i> ssp. <i>lactis</i> Bb12 DSM 15954	10e10 ufc, una vez al día	2	[70]	Mejora de la evaluación global de los síntomas del SII
	Fructooligosacáridos de cadena corta	5 g diarios	3	[75]	Efecto sobre la persistencia de los síntomas
	Galactooligosacáridos	3,5 g diarios	2	[76-78]	Efecto sobre la persistencia de los síntomas
	<i>Pediococcus acidilactici</i> CECT 7483, <i>Lactobacillus plantarum</i> CECT 7484, <i>L. plantarum</i> CECT 7485	1-3 × 10e10 o 3-6 × 10e9 ufc, una vez al día	3	[79]	Mejora de la puntuación SII-CV

Trastorno, acción	Cepa probiótica / prebiótica / sinbiótica	Dosis recomendada	Nivel de evidencia	Referencias	Comentarios
	Mezcla que contiene cepas de <i>Lactobacillus plantarum</i> , <i>L. casei</i> , <i>L. acidophilus</i> , <i>L. delbrueckii</i> subsp. <i>bulgaricus</i> , <i>Bifidobacterium infantis</i> , <i>B. longum</i> , <i>B. breve</i> y <i>Streptococcus salivarius</i> subsp. <i>Thermophilus</i> .	4 cápsulas que contienen 110×10^9 ufc, dos veces al día	3	[80]	Mejora de los síntomas del SII
	<i>Bifidobacterium longum</i> NCC3001	1×10^{10} ufc, una vez al día	3	[81]	Reducción de las puntuaciones de depresión y mejora de la CdV en pacientes con SII
	<i>Bacillus coagulans</i> MTCC 5856	2×10^9 ufc, una vez al día	3	[82]	Disminución de la hinchazón, la diarrea, el dolor abdominal y la frecuencia de las deposiciones en pacientes con SII-D.
	<i>Lactobacillus acidophilus</i> PBS066 y <i>L. reuteri</i> PBS072	5×10^9 ufc, una vez al día	3	[83]	Efecto sobre la persistencia de los síntomas en pacientes con SII-C
	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> LRH020, <i>L. plantarum</i> PBS067, y <i>Bifidobacterium animalis</i> subsp. <i>lactis</i> BL050	5×10^9 ufc, una vez al día	3	[83]	Efecto sobre la persistencia de los síntomas en pacientes con SII-C
	<i>Saccharomyces cerevisiae</i> CNCM I-3856	$2-8 \times 10^9$ ufc, una vez al día	3	[84]	Mejora de los síntomas en la población general con SII y en la subpoblación con SII-C

Trastorno, acción	Cepa probiótica / prebiótica / sinbiótica	Dosis recomendada	Nivel de evidencia	Referencias	Comentarios
	<i>Bacillus subtilis</i> PXN 21, <i>Bifidobacterium bifidum</i> PXN 23, <i>B. breve</i> PXN 25, <i>B. infantis</i> PXN 27, <i>B. longum</i> PXN 30, <i>Lactobacillus acidophilus</i> PXN 35, <i>L. delbrueckii</i> spp. <i>bulgaricus</i> PXN39, <i>L. casei</i> PXN 37, <i>L. plantarum</i> PXN 47, <i>L. rhamnosus</i> PXN 54, <i>L. helveticus</i> PXN 45, <i>L. salivarius</i> PXN 57, <i>Lactococcus lactis</i> PXN 63 y <i>Streptococcus thermophilus</i> PXN 66.	2 cápsulas que contengan 2×10e9 ufc, dos veces al día	3	[85]	Mejora de los síntomas en pacientes con SII-D
	<i>Lactobacillus acidophilus</i> DDS-1	1 × 10e10 ufc, una vez al día	3	[86]	Mejoría del dolor abdominal
	<i>Bifidobacterium lactis</i> UABla-12	1 × 10e10 ufc, una vez al día	3	[86]	Mejoría del dolor abdominal
	<i>Lactobacillus acidophilus</i> NCFM ATCC SD5221 y <i>L. acidophilus</i> subsp. <i>helveticus</i> LAFTI L10 CBS 116.411	5 × 10e9 ufc, dos veces al día	3	[87]	Disminución del dolor abdominal, flatulencias y puntuaciones compuestas
	<i>Lactobacillus casei</i> LMG 101/37 P-17504 (5×10e9 ufc/bolsa), <i>L. plantarum</i> CECT 4528 (5×10e9 ufc/sachet), <i>Bifidobacterium animalis</i> subsp. <i>lactis</i> Bi1 LMG P-17502 (10×10e9 ufc/paquete), <i>B. breve</i> Bbr8 LMG P-17501 (10×10e9 ufc/sachet), <i>B. breve</i> Bl10 LMG P-17500 (10×10e9 ufc/paquete).	Un sobre una vez al día	3	[88]	Mejora de los síntomas de tipo SII en pacientes celíacos con dieta estricta sin gluten
	<i>Bifidobacterium infantis</i> NLS-SS	4 × 10e9 ufc, tres veces al día	3	[89]	Mejora de los síntomas de tipo SII en pacientes celíacos con dieta estricta sin gluten

Trastorno, acción	Cepa probiótica / prebiótica / sinbiótica	Dosis recomendada	Nivel de evidencia	Referencias	Comentarios
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 × 10e8 ufc, una vez al día	3	[90]	Mejora de la frecuencia de defecación y de los síntomas en ancianos residentes en residencias de ancianos
	<i>Lactobacillus reuteri</i> DSM 17938	1 × 10e8 ufc, dos veces al día	2	[91,92]	Mejora de la frecuencia de defecación y de los síntomas
	Lactulosa	20-30 g/día	1	[93]	Prebiótico comúnmente utilizado como laxante
	Oligofructosa	12 g/día	1	[94]	Mantenimiento de la defecación normal aumentando la frecuencia de las deposiciones
	Fructooligosacáridos (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 de FOS más 10e8-10e9 ufc, una vez al día	3	[95]	Mejora la evacuación en mujeres estreñidas
Pectina y cepas Bifico (<i>Bifidobacterium longum</i> , <i>Lactobacillus acidophilus</i> y <i>Enterococcus faecalis</i>)	8 g de pectina más 1 × 10e9 ufc de cada cepa, dos veces al día	3	[96]	Aumento de la frecuencia de las deposiciones, mejora de la consistencia de las heces, disminución del tiempo de tránsito colónico y mejora de los síntomas relacionados con el estreñimiento en pacientes con estreñimiento de tránsito lento.	

Trastorno, acción	Cepa probiótica / prebiótica / sinbiótica	Dosis recomendada	Nivel de evidencia	Referencias	Comentarios
	<i>Lactococcus lactis</i> subsp. <i>cremoris</i> FC	Cápsula de 100 mg, una vez al día	3	[97]	Aumento de la frecuencia de las deposiciones
	<i>Bifidobacterium animalis</i> subsp. <i>lactis</i> HN019	1 × 10e9 o 1 × 10e10 ufc, una vez al día	3	[98]	Aumento de la frecuencia de las deposiciones en los participantes con menos de 3 deposiciones por semana.
	Lactulosa más <i>Bacillus coagulans</i> Unique IS2	10 g más 2 × 10e9 ufc, una vez al día	3	[99]	La adición de <i>B. coagulans</i> Unique IS2 a la lactulosa redujo el tiempo necesario para aliviar el estreñimiento en comparación con la lactulosa sola
	<i>Lactobacillus acidophilus</i> BCMC 12130, <i>L. casei</i> BCMC 12313, <i>L. lactis</i> BCMC 12451, <i>B. bifidum</i> BCMC 02290, <i>B. infantis</i> BCMC 02129 y <i>B. longum</i> BCMC 02120 con fructooligosacárido.	3 × 10e10 ufc más 60 mg de fructooligosacárido, dos veces al día	3	[100]	Aumento de la frecuencia de las deposiciones y disminución del tiempo de tránsito colónico en pacientes con enfermedad de Parkinson y estreñimiento
	<i>Lactobacillus casei</i> cepa Shirota en la leche fermentada	6,5 × 10e9, una vez al día	3	[101]	Reduce la incidencia de heces duras o grumosas en la población sana
Enfermedad diverticular sintomática no complicada	<i>Lactobacillus casei</i> subsp. DG	2,4 × 10e10 ufc, una vez al día	2	[102]	Mejoría de los síntomas en la enfermedad diverticular no complicada
	<i>Lactobacillus paracasei</i> B21060	5 × 10e9 ufc, una vez al día	3	[103]	Mejoría de los síntomas en la enfermedad diverticular no complicada

