



**USO DE PROBIÓTICOS EN
LA REGULACIÓN DE LA
MICROBIOTA INTESTINAL
HUMANA Y SU IMPACTO
EN LA SALUD.**

TRABAJO FIN DE MÁSTER

**FACULTAD DE CIENCIAS
DE LA SALUD
SECCIÓN DE FARMACIA**

**Máster Universitario en
Seguridad y Calidad de los
Alimentos**

Curso académico: **2017-2018**

Autora:

D.ª Carolina Mercedes Wagner Abuchaibe

Tutora:

Dra. D.ª Laila Moujir Moujir

Agradecimientos

Agradezco nuevamente a Dios por darme la oportunidad de alcanzar una nueva meta.

A mi familia amada, siempre presente en mis logros. Los adoro y extraño inmensamente.

A todos los que han aceptado ser “mi familia escogida”, esos que a kilómetros oceánicos de distancia o a metros de mi habitación, siempre están allí para lo que sea.

A la Universidad de La Laguna y al profesorado y personal de apoyo docente del Máster en Seguridad y Calidad de Los Alimentos, por la calidad educativa ofrecida en este programa de Máster y en particular a la profesora Dra. Laila Moujir Moujir, por sus directrices, confianza, y apoyo para realizar este trabajo.

A mis compañeros del Máster: ha sido realmente una grata experiencia compartir los momentos académicos y no académicos con Uds.

RESUMEN

Una barrera intestinal intacta y una microbiota equilibrada es crucial para mantener la salud y prevenir enfermedades. Las alteraciones de la microbiota intestinal (MI) por diversas causas se han asociado con aparición de procesos patológicos. Según la Organización Mundial de la Salud, *los probióticos son microorganismos vivos que, cuando se administran en cantidades adecuadas, confieren al hospedador un beneficio a su salud*, y por ello, se consideran alimentos funcionales. La mayoría de los probióticos suelen ser bacterias, destacándose los *Lactobacillus* spp. y *Bifidobacterium* spp., y como única levadura reconocida *Saccharomyces boulardii*. Al regular la MI, generan efectos positivos como antagonismo a los patógenos, mejoría del ambiente intestinal, refuerzo de la barrera intestinal, regulación positiva de la respuesta inmunitaria y reducción de procesos inflamatorios. En relación con los efectos secundarios adversos, son pocos e incluyen sepsis, fungemia e isquemia, en personas de riesgo. Se concluye que los probióticos pueden ser una alternativa terapéutica o preventiva para diversas patologías, sin embargo, hacen falta mayor número de estudios sobre los efectos secundarios que pueden aparecer, que permitan certificar la seguridad y eficacia clínica de los probióticos.

Palabras Claves: microbiota intestinal, probióticos, salud humana, normativa

ABSTRACT.

An intact intestinal barrier and a balanced microbiota is crucial to maintaining health and preventing disease. Alterations of intestinal microbiota (IM) by different causes have been associated with pathological processes. According to the World Health Organization, probiotics are living microorganisms that, when administered in adequate quantities, confer a benefit on the host to their health, therefore they are considered functional foods. Most probiotics are usually bacteria, especially *Lactobacillus* spp. and *Bifidobacterium* spp., and the only known yeast *Saccharomyces boulardii*. Acting over the IM, they generate positive effects such as Pathogens antagonism, intestinal environment improvement, the intestinal barrier reinforcement, positive regulation of the immune response and inflammatory processes reduction. In relation to adverse side effects, there are few and include sepsis, fungemia and ischemia in people at risk. It is

concluded that probiotics can be a therapeutic or preventive alternative for various pathologies, however, more studies are needed on the side effects that may appear, allowing to highlight the safety and clinical efficacy of probiotics.

Key words: probiotics, intestinal microbiota, human health, regulations.