Trastorno, acción	Cepa probiótica / prebiótica / sinbiótica	Dosis recomendada	Nivel de evidencia	Referencias	Comentarios
	<i>Bifidobacterium lactis</i> LA 304, <i>Lactobacillus salivarius</i> LA 302, <i>L. acidophilus</i> LA 201	4 × 10e10 ufc, dos veces al día	3	[104]	La mezcla de probióticos en combinación con el tratamiento antibiótico estándar redujo el dolor abdominal y la PCR significativamente más que el tratamiento antibiótico solo.
	<i>Lactobacillus reuteri</i> ATCC PTA 4659	1 × 10e8 ufc, dos veces al día	3	[105]	Redujo el dolor abdominal y los marcadores inflamatorios en comparación con los antibióticos solos, y dio lugar a una hospitalización más corta.
Prevención de complicaciones postoperatorias	<i>Lactobacillus plantarum</i> CGMCC 1258, <i>L. acidophilus</i> 11 y <i>Bifidobacterium longum</i> 88	Dosis diaria total de 2,6 × 10e14 ufc	3	[106,107]	Reducción de la tasa de septicemia postoperatoria
	<i>Lactobacillus acidophilus</i> NCFM, <i>L. rhamnosus</i> HN001, <i>L. paracasei</i> LPC-37, <i>Bifidobacterium lactis</i> HN019 y fructooligosacáridos.	6 g de FOS más 4 × 10e9 ufc, dos veces al día	3	[107,108]	Reducción de la tasa de infecciones postoperatorias
Lesión del intestino delgado por AINE	<i>Lactobacillus casei</i> cepa Shirota en la leche fermentada	6,5 × 10e9, una vez al día	3	[109]	Disminución de la incidencia de lesiones del intestino delgado asociadas a dosis bajas de aspirina.

Trastorno, acción	Cepa probiótica / prebiótica / sinbiótica	Dosis recomendada	Nivel de evidencia	Referencias	Comentarios
EII Pouchitis	<i>Lactobacillus gasseri</i> OLL2716 en la leche fermentada	112 ml de yogur, dos veces al día	3	[110]	Disminución de la incidencia de lesiones del intestino delgado asociadas a dosis bajas de aspirina.
	<i>Bifidobacterium breve</i> Bif195	5 × 10e10, dos veces al día	3	[111]	Disminución de la incidencia de lesiones del intestino delgado asociadas a dosis bajas de aspirina.
	Mezcla que contiene cepas de <i>Lactobacillus plantarum</i> , <i>L. casei</i> , <i>L. acidophilus</i> , <i>L. delbrueckii</i> subsp. <i>bulgaricus</i> , <i>Bifidobacterium infantis</i> , <i>B. longum</i> , <i>B. breve</i> y <i>Streptococcus salivarius</i> subsp. <i>thermophilus</i> .	1800 mil millones de bacterias diarias	2	[112,113]	Tratamiento de la pouchitis activa
	Mezcla que contiene cepas de <i>Lactobacillus plantarum</i> , <i>L. casei</i> , <i>L. acidophilus</i> , <i>L. delbrueckii</i> subsp. <i>bulgaricus</i> , <i>Bifidobacterium infantis</i> , <i>B. longum</i> , <i>B. breve</i> y <i>Streptococcus salivarius</i> subsp. <i>thermophilus</i> .	1800 mil millones de bacterias diarias	2	[113]	Mantenimiento de la remisión clínica en la pouchitis
	Mezcla que contiene cepas de <i>Lactobacillus plantarum</i> , <i>L. casei</i> , <i>L. acidophilus</i> , <i>L. delbrueckii</i> subsp. <i>bulgaricus</i> , <i>Bifidobacterium infantis</i> , <i>B. longum</i> , <i>B. breve</i> y <i>Streptococcus salivarius</i> subsp. <i>thermophilus</i> .	1800 mil millones de bacterias diarias	2	[113,114]	Prevención de la pouchitis en pacientes con CU sometidos a colectomía total

Trastorno, acción	Cepa probiótica / prebiótica / sinbiótica	Dosis recomendada	Nivel de evidencia	Referencias	Comentarios
Colitis ulcerosa	<i>Clostridium butyricum</i> Miyairi	20 mg de esporas por comprimido, 3 comprimidos tres veces al día	3	[113,115]	Prevención de la pouchitis en pacientes con CU sometidos a colectomía total
	Mezcla que contiene cepas de <i>Lactobacillus plantarum</i> , <i>L. casei</i> , <i>L. acidophilus</i> , <i>L. delbrueckii</i> subsp. <i>bulgaricus</i> , <i>Bifidobacterium infantis</i> , <i>B. longum</i> , <i>B. breve</i> y <i>Streptococcus salivarius</i> subsp. <i>thermophilus</i> .	1800 mil millones de bacterias dos veces al día	3	[116]	Inducción de la remisión
	<i>Escherichia coli</i> Nissle 1917	5 × 10e10 bacterias viables 2 veces al día	2	[117,118]	Mantenimiento de la remisión
Reducción de los síntomas asociados a la mala digestión de la lactosa	Bífido triple viable (cepas Bifico: <i>Bifidobacterium longum</i> , <i>Lactobacillus acidophilus</i> y <i>Enterococcus faecalis</i>)	420-630 mg, tres veces al día	2	[119]	Mejora significativa de la respuesta clínica a los aminosalicilatos
	Yogur con cultivos vivos de <i>Lactobacillus delbrueckii</i> subsp. <i>bulgaricus</i> y <i>Streptococcus thermophilus</i>	Al menos 10e8 ufc de cada cepa por gramo de producto	1	[120]	
	<i>Lactobacillus acidophilus</i> DDS-1	1 × 10e10, una vez al día	3	[121]	
	<i>Bifidobacterium longum</i> BB536 y <i>Lactobacillus rhamnosus</i> HN001 más vitamina B6	4 × 10e9 más 1 × 10e9 más 1,4 mg	3	[122]	
	<i>Pediococcus acidilactici</i> CECT 7483, <i>Lactobacillus plantarum</i> CECT 7484, <i>L. plantarum</i> CECT 7485	3 × 10e9 ufc, una vez al día	3	[123]	

EII: enfermedad inflamatoria intestinal; SII-D: síndrome del intestino irritable con diarrea; DAA: diarrea asociada a antibióticos; ufc: unidad formadora de colonias; HOMA-IR: Modelo homeostático para evaluar la resistencia a la insulina; CVRS: calidad de vida relacionada con la salud; SII: síndrome del intestino irritable; AINE: antiinflamatorios no esteroideos; SII-

C: síndrome del intestino irritable con estreñimiento; SII-D: síndrome del intestino irritable con diarrea; EHGNA: enfermedad del hígado graso no alcohólico; EHNA: esteatohepatitis no alcohólica; CU: colitis ulcerosa; CdV: calidad de vida.

Tabla 9 Lista de ensayos controlados aleatorizados positivos con probióticos y/o prebióticos en gastroenterología (indicaciones pediátricas)

Trastorno, acción	Cepa probiótica / prebiótica / sinbiótica	Dosis recomendada	Nivel de evidencia	Referencias	Comentarios
Gastroenteritis aguda	Probióticos como grupo general	N/A	1	[6]	Redujo el riesgo de diarrea de duración ≥ 48 h; redujo la duración media de la diarrea (basado en una revisión Cochrane actualizada que incluyó 82 ECA (n = 12.127 participantes), principalmente en niños (n = 11.526).
	<i>L. rhamnosus</i> GG	$\geq 10^{10}$ ufc/día, durante 5-7 días	1	[6,124,125]	Reducción de la duración de la diarrea, de la duración de la hospitalización y de la producción de heces. ESPGHAN 2022 [124]
	<i>S. boulardii</i> *	250-750 mg/día, durante 5-7 días	1	[6,124,126]	Reducción de la duración de la diarrea. ESPGHAN 2022 [124]
	<i>L. reuteri</i> DSM 17938	1×10^8 a 4×10^8 ufc/día, durante 5 días	1	[6,124,127]	Reducción de la duración de la diarrea. ESPGHAN 2022 [124]
	<i>L. rhamnosus</i> 19070-2 & <i>L. reuteri</i> DSM 12246	2×10^{10} ufc por cepa/día, durante 5 días	1	[124,128,129]	Reducción de la duración de la diarrea. ESPGHAN 2022 [124]
	<i>B. lactis</i> B94 + inulina	5×10^{10} ufc más 900 mg una vez al día, respectivamente, durante 5 días	3	[130]	Reducción de la duración de la diarrea acuosa aguda
	<i>L. paracasei</i> B21060, más arabinogalactano y xilooligosacáridos	$2,5 \times 10^9$ ufc más 500 mg más 700 mg, respectivamente, dos veces al día, durante 5 días	3	[131]	Reducción de la duración de la diarrea

Trastorno, acción	Cepa probiótica / prebiótica / sinbiótica	Dosis recomendada	Nivel de evidencia	Referencias	Comentarios
	<i>L. rhamnosus</i> cepas 573L/1; 573L/2; 573L/3	1,2 × 10 ¹⁰ ufc o placebo, dos veces al día, durante 5 días	3	[132]	Reducción de la duración de la diarrea rotavírica, pero no de la diarrea de cualquier etiología.
	<i>L. delbrueckii</i> var. <i>bulgaricus</i> , <i>L. acidophilus</i> , <i>Streptococcus thermophilus</i> , <i>B. bifidum</i> (LMG-P17550, LMG-P 17549, LMG-P 17503, LMG-P 17500)	10 ⁹ ufc, 10 ⁹ ufc, 10 ⁹ ufc, 5 × 10 ⁸ ufc/dosis, durante 5 días	3	[133]	Reducción de la duración de la diarrea
	<i>B. lactis</i> Bi-07, <i>L. rhamnosus</i> HN001 y <i>L. acidophilus</i> NCFM	A continuación, 1,0 × 10 ¹⁰ ufc una vez al día, durante la duración de la diarrea más 7 días	3	[134]	Reducción de la duración de la diarrea y de la estancia hospitalaria
Prevención de la DAA	Probióticos como grupo general	N/A	1	[7]	Reducción del riesgo de DAA (una revisión Cochrane de 2019; 33 ECA con 6352 participantes).
	<i>S. boulardii</i> *	≥ 5.000 millones de ufc al día, mientras dure el tratamiento antibiótico.	1	[7,29,135]	Reducción del riesgo de DAA/diarrea. ESPGHAN 2016 [135] y 2022 [124]
	<i>L. rhamnosus</i> GG	≥ 5.000 millones de ufc al día, mientras dure el tratamiento antibiótico.	1	[7,135,136]	Reducción del riesgo de DAA/diarrea. ESPGHAN 2016 [135] y 2022 [124]
	Probiótico multiespecie (<i>Bifidobacterium bifidum</i> W23, <i>B. lactis</i> W51, <i>Lactobacillus acidophilus</i> W37, <i>Lactobacillus acidophilus</i> W55, <i>Lactocaseibacillus paracasei</i> W20, <i>Lactoplantibacillus plantarum</i> W62, <i>Lactocaseibacillus rhamnosus</i> W71, y <i>Ligilactobacillus salivarius</i> W24).	10.000 millones de ufc al día, mientras dure el tratamiento antibiótico y durante 7 días después	3	[137]	Reducción del riesgo de diarrea pero no de DAA. La definición de diarrea/DAA es importante

Trastorno, acción	Cepa probiótica / prebiótica / sinbiótica	Dosis recomendada	Nivel de evidencia	Referencias	Comentarios
	<i>L. rhamnosus</i> (cepas E/N, Oxy y Pen)	2 × 10 ¹⁰ (10) ufc, dos veces al día, mientras dure el tratamiento antibiótico	3	[138]	Menor riesgo de diarrea
Prevención de la diarrea por <i>C. difficile</i>	<i>S. boulardii</i> *	250-500 mg	1	[135]	ESPGHAN 2016 [135] y 2022 [124]; AGA 2020 [14]; menor riesgo de diarrea asociada a <i>C. difficile</i> .
Prevención de la diarrea nosocomial	<i>L. rhamnosus GG</i>	Al menos 10 ⁹ ufc/día, durante toda la estancia hospitalaria	1	[139,140]	ESPGHAN 2022 [124]; menor riesgo de diarrea nosocomial
Prevención de la enterocolitis necrotizante	Revisiones sistemáticas y metaanálisis (> 10.000 neonatos) de ECAs		1	[18,141-143]	Algunas cepas específicas de probióticos pueden ser eficaces para prevenir la ECN entre los recién nacidos prematuros
	<i>L. rhamnosus GG</i>	De 1 × 10 ⁹ ufc a 6 × 10 ⁹ ufc ⁹	1	[17,144]	ESPGHAN 2020 [17] y 2022 [124]; AGA 2020 [14]
	<i>B. infantis</i> BB-02, <i>B. lactis</i> BB-12 y <i>S. thermophilus</i> TH-4	3,0 a 3,5 × 10 ⁸ ufc (de cada cepa)	1	[17,144]	ESPGHAN 2020 [17] y 2022 [124]
	<i>B. animalis</i> subsp. <i>lactis</i> Bb-12 o B94	5 × 10 ⁹ ufc ⁹	3	[141,144]	
	<i>L. reuteri</i> ATCC 55730 o DSM 17938	1 × 10 ⁸ ufc (varios regímenes)	1	[141,144,145]	ATCC 55730; esta cepa ya no está disponible. Recomendada por AGA 2020 [14], pero no por ESPGHAN 2020 [17] o 2022 [124].
	<i>B. longum</i> subsp. <i>infantis</i> ATCC 15697 + <i>L. acidophilus</i> ATCC 4356	125 mg/kg/dosis dos veces al día con	3	[144,146]	

Trastorno, acción	Cepa probiótica / prebiótica / sinbiótica	Dosis recomendada	Nivel de evidencia	Referencias	Comentarios
		leche materna hasta el alta			
	<i>B. longum</i> subsp. <i>longum</i> 35624 + <i>L. rhamnosus</i> GG	5 × 10 ⁸ ufc y 5 × 10 ⁸ ufc, respectivamente	3	[144]	
Infección por <i>Helicobacter pylori</i>	Probióticos como grupo general		1	[147-151]	Mejora de las tasas de erradicación y/o reducción de los efectos secundarios del tratamiento <i>anti-H. pylori</i>
	<i>S. boulardii</i> *	500 mg	1	[149,150,152, 153]	Aumento de la tasa de erradicación (sin embargo, seguía estando por debajo del nivel deseado [≥ 90%] de éxito) y en la reducción de los efectos adversos gastrointestinales asociados a las terapias contra la infección por <i>H. pylori</i> . ESPGHAN 2022 [124]
	Leche fermentada que contiene <i>L. casei</i> DN-114 001	10 ¹⁰ ufc/día durante 14 días	3		
Cólico infantil	Probióticos como grupo general	N/A	1	[155-164]	
Cólicos del lactante	<i>L. reuteri</i> DSM 17938	10 ⁸ ufc/día durante al menos 21 días	1	[155,159,161, 165]	Reduce el tiempo de llanto y/o de inquietud en los lactantes alimentados con leche materna, pero su papel en los lactantes alimentados con leche artificial está menos claro. ESPGHAN 2022 [124]
	<i>B. lactis</i> Bb12	10 ⁸ ufc/día, durante 21-28 días	2	[166,167]	Reducción del tiempo de llanto y/o malestar en

Trastorno, acción	Cepa probiótica / prebiótica / sinbiótica	Dosis recomendada	Nivel de evidencia	Referencias	Comentarios
					lactantes amamantados con cólico del lactante. ESPGHAN 2022 [124]
	<i>L. rhamnosus</i> 19070-2 y <i>L. reuteri</i> 12246 en una dosis diaria de 250×10^6 ufc, 3,33 mg de fructooligosacárido	250×10^6 ufc, respectivamente, más 3,33 mg de fructooligosacárido, durante 28 días.	3	[168]	Reducción del tiempo de llanto y/o de intranquilidad en los lactantes amamantados
	<i>L. paracasei</i> DSM 24733, <i>L. plantarum</i> DSM 24730, <i>L. acidophilus</i> DSM 24735, <i>L. delbrueckii</i> subsp. <i>bulgaricus</i> DSM 24734), <i>B. longum</i> DSM 24736, <i>B. breve</i> DSM 24732 y <i>B. infantis</i> DSM 24737, y <i>S. thermophilus</i> DSM 24731.	5 mil millones de ufc, durante 21 días	3	[169]	Reducción del llanto en lactantes alimentados exclusivamente con leche materna
Prevención del cólico del lactante	<i>L. reuteri</i> DSM 17938	10^8 ufc/día, a los recién nacidos cada día durante 90 días	1	[157,170]	Reducción del tiempo de llanto tanto en lactantes alimentados con leche materna como con leche artificial
Trastornos de dolor abdominal funcional		N/A	1	[171-173]	No hay pruebas sólidas para el uso de probióticos (como grupo) en niños con FAPD.
Dolor abdominal funcional / SII	<i>L. reuteri</i> DSM 17938	10^8 ufc a 2×10^8 ufc/día	1	[171,173,174]	ESPGHAN 2022 [124]
	<i>L. rhamnosus</i> GG	10^9 ufc a 3×10^9 ufc dos veces al día	1	[173,175]	ESPGHAN 2022 [124]
Colitis ulcerosa	Probióticos como grupo	N/A	1	[15]	Puede inducir la remisión clínica en pacientes con colitis ulcerosa activa