INDICE

1.	INTRODUCCIÓN	1
1.1.	Microbiota intestinal humana y la homeostasis	1
2.	OBJETIVOS	4
3.	METODOLOGÍA	5
4.	RESULTADOS Y DISCUSIÓN	6
4.1.	Los probióticos. Aspectos históricos	6
4.2.	Definición de probióticos.....	6
4.3.	Tipos de probióticos.....	8
4.4.	Normativa	9
4.5.	Mecanismos de acción de los probióticos.....	9
4.6.	Beneficios y aplicaciones clínicas de los probióticos	11
4.6.1.	Tratamiento y prevención de la diarrea infecciosas y no infecciosas.	12
4.6.2.	Enfermedad intestinal inflamatoria (EII).	15
4.6.2.1.	<i>Pouchitis o reservoritis.</i>	15
4.6.2.2.	<i>Colitis ulcerosa.</i>	16
4.6.2.3.	<i>Enfermedad de Crohn.</i>	16
4.6.2.4.	<i>Síndrome de intestino irritable (SII).</i>	16
4.6.2.5.	<i>Intolerancia a la lactosa (IL).</i>	16
4.6.2.6.	<i>Enterocolitis necrotizante</i>	16
4.6.2.7.	<i>Enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHGNA-Esteatohepatitis).</i>	17
4.6.2.8.	<i>Prevención del cáncer colorrectal.</i>	17
4.6.3.	Prevención de afecciones no gastrointestinales.	17
4.6.3.1.	<i>Alergias.</i>	17
4.6.3.2.	<i>Metabolismo lipídico.</i>	18
4.6.3.3.	<i>Metabolismo de carbohidratos y proteínas.</i>	18
4.6.3.4.	<i>Desordenes del Sistema Nervioso.</i>	19
4.6.4.	Uso de probióticos en personas mayores.	20
4.6.5.	Tratamiento de afecciones cutáneas.....	20
4.7.	Efectos secundarios. Seguridad en el uso de los probióticos.....	21
5.	CONCLUSIONES	22
6.	BIBLIOGRAFIA.	23

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Microbiota intestinal humana y la homeostasis

“Microbiota” viene del griego “*Mikros*” que significa pequeñas y “*Bios*”, vida. El tracto gastrointestinal humano (TGI) está colonizado desde la boca hasta el intestino grueso, por un número aproximadamente de $10^{11} - 10^{12}$ células/g, localizadas principalmente a nivel del colon y en menor número en el estómago (10^2-10^3 células/g) e íleo proximal (Lin *et al.*, 2014; Krumbeck *et al.*, 2018).

La microbiota gastrointestinal (MGI) coloniza el cuerpo al nacer, cuando el recién nacido ingiere bacterias del canal del parto, que evolucionan en el tiempo (Figura 1). El 80% de la microbiota intestinal (MI) no puede ser cultivada *in vitro*, requiriendo el uso de técnicas moleculares (Lin *et al.*, 2014; García-Mazcorro *et al.*, 2015).

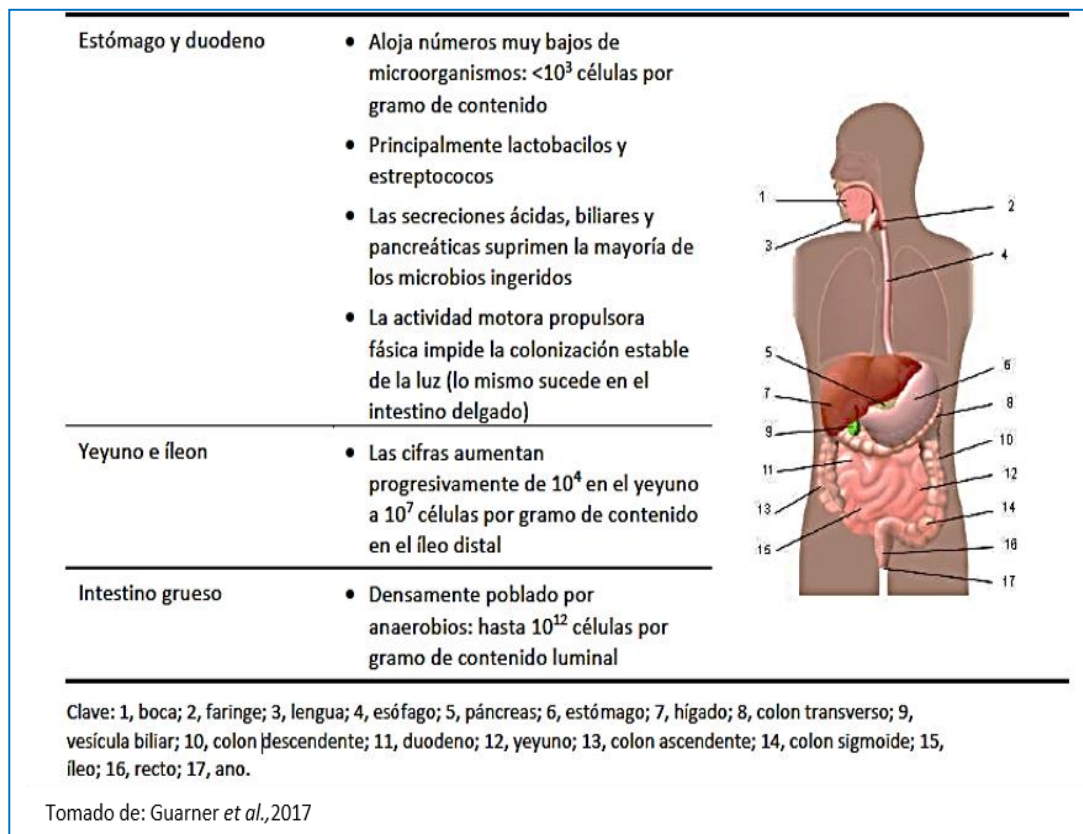


Figura 1. Microbiota intestinal humana (MI). La MI forma un ecosistema diverso y dinámico que incluye bacterias, arqueas, eucariotas y virus que se han adaptado a vivir sobre la superficie de la mucosa intestinal o dentro de la luz intestinal. Las bacterias componen la mayoría de la MI y hasta el 60% de la masa fecal seca. La interacción normal entre las bacterias intestinales y su hospedador constituye una relación simbiótica.

La MI se compone de aproximadamente 100 billones de bacterias, de ~ 500 especies, con 99% pertenecientes a los 4 principales *phylum*: **Firmicutes** (64%) con los géneros *Faecalibacterium* y *Roseburia*; **Bacteroidetes** (23%) con las bacterias del género *Bacteroides*; **Proteobacterias** (8%), entre ellas se encuentran las enterobacterias; **Actinobacteria** (3%) con el género *Bifidobacterium*. Todas son anaerobias y algunas, anaerobias estrictas (Suarez, 2014; Barengolts, 2016; Guarner *et al.*, 2017).

El número y diversidad de especies bacterianas dentro del tracto gastrointestinal se ven afectados por el pH, peristalsis, tiempo de tránsito, disponibilidad de nutrientes, edad y salud del hospedador y secreción de mucina, entre otros. En conjunto, dan lugar a un ecosistema extraordinariamente maduro y, por tanto, resistente a la inducción de cambios desde el exterior; es lo que se denomina **homeostasis intestinal o normobiosis**. (Lin *et al.*, 2014; Barengolts, 2016). Las funciones fisiológicas más importantes que cumple la microbiota intestinal se resumen en la Tabla 1.

Tabla 1. FUNCIONES FISIOLÓGICAS DE LA MICROBIOTA INTESTINAL HUMANA. (Krumbeck *et al.*, 2018).

- ✓ Protección ante patógenos invasivos, por competencia de hábitat y nutrientes y con la producción de bacteriocinas y péptidos antagonistas y pequeñas moléculas.
- ✓ Efecto de barrera.
- ✓ Ayudan en el desarrollo del sistema inmune (respuesta innata y adaptativa).
- ✓ Produce vitaminas esenciales, aminoácidos y otros metabolitos.
- ✓ Neutralización de drogas y carcinógenos.
- ✓ Facilita la utilización de nutrientes, especialmente carbohidratos poliméricos.
- ✓ Modulación de la motilidad intestinal.
- ✓ Influencia sobre comportamiento y funciones cognitivas humanas como el aprendizaje, la memoria, y toma de decisiones.
- ✓ Regulación de los niveles de energía y el metabolismo, Aporta energía calórica al hospedador, puede potencialmente producir hasta 140–180 kcal/día a través de la fermentación de 50–60 g de carbohidratos que escapan del metabolismo del hospedador.