Trastorno, acción	Cepa probiótica / prebiótica / sinbiótica	Dosis recomendada	Nivel de evidencia	Referencias	Comentarios
	Una mezcla de 8 cepas (<i>L. paracasei</i> DSM 24733, <i>L. plantarum</i> DSM 24730, <i>L. acidophilus</i> DSM 24735, <i>L. delbrueckii</i> subsp. <i>bulgaricus</i> DSM 24734, <i>B. longum</i> DSM 24736, <i>B. infantis</i> DSM 24737, <i>B. breve</i> DSM 24732, y <i>S. thermophilus</i> DSM 247), como terapia adyuvante o en los intolerantes al 5-ASA.	Dosis diarias: 4-6 años (17-23 kg) 1 sachets (450 mil millones); 7-9 años (24-33 kg) 2 sachets (900 mil millones); 11-14 años (34-53 kg) 3 sobres (1350 mil millones); 15-17 años (54-66 kg) 4 sachets (1800 mil millones)	3	[176]	Para inducción y mantenimiento de la remisión. ESPGHAN & ECCO 2018 [177]
	<i>Escherichia coli</i> Nissle 1917 (como terapia adyuvante o en quienes no toleran 5-ASA)	200 mg/día (en adultos y adolescentes; no se dispone de dosis para niños pequeños)	3	[117,118,178]	Para inducción y mantenimiento de la remisión. ESPGHAN & ECCO 2018 [177]
Pouchitis	Una mezcla de 8 cepas (<i>L. paracasei</i> DSM 24733, <i>L. plantarum</i> DSM 24730, <i>L. acidophilus</i> DSM 24735, <i>L. delbrueckii</i> subsp. <i>bulgaricus</i> DSM 24734, <i>B. longum</i> DSM 24736, <i>B. infantis</i> DSM 24737, <i>B. breve</i> DSM 24732 y <i>S. thermophilus</i> DSM 247).	Dosis diarias: 4-6 años (17-23 kg) 1 sachet (450 mil millones); 7-9 años (24-33 kg) 2 sachet (900 mil millones); 11-14 años (34-53 kg) 3 sachets (1350 mil millones); 15-17 años (54-66 kg) 4 sachets (1800 mil millones)	3	[179,180]	Mantenimiento de la remisión (pero en pacientes adultos) con pouchitis crónica ESPGHAN & ECCO 2018 [177] y AGA 2020 [14].
Enfermedad de hígado graso no alcohólico	<i>Lactobacillus acidophilus</i> en combinación con otras cepas de <i>Bifidobacterium</i> o <i>Lactobacillus</i> puede ser beneficioso para mejorar los niveles de transaminasas y los parámetros lipídicos, así como las características ecográficas y antropométricas en niños con EHGNA. Sin		1	[181]	

Trastorno, acción	Cepa probiótica / prebiótica / sinbiótica	Dosis recomendada	Nivel de evidencia	Referencias	Comentarios
	embargo, las pruebas actuales no permiten especificar la cepa beneficiosa exacta de probiótico				

* La mayoría de los estudios con la cepa *S. boulardii* CNCM I-745.

AAD: diarrea asociada a antibióticos; AGA: Asociación Americana de Gastroenterología; ECCO: Organización Europea de Crohn y Colitis; ESPGHAN: Sociedad Europea de Gastroenterología Pediátrica, Hepatología y Nutrición; FAPD: trastorno de dolor abdominal funcional; SII: síndrome del intestino irritable; N/D: no disponible; ECN: enterocolitis necrotizante; ECA: ensayo controlado aleatorizado.

Tabla 10 Abreviaturas utilizadas en esta directriz

AAD	diarrea asociada a antibióticos
AGA	Asociación Americana de Gastroenterología
AINE	antiinflamatorio no esteroideo
ALT	alanina aminotransferasa
ASA	ácido acetilsalicílico
AST	aspartato aminotransferasa
ATCC	Colección Americana de Cultivos Tipo
CdV	calidad de vida
CNCM	<i>Colección Nacional de Cultivos de Microorganismos</i>
CVRS	calidad de vida relacionada con la salud
ECA	ensayo controlado aleatorizado
ECCO	Organización Europea de Crohn y Colitis
EII	enfermedad inflamatoria intestinal
ESPGHAN	Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátricas
FAO	Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación
FAPD	trastorno de dolor abdominal funcional
FOS	fructooligosacárido
GOS	galactooligosacárido
HMO	oligosacárido de leche humana
HOMA	evaluación del modelo de homeostasis
HOMA-IR	evaluación de la resistencia a la insulina mediante el modelo de homeostasis
IBS-C	síndrome del intestino irritable con estreñimiento
IBS-D	síndrome del intestino irritable con diarrea
ISAPP	Asociación Científica Internacional de Probióticos y Prebióticos
LAB	Bacterias ácido lácticas
LGG	<i>Lactiseibacillus rhamnosus</i> GG
NAFLD	enfermedad del hígado graso no alcohólico
NASH	esteatohepatitis no alcohólica
NCIMB	Colección Nacional de Bacterias Industriales, Alimentarias y Marinas
NEC	enterocolitis necrotizante
OCEBM	Centro Oxford de Medicina Basada en la Evidencia
OMS	Organización Mundial de la Salud

PCR	Proteína C reactiva
PICO	población, intervención, comparación y resultados
SII	síndrome del intestino irritable
TNF- α	factor de necrosis tumoral alfa

UC colitis ulcerosa
 ufc unidad formadora de colonias

Referencias

- 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.
- Swanson KS, Gibson GR, Hutkins R, Reimer RA, Reid G, Verbeke K, et al. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of synbiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2020 Nov;17(11):687–701.
- 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 Aug;32(8):834–41.
- 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(6):680–6.
- Collinson S, Deans A, Padua-Zamora A, Gregorio GV, Li C, Dans LF, et al. Probiotics for treating acute infectious diarrhoea. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020 Dec 8;12(12):CD003048.
- Guo Q, Goldenberg JZ, Humphrey C, El Dib R, Johnston BC. Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019 Apr 30;4(4):CD004827.
- Goodman C, Keating G, Georgousopoulou E, Hespe C, Levett K. Probiotics for the prevention of antibiotic-associated diarrhoea: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2021 Aug 12;11(8):e043054.
- Zhang L, Zeng X, Guo D, Zou Y, Gan H, Huang X. Early use of probiotics might prevent antibiotic-associated diarrhea in elderly (>65 years): a systematic review and meta-analysis. *BMC Geriatr*. 2022 Jul 6;22(1):562.
- Goldenberg JZ, Yap C, Lytvyn L, Lo CKF, Beardsley J, Mertz D, et al. Probiotics for the prevention of *Clostridium difficile*-associated diarrhea in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Dec 19;12(12):CD006095.
- Hamad A, Fragkos KC, Forbes A. A systematic review and meta-analysis of probiotics for the management of radiation induced bowel disease. *Clin Nutr*. 2013 Jun;32(3):353–60.
- Malferteiner P, Megraud F, Rokkas T, Gisbert JP, Liou JM, Schulz C, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht VI/Florence consensus report. *Gut*. 2022 Aug 8;gutjnl-2022-327745.
- Dalal R, McGee RG, Riordan SM, Webster AC. Probiotics for people with hepatic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Feb 23;2(2):CD008716.
- Su GL, Ko CW, Bercik P, Falck-Ytter Y, Sultan S, Weizman AV, et al. AGA Clinical practice guidelines on the role of probiotics in the management of gastrointestinal disorders. *Gastroenterology*. 2020 Aug;159(2):697–705.
- Kaur L, Gordon M, Baines PA, Iheozor-Ejiofor Z, Sinopoulou V, Akobeng AK. Probiotics for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020 Mar 4;3(3):CD005573.