Muchos estudios han demostrado que las poblaciones de microbios colonizadores difieren entre individuos sanos e individuos enfermos. Sin embargo, los investigadores todavía no logran definir la composición de una microbiota humana sana (Guarner *et al.*, 2017).

El hospedador humano afecta a la supervivencia de la microbiota intestinal por la composición de la dieta y el uso de prebióticos, probióticos y antibióticos. La interrupción de una relación simbiótica saludable resulta en **disbiosis intestinal**, factor que se propone contribuye a la obesidad y sus consecuencias: diabetes mellitus tipo 2, enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHGNA), enfermedad cardiovascular y cáncer (Barengolts, 2016).

La fuerte asociación de la composición, la función y los patrones disbióticos de la MI con una amplia gama de patologías, proporcionan un fundamento para la modulación de la microbiota, para mejorar la salud humana. Se han explorado varias estrategias para lograr este objetivo, incluyendo la modificación de los componentes dietético, y el uso de prebióticos, probióticos y sinbióticos (combinación de prebiótico y probiótico). Aunque la MI en humanos sanos es generalmente resistente a estas intervenciones terapéuticas, todas tienen el potencial de alterar la microbiota hasta cierto punto (Krumbeck *et al.*, 2018).

Dado el número considerable de consumidores que utilizan productos probióticos en todo el mundo, se hace necesaria la garantía de seguridad de estos productos, ya que sus posibles efectos secundarios quizás quedan enmascarados por la amplia variedad de sus efectos beneficiosos sobre diversas enfermedades (Didari *et al.*, 2014; Doron & Snyderman, 2015).

Esta revisión pretende recopilar y resumir los conocimientos actuales disponibles en la literatura científica sobre el uso de los probióticos, su acción sobre la microbiota intestinal y su repercusión en la salud humana.

2. OBJETIVOS

De acuerdo a los antecedentes indicados anteriormente pretendemos abordar en este Trabajo Fin de Master, los siguientes objetivos específicos:

- Definir que son los probióticos, propiedades y aspectos legales que rigen su clasificación.
- Recopilar información científica basada en evidencia actualizada acerca del efecto de los probióticos sobre la microbiota intestinal humana y su repercusión en la salud.
- Describir los efectos beneficiosos y las aplicaciones clínicas, así como los efectos adversos del uso de los probióticos sobre la microbiota intestinal para la salud humana.

3. METODOLOGÍA

Se realizaron búsquedas en las bases de datos electrónicas de investigación: MEDLINE/PubMed (NLM) PubMed, Scopus (Elsiever) y Scielo; libros electrónicos, páginas web científicas arbitradas y de organizaciones de reconocida relevancia (OMS, FAO, *World Gastroenterology Organisation*, Asociación Científica Internacional de Probióticos y Prebióticos (ISAPP), etc.), a través del buscador Google y del buscador de recursos de la Biblioteca de la ULL (Punto Q).

Se recopiló información desde 2000 a junio 2018. Los principales términos o palabras clave para la búsqueda fueron: probióticos, microbiota intestinal, salud humana, efectos secundarios, ensayo clínico, efectos adversos, seguridad.

Todos los artículos publicados en los idiomas español e inglés, se clasificaron y agruparon según el tema específico acerca de los probióticos. También se revisaron las referencias relacionadas de los artículos obtenidos para complementar la información encontrada.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1. Los probióticos. Aspectos históricos

El uso de productos fermentados se remonta a las civilizaciones egipcias y de Oriente Medio, cuando la fermentación era un método de preservación de alimentos. Sin embargo, no fue hasta comienzos del siglo XX cuando se observaron asociaciones entre la longevidad humana y el consumo de yogurt, que contiene cepas de lactobacilos utilizadas para la fermentación (Khalesi *et al.*, 2018).

Probablemente, la ingesta de lácteos fermentados se incorporó a la alimentación humana hace unos 10.000 años. En su evolución, los homínidos fueron adaptando su tracto gastrointestinal a un aporte diario más o menos elevado de bacterias ácido-lácticas vivas (BAL) (Oliveira & González-Molero, 2016).

Henry Tissier (Instituto Pasteur) en 1899 aisló un *Bifidobacterium* de un lactante alimentado a pecho con el objetivo de administrárselo a lactantes que padecieran diarrea. Sin embargo, el concepto de los probióticos se introdujo cuando en 1908, Elie Metchnikoff, Premio Nobel conocido como “el padre de los probióticos”, propone que *las bacterias BAL son beneficiosas para la salud y capaces de promover la longevidad, modificando la MI y reemplazando los microbios proteolíticos por microbios útiles*. En 1917, el científico alemán Alfred Nissle aisló una cepa no patogénica de *Escherichia coli* (*E.coli* cepa Nissle 1917), a partir de las heces de un soldado resistente a una enterocolitis durante un brote severo de shigellosis. En Japón, el Dr. Minoru Shirota aisló la cepa Shirota de *Lactobacillus casei* para enfrentar los brotes de diarrea (Guarner *et al.*, 2017).

4.2. Definición de probióticos

Según las normas de la Organización Mundial de la Salud (OMS), un probiótico sería *un microorganismo vivo que, cuando se administra en cantidades adecuadas, confiere al hospedador un beneficio a su salud*. Se le considera un alimento funcional, porque proporciona un efecto beneficioso para la salud y, por tanto, una mejor calidad de vida (FAO, 2006; CSIC, 2009).

Para ejercer un efecto notable, un probiótico generalmente debe administrarse en cantidades muy elevadas, de 100 a 1000 millones de células por dosis. Muchos probióticos proceden de fermentos utilizados tradicionalmente en la fermentación de alimentos, son inocuos en cualquier circunstancia y no incluyen estirpes patógenas dentro de la especie a la que pertenecen. En la Tabla 2, se indican las propiedades que deben cumplir los microorganismos para ser usados como probióticos (Suárez, 2014).

Tabla 2. PROPIEDADES QUE DEBEN CUMPLIR LOS MICROORGANISMOS PROBIÓTICOS Adaptado de: Suárez, 2014.
➤ Generación de sustancias antimicrobianas.
➤ Resistencia a las condiciones del entorno “diana” y a las de aquellas otras que debe atravesar para llegar hasta allí: la acidez estomacal y la bilis.
➤ Ausencia de resistencia transmisible a antibióticos.
➤ Capacidad tecnológica: fácilmente cultivable y que no pierda viabilidad durante el almacenamiento, preferiblemente aerotolerante y resistente a las condiciones del alimento en el que se suministra (generalmente leche fermentada) y/o a la liofilización (medida de conservación habitual).
➤ Actividad <i>in vivo</i> : Debe ser probada mediante un ensayo clínico que replique sus propiedades <i>in vitro</i> en individuos voluntarios sanos y/o a pacientes que sufren el cuadro que se pretende controlar.

Si bien la definición inicial de los probióticos propuesta en 1965, se refería a sustancias secretadas por los microorganismos que estimulan el crecimiento de otros, actualmente el término probiótico hace referencia a un preparado (comprimidos o polvos) o a un producto (leches fermentadas), que contiene cepas de microorganismos viables en cantidad suficiente, como para alterar la microflora en algún compartimento del hospedador (por implantación o colonización) y que le produce efectos beneficiosos (Oliveira & González-Moreiro, 2007).

Para declarar que un alimento tiene un efecto probiótico, deberían seguirse las directrices propuestas en 2006 en el informe de la FAO-OMS, resumidas en la Figura 2.