16. Savaiano DA, Hutkins RW. Yogurt, cultured fermented milk, and health: a systematic review. *Nutr Rev.* 2021 Apr 7;79(5):599–614.
17. van den Akker CHP, van Goudoever JB, Shamir R, Domellöf M, Embleton ND, Hojsak I, et al. Probiotics and preterm infants: a position paper by the European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition Committee on Nutrition and the European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition Working Group for Probiotics and Prebiotics. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2020 May;70(5):664–80.
18. Sharif S, Meader N, Oddie SJ, Rojas-Reyes MX, McGuire W. Probiotics to prevent necrotising enterocolitis in very preterm or very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020 Oct 15;10(10):CD005496.
19. 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 Feb;95(8):e2562.
20. Hatakka K, Ahola AJ, Yli-Knuutila H, Richardson M, Poussa T, Meurman JH, et al. Probiotics reduce the prevalence of oral candida in the elderly—a randomized controlled trial. *J Dent Res.* 2007 Feb;86(2):125–30.
21. Kraft-Bodi E, Jørgensen MR, Keller MK, Kragelund C, Twetman S. Effect of probiotic bacteria on oral candida in frail elderly. *J Dent Res.* 2015 Sep;94(9 Suppl):181S-6S.
22. Ishikawa KH, Mayer MPA, Miyazima TY, Matsubara VH, Silva EG, Paula CR, et al. A Multispecies probiotic reduces oral *Candida* colonization in denture wearers: reduction of *Candida* by probiotics. *J Prosthodont.* 2015 Apr;24(3):194–9.
23. Grossi E, Buresta R, Abbiati R, Cerutti R. 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(Supplement 1):S35–41.
24. McFarland LV. Systematic review and meta-analysis of *Saccharomyces boulardii* in adult patients. *World J Gastroenterol.* 2010 May 14;16(18):2202–22.
25. Greuter T, Michel MC, Thomann D, Weigmann H, Vavricka SR. Randomized, placebo-controlled, double-blind and open-label studies in the treatment and prevention of acute diarrhea with *Enterococcus faecium* SF68. *Front Med.* 2020;7:276.
26. 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.
27. Liao W, Chen C, Wen T, Zhao Q. Probiotics for the prevention of antibiotic-associated diarrhea in adults: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *J Clin Gastroenterol.* 2021 Jul 1;55(6):469–80.
28. Cai J, Zhao C, Du Y, Zhang Y, Zhao M, Zhao Q. Comparative efficacy and tolerability of probiotics for antibiotic-associated diarrhea: Systematic review with network meta-analysis. *United Eur Gastroenterol J.* 2018 Mar;6(2):169–80.
29. 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.
30. 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.
31. 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.
32. 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.
33. Wenus C, Goll R, Loken EB, Biong AS, Halvorsen DS, Florholmen J. Prevention of antibiotic-associated diarrhoea by a fermented probiotic milk drink. *Eur J Clin Nutr.* 2008 Feb;62(2):299–301.
 34. Selinger CP, Bell A, Cairns A, Lockett M, Sebastian S, Haslam N. Probiotic VSL#3 prevents antibiotic-associated diarrhoea in a double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. *J Hosp Infect.* 2013 Jun;84(2):159–65.
 35. Johnson S, Maziade PJ, 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.* 2012 Nov;16(11):e786–792.
 36. Shen NT, Maw A, Tmanova LL, Pino A, Ancy K, Crawford CV, et al. Timely use of probiotics in hospitalized adults prevents *Clostridium difficile* infection: a systematic review with meta-regression analysis. *Gastroenterology.* 2017 Jun;152(8):1889–1900.e9.
 37. 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.* 2004 Mar;7(1):59–62.
 38. 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.* 2005 May;3(5):442–8.
 39. Yu M, Zhang R, Ni P, Chen S, Duan G. Efficacy of *Lactobacillus*-supplemented triple therapy for *H. pylori* eradication: a meta-analysis of randomized controlled trials. *PloS One.* 2019;14(10):e0223309.
 40. Hauser G, Salkic N, Vukelic K, Jajaknez A, Stimac D. Probiotics for standard triple *Helicobacter pylori* eradication: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Medicine (Baltimore).* 2015 May;94(17):e685.
 41. Seddik H, Boutallaka H, Elkoti I, Nejari F, Berraida R, Berrag S, et al. *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 plus sequential therapy for *Helicobacter pylori* infections: a randomized, open-label trial. *Eur J Clin Pharmacol.* 2019 May;75(5):639–45.
 42. Nista EC, Candelli M, Cremonini F, Cazzato IA, Zocco MA, Franceschi F, et al. *Bacillus clausii* therapy to reduce side-effects of anti-*Helicobacter pylori* treatment: randomized, double-blind, placebo controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004 Nov 15;20(10):1181–8.
 43. Plomer M, III Perez M, Greifenberg DM. Effect of *Bacillus clausii* capsules in reducing adverse effects associated with *Helicobacter pylori* eradication therapy: a randomized, double-blind, controlled trial. *Infect Dis Ther.* 2020 Dec;9(4):867–78.
 44. Bekar O, Yilmaz Y, Gulten M. Kefir improves the efficacy and tolerability of triple therapy in eradicating *Helicobacter pylori*. *J Med Food.* 2011 Apr;14(4):344–7.
 45. Delia P, Sansotta G, Donato V, Frosina P, Messina G, De Renzis C, et al. Use of probiotics for prevention of radiation-induced diarrhea. *World J Gastroenterol.* 2007 Feb 14;13(6):912–5.
 46. Liu MM, Li ST, Shu Y, Zhan HQ. Probiotics for prevention of radiation-induced diarrhea: a meta-analysis of randomized controlled trials. *PloS One.* 2017;12(6):e0178870.
 47. Wei D, Heus P, van de Wetering FT, van Tienhoven G, Verleye L, Scholten RJ. Probiotics for the prevention or treatment of chemotherapy- or radiotherapy-related diarrhoea in people with cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018 Aug 31;8(8):CD008831.
 48. Chitapanarux I, Chitapanarux T, Traisathit P, Kudumpee S, Tharavichitkul E, Lorvidhaya V. Randomized controlled trial of live *Lactobacillus acidophilus* plus *Bifidobacterium bifidum* in prophylaxis of diarrhea during radiotherapy in cervical cancer patients. *Radiat Oncol.* 2010 May 5;5:31.

49. Demers M, Dagnault A, Desjardins J. A randomized double-blind controlled trial: impact of probiotics on diarrhea in patients treated with pelvic radiation. *Clin Nutr.* 2014 Oct;33(5):761–7.
50. Linn YH, Thu KK, Win NHH. Effect of probiotics for the prevention of acute radiation-induced diarrhoea among cervical cancer patients: a randomized double-blind placebo-controlled study. *Probiotics Antimicrob Proteins.* 2019 Jun;11(2):638–47.
51. Zhao R, Wang Y, Huang Y, Cui Y, Xia L, Rao Z, et al. Effects of fiber and probiotics on diarrhea associated with enteral nutrition in gastric cancer patients: a prospective randomized and controlled trial. *Medicine (Baltimore).* 2017 Oct;96(43):e8418.
52. de Castro Soares GG, Marinho CH, Pitol R, Andretta C, Oliveira E, Martins C, et al. Sporulated *Bacillus* as alternative treatment for diarrhea of hospitalized adult patients under enteral nutrition: a pilot randomized controlled study. *Clin Nutr ESPEN.* 2017 Dec;22:13–8.
53. Frohmader TJ, Chaboyer WP, Robertson IK, Gowardman J. Decrease in frequency of liquid stool in enterally fed critically ill patients given the multispecies probiotic VSL#3: a pilot trial. *Am J Crit Care.* 2010 May 1;19(3):e1–11.
54. 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;2016(5):CD003044.
55. 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.* 2014 Jun;12(6):1003-1008.e1.
56. Dhiman RK, Thumburu KK, Verma N, Chopra M, Rathi S, Dutta U, et al. Comparative efficacy of treatment options for minimal hepatic encephalopathy: a systematic review and network meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2020 Apr;18(4):800-812.e25.
57. Mittal VV, Sharma BC, Sharma P, Sarin SK. A randomized controlled trial comparing lactulose, probiotics, and L-ornithine L-aspartate in treatment of minimal hepatic encephalopathy. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2011 Aug;23(8):725–32.
58. Bajaj JS, Saeian K, Christensen KM, Hafeezullah M, Varma RR, Franco J, et al. Probiotic yogurt for the treatment of minimal hepatic encephalopathy. *Am J Gastroenterol.* 2008 Jul;103(7):1707–15.
59. Ziada DH, Soliman HH, El Yamany SA, Hamisa MF, Hasan AM. Can *Lactobacillus acidophilus* improve minimal hepatic encephalopathy? A neurometabolite study using magnetic resonance spectroscopy. *Arab J Gastroenterol.* 2013 Sep;14(3):116–22.
60. Vlachogiannakos J, Vasianopoulou P, Viazis N, Chroni M, Voulgaris T, Ladas S, et al. The role of probiotics in the treatment of minimal hepatic encephalopathy. A prospective, randomized, placebo-controlled, double-blind study [abstract]. *Hepatology.* 2014;60((4 Suppl)):376A.
61. 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.
62. 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.
63. Mofidi F, Poustchi H, Yari Z, Nourinayyer B, Merat S, Sharafkhah M, et al. Synbiotic supplementation in lean patients with non-alcoholic fatty liver disease: a pilot, randomised, double-blind, placebo-controlled, clinical trial. *Br J Nutr.* 2017 Mar;117(5):662–8.
64. 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.