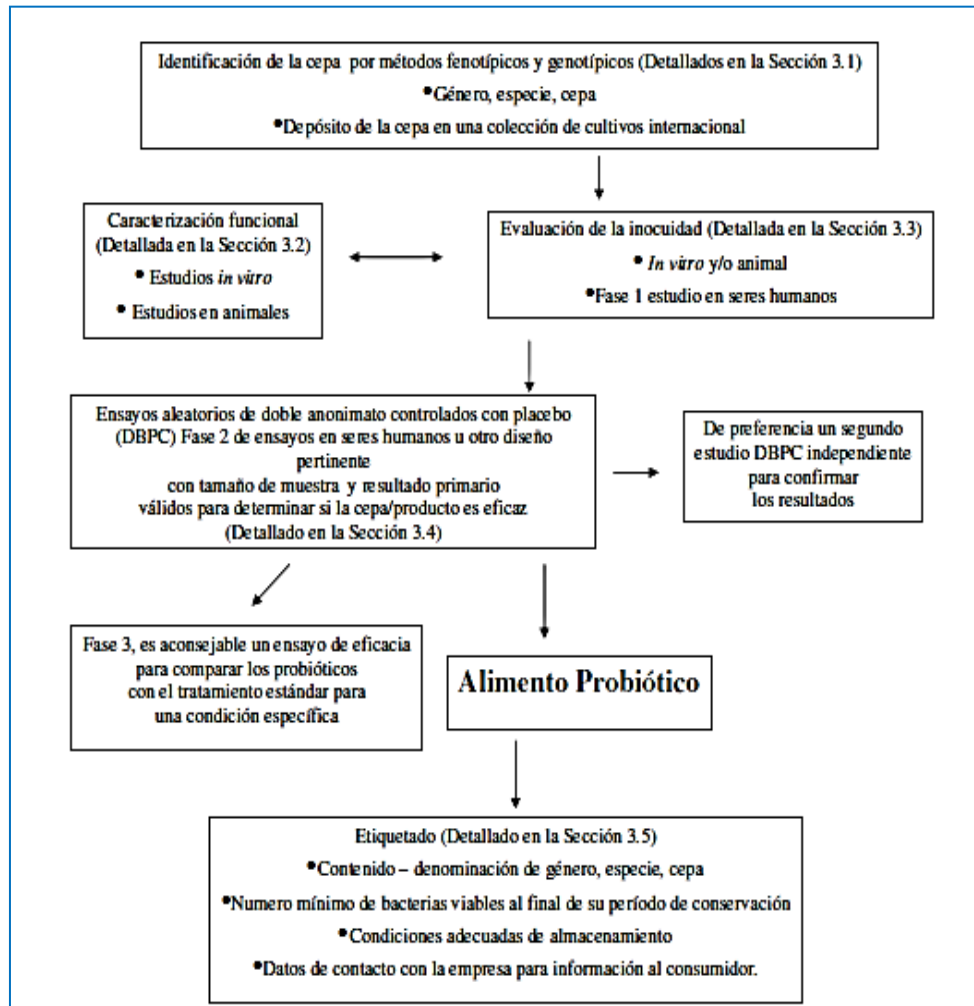


Figura 2. Directrices para la evaluación de probióticos para uso alimentario.

Tomado de: FAO-OMS, 2006

4.3. Tipos de probióticos

Son numerosos los microorganismos, y en especial las bacterias, que han sido reconocidas como probióticos. Entre las bacterias destacan *Lactobacillus* spp. y *Bifidobacterium* spp., conformados por distintas especies. Otros probióticos bacterianos corresponden a los géneros *Lactococcus*, *Streptococcus*, *Enterococcus* y *Bacillus*, además cepas no patógenas de *Escherichia coli*, que compiten con su homólogo patógeno; el único probiótico de levadura reconocido es *Saccharomyces boulardii*. La preparación de probióticos debe contener un determinado número de Unidades Formadoras de Colonia (UFC) por dosis. Las dosis usadas en

terapéutica y prevención varían entre 10^6 a 10^9 y la dosis terapéutica es de 10^9 UFC (Castañeda, 2018; Wan *et al.*, 2018).

4.4. Normativa.

Los probióticos constituyen una importante categoría en el marco de la nueva normativa sobre alimentos funcionales, en el que se destaca la necesidad de evaluar las relaciones dosis-efecto y definir de forma específica las propiedades beneficiosas, la población diana de cada probiótico y los aspectos relativos a su seguridad, hasta ahora sólo regulados en probióticos para alimentación animal (Sanz & Dalmau, 2006).

La cláusula 17 del Reglamento CE 1924/2006 sobre declaraciones nutricionales y saludables, establece que los consumidores puedan reconocer y hacer un uso adecuado de los alimentos, así como tomar decisiones que se adapten a sus necesidades dietéticas individuales. En el caso de los probióticos en alimentos y complementos alimenticios, sólo se menciona el término “probiótico” y las declaraciones individuales de propiedades saludables de los probióticos, han sido rechazadas o retiradas de las etiquetas; actualmente, no existe ningún marco legislativo europeo para el uso del término “probiótico” en el etiquetado y/o en las comunicaciones con fines comerciales. Por ello, distintas asociaciones insisten en que se reconozca el término “probiótico” en el etiquetado y/o en las comunicaciones con fines comerciales, explicar cómo funcionan y definir las declaraciones de salud específicas asociables con sus diferentes funciones (AFEPADI, 2017; Hill *et al.*, 2014).

4.5. Mecanismos de acción de los probióticos

Los probióticos interactúan en el ecosistema intestinal, interactuando con microorganismos comensales o potencialmente patógenos, a través de componentes bioactivos, incluyendo las estructuras de la pared celular bacteriana (proteínas, polisacáridos o ácidos lipoteicoicos), ácidos nucleicos, secreciones (proteínas antimicrobianas u otras proteínas solubles), metabolitos (ácidos orgánicos o ácidos grasos de cadena corta) y otros factores menos solubles. Con ello, y como se indica en la Tabla 3, se consigue antagonizar a los patógenos, mejorar el ambiente intestinal, reforzar la barrera intestinal, la regulación negativa de la inflamación y la regulación

positiva de la respuesta inmunitaria ante estímulos antigénicos. (Oliveira & González-Molero, 2016; Guarner *et al.*, 2017; Wan *et al.*, 2018).

Las drogas, toxinas, el estrés o patógenos pueden afectar la función de la barrera intestinal. Los probióticos pueden mejorar la salud intestinal y prevenir la disfunción de la barrera, estimulando la secreción de mucinas y producción de ácido láctico y etanol, liberación de péptidos antimicrobianos, inmunoglobulinas secretoras A (IgAs) y citocinas, reparando la barrera intestinal (uniones celulares) y modulando la microbiota mediante la exclusión por competencia de nutrientes y por bloqueo de receptores específicos para la adherencia (Figura3).

Tabla 3. BENEFICIOS GENERADOS DE LA INTERACCION ENTRE PROBIÓTICOS-HOSPEDADOR.

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

Adaptada de: Guarner *et al.*, 2017.