65. Duseja A, Acharya SK, Mehta M, Chhabra S, Shalimar, Rana S, et al. High potency multistrain probiotic improves liver histology in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a randomised, double-blind, proof of concept study. *BMJ Open Gastroenterol.* 2019 Aug;6(1):e000315.
66. Bakhshimoghaddam F, Shateri K, Sina M, Hashemian M, Alizadeh M. Daily consumption of synbiotic yogurt decreases liver steatosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease: a randomized controlled clinical trial. *J Nutr.* 2018 Aug 1;148(8):1276–84.
67. 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.
68. Andresen V, Gschossmann J, Layer P. Heat-inactivated *Bifidobacterium bifidum* MIMBb75 (SYN-HI-001) in the treatment of irritable bowel syndrome: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020 Jul;5(7):658–66.
69. Ducrotté P. Clinical trial: *Lactobacillus plantarum* 299v (DSM 9843) improves symptoms of irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol.* 2012;18(30):4012.
70. Ford AC, Harris LA, Lacy BE, Quigley EMM, Moayyedi P. Systematic review with meta-analysis: the efficacy of prebiotics, probiotics, synbiotics and antibiotics in irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018 Nov;48(10):1044–60.
71. Enck P, Zimmermann K, Menke G, Klosterhalfen S. Randomized controlled treatment trial of irritable bowel syndrome with a probiotic *E.-coli* preparation (DSM17252) compared to placebo. *Z Gastroenterol.* 2009 Feb;47(2):209–14.
72. 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.
73. 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.
74. Choi CH, Jo SY, Park HJ, Chang SK, Byeon JS, Myung SJ. 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.
75. 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.
76. Silk DBA, Davis A, Vulevic J, Tzortzis G, Gibson GR. Clinical trial: the effects of a trans-galactooligosaccharide prebiotic on faecal microbiota and symptoms in irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009 Mar;29(5):508–18.
77. Vulevic J, Tzortzis G, Juric A, Gibson GR. Effect of a prebiotic galactooligosaccharide mixture (B-GOS®) on gastrointestinal symptoms in adults selected from a general population who suffer with bloating, abdominal pain, or flatulence. *Neurogastroenterol Motil.* 2018 Nov;30(11):e13440.
78. Huaman JW, Mego M, Manichanh C, Cañellas N, Cañueto D, Seguro H, et al. Effects of prebiotics vs a diet low in FODMAPs in patients with functional gut disorders. *Gastroenterology.* 2018 Oct;155(4):1004–7.
79. 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.
80. Wong RK, Yang C, Song GH, Wong J, Ho KY. Melatonin regulation as a possible mechanism for probiotic (VSL#3) in irritable bowel syndrome: a randomized double-blinded placebo study. *Dig Dis Sci.* 2015 Jan;60(1):186–94.

81. Pinto-Sanchez MI, Hall GB, Ghajar K, Nardelli A, Bolino C, Lau JT, et al. Probiotic *Bifidobacterium longum* NCC3001 reduces depression scores and alters brain activity: a pilot study in patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 2017 Aug;153(2):448-459.e8.
82. Majeed M, Nagabhushanam K, Natarajan S, Sivakumar A, Ali F, Pande A, et al. *Bacillus coagulans* MTCC 5856 supplementation in the management of diarrhea predominant irritable bowel syndrome: a double blind randomized placebo controlled pilot clinical study. *Nutr J*. 2015 Dec;15(1):21.
83. Mezzasalma V, Manfrini E, Ferri E, Sandionigi A, La Ferla B, Schiano I, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial: the efficacy of multispecies probiotic supplementation in alleviating symptoms of irritable bowel syndrome associated with constipation. *BioMed Res Int*. 2016;2016:4740907.
84. Cayzele-Decherf A, Pélerin F, Leuillet S, Douillard B, Housez B, Cazaubiel M, et al. *Saccharomyces cerevisiae* CNCM I-3856 in irritable bowel syndrome: an individual subject meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2017;23(2):336.
85. Ishaque SM, Khosruzzaman SM, Ahmed DS, Sah MP. A randomized placebo-controlled clinical trial of a multi-strain probiotic formulation (Bio-Kult®) in the management of diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *BMC Gastroenterol*. 2018 May 25;18(1):71.
86. Martoni CJ, Srivastava S, Leyer GJ. *Lactobacillus acidophilus* DDS-1 and *Bifidobacterium lactis* UABla-12 improve abdominal pain severity and symptomology in irritable bowel syndrome: randomized controlled trial. *Nutrients*. 2020 Jan 30;12(2):363.
87. Sadrin S, Sennoune S, Gout B, Marque S, Moreau J, Zinoune K, et al. A 2-strain mixture of *Lactobacillus acidophilus* in the treatment of irritable bowel syndrome: a placebo-controlled randomized clinical trial. *Dig Liver Dis*. 2020 May;52(5):534–40.
88. Francavilla R, Piccolo M, Francavilla A, Polimeno L, Semeraro F, Cristofori F, et al. Clinical and microbiological effect of a multispecies probiotic supplementation in celiac patients with persistent IBS-type symptoms: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *J Clin Gastroenterol*. 2019 Mar;53(3):e117–25.
89. Smecuol E, Constante M, Temprano MP, Costa AF, Moreno ML, Pinto-Sanchez MI, et al. Effect of *Bifidobacterium infantis* NLS super strain in symptomatic coeliac disease patients on long-term gluten-free diet—an exploratory study. *Benef Microbes*. 2020 Oct 12;11(6):527–34.
90. 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.
91. 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*. 2014 Dec 1;23(4):387–91.
92. Riezzo G, Orlando A, D'Attoma B, Linsalata M, Martulli M, Russo F. Randomised double blind placebo controlled trial on *Lactobacillus reuteri* DSM 17938: improvement in symptoms and bowel habit in functional constipation. *Benef Microbes*. 2018 Jan 29;9(1):51–60.
93. Schumann C. Medical, nutritional and technological properties of lactulose. An update. *Eur J Nutr*. 2002;41(Suppl 1):I17-25.
94. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). Scientific opinion on the substantiation of a health claim related to “native chicory inulin” and maintenance of normal defecation by increasing stool frequency pursuant to Article 13(5) of Regulation (EC) No 1924/2006. *EFSA J*. 2015;13(1):3951.
95. 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*. 2013 Feb;32(1):27–33.
96. Ding C, Ge X, Zhang X, Tian H, Wang H, Gu L, et al. Efficacy of synbiotics in patients with slow transit constipation: a prospective randomized trial. *Nutrients*. 2016 Sep 28;8(10):605.

97. Toda T, Nanba F, Arai K, Takamizawa N, Shioya N, Suzuki S. Effect of supplement containing *Lactococcus lactis* subsp. *cremoris* FC on defecation in healthy humans: a randomized, placebo-controlled, double-blind crossover trial. *Jpn Pharmacol Ther.* 2017;45(6):989–97.
98. Ibarra A, Latreille-Barbier M, Donazzolo Y, Pelletier X, Ouwehand AC. Effects of 28-day *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* HN019 supplementation on colonic transit time and gastrointestinal symptoms in adults with functional constipation: a double-blind, randomized, placebo-controlled, and dose-ranging trial. *Gut Microbes.* 2018 May 4;9(3):236–51.
99. Venkataraman R, Shenoy R, Ahire JJ, Neelamraju J, Madempudi RS. Effect of *Bacillus coagulans* unique IS2 with lactulose on functional constipation in adults: a double-blind placebo controlled study. *Probiotics Antimicrob Proteins* [Internet]. 2021 Oct 2 [cited 2023 Feb 22]; Available from: <https://link.springer.com/10.1007/s12602-021-09855-8>
100. Ibrahim A, Ali RAR, Manaf MRA, Ahmad N, Tajurruddin FW, Qin WZ, et al. Multi-strain probiotics (Hexbio) containing MCP BCMC strains improved constipation and gut motility in Parkinson's disease: a randomised controlled trial. *Plos One.* 2020 Dec 31;15(12):e0244680.
101. 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.
102. 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.
103. 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.
104. Petruzzello C, Marannino M, Migneco A, Brigida M, Saviano A, Piccioni A, et al. The efficacy of a mix of three probiotic strains in reducing abdominal pain and inflammatory biomarkers in acute uncomplicated diverticulitis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2019 Oct;23(20):9126–33.
105. Petruzzello C, Migneco A, Cardone S, Covino M, Saviano A, Franceschi F, et al. Supplementation with *Lactobacillus reuteri* ATCC PTA 4659 in patients affected by acute uncomplicated diverticulitis: a randomized double-blind placebo controlled trial. *Int J Colorectal Dis.* 2019 Jun;34(6):1087–94.
106. Liu Z, Li C, Huang M, Tong C, Zhang X, Wang L, et al. Positive regulatory effects of perioperative probiotic treatment on postoperative liver complications after colorectal liver metastases surgery: a double-center and double-blind randomized clinical trial. *BMC Gastroenterol.* 2015 Mar 20;15:34.
107. Chowdhury AH, Adiamah A, Kushairi A, Varadhan KK, Krznaric Z, Kulkarni AD, et al. Perioperative probiotics or synbiotics in adults undergoing elective abdominal surgery: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Surg.* 2020 Jun;271(6):1036–47.
108. Flesch AT, Tonial ST, Contu PDC, Damin DC. Perioperative synbiotics administration decreases postoperative infections in patients with colorectal cancer: a randomized, double-blind clinical trial. *Rev Col Bras Cir.* 2017;44(6):567–73.
109. 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.
110. Suzuki T, Masui A, Nakamura J, Shiozawa H, Aoki J, Nakae H, et al. Yogurt containing *Lactobacillus gasseri* mitigates aspirin-induced small bowel injuries: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Digestion.* 2017;95(1):49–54.

111. Mortensen B, Murphy C, O'Grady J, Lucey M, Elsafi G, Barry L, et al. *Bifidobacterium breve* Bif195 protects against small-intestinal damage caused by acetylsalicylic acid in healthy volunteers. *Gastroenterology*. 2019 Sep;157(3):637-646.e4.
112. 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):2075-82; discussion 2082-4.
113. Nguyen N, Zhang B, Holubar SD, Pardi DS, Singh S. Treatment and prevention of pouchitis after ileal pouch-anal anastomosis for chronic ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019 Nov 30;11(11):CD001176.
114. Gionchetti P, Rizzello F, Helwig U, Venturi A, Lammers KM, Brigidi P, et al. Prophylaxis of pouchitis onset with probiotic therapy: a double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology*. 2003 May;124(5):1202-9.
115. Yasueda A, Mizushima T, Nezu R, Sumi R, Tanaka M, Nishimura J, et al. The effect of *Clostridium butyricum* Miyairi on the prevention of pouchitis and alteration of the microbiota profile in patients with ulcerative colitis. *Surg Today*. 2016 Aug;46(8):939-49.
116. 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.
117. 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.
118. 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*. 1999 Aug 21;354(9179):635-9.
119. Chen MY, Qiu ZW, Tang HM, Zhuang KH, Cai QQ, Chen XL, et al. Efficacy and safety of bifid triple viable plus aminosalicic acid for the treatment of ulcerative colitis: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2019 Nov;98(47):e17955.
120. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (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;8(10):1763.
121. Pakdaman MN, Udani JK, Molina JP, Shahani M. The effects of the DDS-1 strain of lactobacillus on symptomatic relief for lactose intolerance—a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover clinical trial. *Nutr J*. 2016 May 20;15(1):56.
122. Vitellio P, Celano G, Bonfrate L, Gobetti M, Portincasa P, De Angelis M. Effects of *Bifidobacterium longum* and *Lactobacillus rhamnosus* on gut microbiota in patients with lactose intolerance and persisting functional gastrointestinal symptoms: a randomised, double-blind, cross-over study. *Nutrients*. 2019 Apr 19;11(4):886.
123. Cano-Contreras AD, Minero Alfaro IJ, Medina López VM, Amieva Balmori M, Remes Troche JM, Espadaler Mazo J, et al. Efficacy of i3.1 probiotic on improvement of lactose intolerance symptoms: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *J Clin Gastroenterol*. 2022 Feb 1;56(2):141-7.
124. Szajewska H, Berni Canani R, Domellöf M, Guarino A, Hojsak I, Indrio F, et al. Probiotics for the management of pediatric gastrointestinal disorders: position paper of the ESPGHAN Special Interest Group on Gut Microbiota and Modifications. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2023 Feb 1;76(2):232-47.
125. Szajewska H, Kołodziej M, Gieruszczak-Białek D, Skórka A, Ruszczyński M, Shamir R. Systematic review with meta-analysis: *Lactobacillus rhamnosus* GG for treating acute gastroenteritis in children—a 2019 update. *Aliment Pharmacol Ther*. 2019 Jun;49(11):1376-84.

126. Szajewska H, Kołodziej M, Zalewski BM. Systematic review with meta-analysis: *Saccharomyces boulardii* for treating acute gastroenteritis in children—a 2020 update. *Aliment Pharmacol Ther.* 2020 Apr;51(7):678–88.
127. Patro-Gołąb B, Szajewska H. Systematic review with meta-analysis: *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 for treating acute gastroenteritis in children. An update. *Nutrients.* 2019 Nov 14;11(11):2762.
128. Rosenfeldt V, Michaelsen KF, Jakobsen M, Larsen CN, Møller PL, Tvede M, et al. Effect of probiotic *Lactobacillus* strains on acute diarrhea in a cohort of nonhospitalized children attending day-care centers. *Pediatr Infect Dis J.* 2002 May;21(5):417–9.
129. Rosenfeldt V, Michaelsen KF, Jakobsen M, Larsen CN, Møller PL, Pedersen P, et al. Effect of probiotic *Lactobacillus* strains in young children hospitalized with acute diarrhea. *Pediatr Infect Dis J.* 2002 May;21(5):411–6.
130. İşlek A, Sayar E, Yılmaz A, Baysan BÖ, Mutlu D, Artan R. The role of *Bifidobacterium lactis* B94 plus inulin in the treatment of acute infectious diarrhea in children. *Turk J Gastroenterol.* 2014 Dec;25(6):628–33.
131. Passariello A, Terrin G, Cecere G, Micillo M, De Marco G, Di Costanzo M, et al. Randomised clinical trial: efficacy of a new synbiotic formulation containing *Lactobacillus paracasei* B21060 plus arabinogalactan and xilooligosaccharides in children with acute diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012 Apr;35(7):782–8.
132. 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.
133. 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.
134. Chen K, Xin J, Zhang G, Xie H, Luo L, Yuan S, et al. A combination of three probiotic strains for treatment of acute diarrhoea in hospitalised children: an open label, randomised controlled trial. *Benef Microbes.* 2020 Aug 12;11(4):339–46.
135. 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.
136. 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.
137. Lukasik J, Dierikx T, Besseling-van der Vaart I, de Meij T, Szajewska H, Multispecies Probiotic in AAD Study Group. Multispecies probiotic for the prevention of antibiotic-associated diarrhea in children: a randomized clinical trial. *JAMA Pediatr.* 2022 Sep 1;176(9):860–6.
138. Rusczyński M, Radzikowski A, Szajewska H. Clinical trial: effectiveness of *Lactobacillus rhamnosus* (strains E/N, Oxy and Pen) in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea in children. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008 Jul;28(1):154–61.
139. Szajewska H, Wanke M, Patro B. Meta-analysis: the effects of *Lactobacillus rhamnosus* GG supplementation for the prevention of healthcare-associated diarrhoea in children. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011 Nov;34(9):1079–87.
140. Hojsak I, Szajewska H, Canani RB, Guarino A, Indrio F, Kolacek S, et al. Probiotics for the prevention of nosocomial diarrhea in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018 Jan;66(1):3–9.
141. Beghetti I, Panizza D, Lenzi J, Gori D, Martini S, Corvaglia L, et al. Probiotics for preventing necrotizing enterocolitis in preterm infants: a network meta-analysis. *Nutrients.* 2021 Jan 9;13(1):192.

142. Chi C, Li C, Buys N, Wang W, Yin C, Sun J. Effects of probiotics in preterm infants: a network meta-analysis. *Pediatrics*. 2021 Jan;147(1):e20200706.
143. Gao X, Wang Y, Shi L, Feng W, Yi K. Effect and safety of *Saccharomyces boulardii* for neonatal necrotizing enterocolitis in pre-term infants: a systematic review and meta-analysis. *J Trop Pediatr*. 2021 Jul 2;67(3):fmaa022.
144. van den Akker CHP, van Goudoever JB, Szajewska H, Embleton ND, Hojsak I, Reid D, et al. Probiotics for preterm infants: a strain-specific systematic review and network meta-analysis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2018 Jul;67(1):103–22.
145. 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.
146. Lin HC, Su BH, Chen AC, Lin TW, Tsai CH, Yeh TF, et al. Oral probiotics reduce the incidence and severity of necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. *Pediatrics*. 2005 Jan;115(1):1–4.
147. Feng JR, Wang F, Qiu X, McFarland LV, Chen PF, Zhou R, et al. Efficacy and safety of probiotic-supplemented triple therapy for eradication of *Helicobacter pylori* in children: a systematic review and network meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol*. 2017 Oct;73(10):1199–208.
148. Wen J, Peng P, Chen P, Zeng L, Pan Q, Wei W, et al. Probiotics in 14-day triple therapy for Asian pediatric patients with *Helicobacter pylori* infection: a network meta-analysis. *Oncotarget*. 2017 Nov 10;8(56):96409–18.
149. Zhou BG, Chen LX, Li B, Wan LY, Ai YW. *Saccharomyces boulardii* as an adjuvant therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis. *Helicobacter*. 2019 Oct;24(5):e12651.
150. 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.
151. Fang HR, Zhang GQ, Cheng JY, Li ZY. Efficacy of *Lactobacillus*-supplemented triple therapy for *Helicobacter pylori* infection in children: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Pediatr*. 2019 Jan;178(1):7–16.
152. Hurduc V, Plesca D, Dragomir D, Sajin M, Vandenplas Y. A randomized, open trial evaluating the effect of *Saccharomyces boulardii* on the eradication rate of *Helicobacter pylori* infection in children. *Acta Paediatr*. 2009 Jan;98(1):127–31.
153. Bin Z, Ya-Zheng X, Zhao-Hui D, Bo C, Li-Rong J, Vandenplas Y. The efficacy of *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 in addition to standard *Helicobacter pylori* eradication treatment in children. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*. 2015 Mar;18(1):17–22.
154. Viazis N, Argyriou K, Kotzampassi K, Christodoulou DK, Apostolopoulos P, Georgopoulos SD, et al. A four-probiotics regimen combined with a standard *Helicobacter pylori*-eradication treatment reduces side effects and increases eradication rates. *Nutrients*. 2022 Feb 1;14(3):632.
155. Sung V, D'Amico F, Cabana MD, Chau K, Koren G, Savino F, et al. *Lactobacillus reuteri* to treat infant colic: a meta-analysis. *Pediatrics*. 2018 Jan;141(1):e20171811.
156. Skonieczna-Żydecka K, Janda K, Kaczmarczyk M, Marlicz W, Łoniewski I, Łoniewska B. The Effect of probiotics on symptoms, gut microbiota and inflammatory markers in infantile colic: a systematic review, meta-analysis and meta-regression of randomized controlled trials. *J Clin Med*. 2020 Apr 2;9(4):999.
157. Ong TG, Gordon M, Banks SS, Thomas MR, Akobeng AK. Probiotics to prevent infantile colic. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019 Mar 13;3(3):CD012473.
158. Dryl R, Szajewska H. Probiotics for management of infantile colic: a systematic review of randomized controlled trials. *Arch Med Sci*. 2018 Aug;14(5):1137–43.

159. Gutiérrez-Castrellón P, Indrio F, Bolio-Galvis A, Jiménez-Gutiérrez C, Jimenez-Escobar I, López-Velázquez G. Efficacy of *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 for infantile colic: systematic review with network meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2017 Dec;96(51):e9375.
160. Schreck Bird A, Gregory PJ, Jalloh MA, Risoldi Cochrane Z, Hein DJ. Probiotics for the treatment of infantile colic: a systematic review. *J Pharm Pract*. 2017 Jun;30(3):366–74.
161. Harb T, Matsuyama M, David M, Hill RJ. Infant Colic—what works: a systematic review of interventions for breast-fed infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2016 May;62(5):668–86.
162. Xu M, Wang J, Wang N, Sun F, Wang L, Liu XH. The efficacy and safety of the probiotic bacterium *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 for infantile colic: a meta-analysis of randomized controlled trials. *PloS One*. 2015;10(10):e0141445.
163. Anabrees J, Indrio F, Paes B, AlFaleh K. Probiotics for infantile colic: a systematic review. *BMC Pediatr*. 2013 Nov 15;13:186.
164. Simonson J, Haglund K, Weber E, Fial A, Hanson L. Probiotics for the management of infantile colic: a systematic review. *MCN Am J Matern Child Nurs*. 2021 Apr 1;46(2):88–96.
165. 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.
166. Nocerino R, De Filippis F, Cecere G, Marino A, Micillo M, Di Scala C, et al. The therapeutic efficacy of *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BB-12® in infant colic: a randomised, double blind, placebo-controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020 Jan;51(1):110–20.
167. Chen K, Zhang G, Xie H, You L, Li H, Zhang Y, et al. Efficacy of *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis*, BB-12® on infant colic—a randomised, double-blinded, placebo-controlled study. *Benef Microbes*. 2021 Nov 16;12(6):531–40.
168. Gerasimov S, Gantzel J, Dementieva N, Schevchenko O, Tsitsura O, Guta N, et al. Role of *Lactobacillus rhamnosus* (FloraActive™) 19070-2 and *Lactobacillus reuteri* (FloraActive™) 12246 in infant colic: a randomized dietary study. *Nutrients*. 2018 Dec 13;10(12):1975.
169. Baldassarre ME, Di Mauro A, Tafuri S, Rizzo V, Gallone MS, Mastromarino P, et al. Effectiveness and safety of a probiotic-mixture for the treatment of infantile colic: a double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial with fecal real-time PCR and NMR-based metabolomics analysis. *Nutrients*. 2018 Feb 10;10(2):195.
170. Indrio F, Di Mauro A, Riezzo G. Prophylactic use of a probiotic in the prevention of colic, regurgitation, and functional constipation—reply. *JAMA Pediatr*. 2014 Aug;168(8):778.
171. Wegh CAM, Benninga MA, Tabbers MM. Effectiveness of probiotics in children with functional abdominal pain disorders and functional constipation: a systematic review. *J Clin Gastroenterol*. 2018;52 Suppl 1, Proceedings from the 9th Probiotics, Prebiotics and New Foods, Nutraceuticals and Botanicals for Nutrition&Human and Microbiota Health Meeting, held in Rome, Italy from September 10 to 12, 2017:S10–26.
172. Xu HL, Zou LL, Chen MB, Wang H, Shen WM, Zheng QH, et al. Efficacy of probiotic adjuvant therapy for irritable bowel syndrome in children: a systematic review and meta-analysis. *PloS One*. 2021;16(8):e0255160.
173. Trivić I, Niseteo T, Jadrešin O, Hojsak I. Use of probiotics in the treatment of functional abdominal pain in children—systematic review and meta-analysis. *Eur J Pediatr*. 2021 Feb;180(2):339–51.
174. 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.
175. Gawrońska A, Dziechciarz P, Horvath A, Szajewska H. A randomized double-blind placebo-controlled trial of *Lactobacillus* GG for abdominal pain disorders in children. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007 Jan 15;25(2):177–84.

176. 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.
177. Turner D, Ruemmele FM, Orlanski-Meyer E, Griffiths AM, de Carpi JM, Bronsky J, et al. Management of paediatric ulcerative colitis, part 1: ambulatory care—an evidence-based guideline from European Crohn’s and Colitis Organization and European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2018 Aug;67(2):257–91.
178. 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.
179. Mimura T, Rizzello F, Helwig U, Poggioli G, Schreiber S, Talbot IC, et al. Once daily high dose probiotic therapy (VSL#3) for maintaining remission in recurrent or refractory pouchitis. *Gut*. 2004 Jan;53(1):108–14.
180. Gionchetti P, Rizzello F, Venturi A, Brigidi P, Matteuzzi D, Bazzocchi G, et al. Oral bacteriotherapy as maintenance treatment in patients with chronic pouchitis: a double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology*. 2000 Aug;119(2):305–9.
181. Gkiourtzis N, Kalopitas G, Vadarlis A, Bakaloudi DR, Dionysopoulos G, Karanika E, et al. The benefit of probiotics in pediatric nonalcoholic fatty liver disease: a meta-analysis of randomized control trials. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2022 Sep 1;75(3):e31–7.