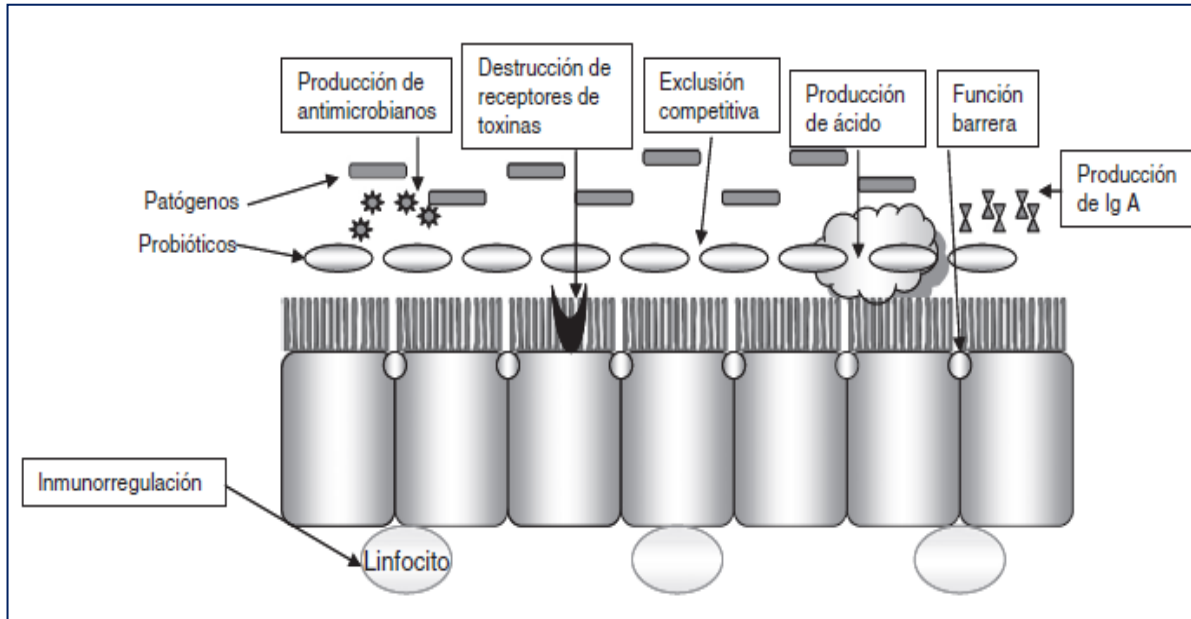


Figura 3. Mecanismos de actividad probiótica.
Tomado de: Oliveira & González-Molero, 2016 (adaptación).

4.6. Beneficios y aplicaciones clínicas de los probióticos

Los efectos beneficiosos de los probióticos están respaldados por suficiente literatura arbitrada y consensuada por expertos en distintas áreas de la salud humana y en especial las referentes a la salud intestinal y la modulación del sistema inmune. (Martínez-Cuesta *et al.*, 2012). En la Tabla 4, se resumen los probióticos más frecuentemente empleados en estudios clínicos (Didari *et al.*, 2014; Oliveira & González-Molero, 2016; Wan *et al.*, 2018).

No obstante, los efectos beneficiosos observables tras la administración de un probiótico son transitorios y difíciles de evidenciar. Si una persona está sana, únicamente notará menor tendencia a enfermarse, pero solo se aprecia retrospectivamente y, a menudo, es difícil obtener diferencias estadísticamente significativas entre los grupos control y tratados (Suárez, 2014).

Entre las principales aplicaciones clínicas de los probióticos, se mencionan:

Tabla 4. PRINCIPALES PROBIÓTICOS EMPLEADOS EN ESTUDIOS CLÍNICOS

Principales probióticos de cepa única empleados en estudios clínicos

- *Saccharomyces boulardii*
- *Lactobacillus rhamnosus* GG
- *Bifidobacterium bifidum*
- *Lactobacillus plantarum* 299
- *Lactobacillus sporogens*
- *Enterococcus* SF68
- *Bifidobacterium lactis* BB12 (L)
- *Lactobacillus reuteri*
- *Lactobacillus casei* (L)
- *Bifidobacterium longum* BB 536 (L)
- *Lactobacillus acidophilus* LA1
- *Escherichia coli* Nissle 1917 (serotipo 06:K5:H1)

Principales probióticos de varias cepas empleados en estudios clínicos

- *Lactobacillus acidophilus* y *L. bulgaricus*
- *Lactobacillus acidophilus* y *Bifidobacterium lactis*
- *Lactobacillus acidophilus* y *Bifidobacterium infantis*
- *Bifidobacterium longum* BB 536 + *L. acidophilus* NCFB 1748 (L)
- *Bifidobacterium lactis* Bb12 (BB12) y *Lactobacillus rhamnosus* GG
- *Bifidobacterium bifidum* + *Streptococcus thermophilus*
- *Bifidobacterium lactis* y *Streptococcus thermophilus* (L)
- *Lactobacillus acidophilus* + *L. bulgaricus* + *Streptococcus thermophilus* (L)
- VSL#3: 4 cepas de lactobacilos (*Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus delbrueckii* subespecie *bulgaricus* y *Lactobacillus plantarum*), 3 cepas de bifidobacterias (*Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium infantis*, *Bifidobacterium breve*) y *Streptococcus salivarius* subespecie *thermophilus*
- TREVIS: *Streptococcus acidophilus*, LA5, *Bifidobacterium lactis* BP12, *Streptococcus thermophilus* y *Lactobacillus bulgaricus*
- Ecologic 641: 4 lactobacilos (*Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus salivarius* y *Lactococcus lactis*) y 2 bifidobacterias (*Bifidobacterium bifidum* y *Bifidobacterium lactis*)
- Ergyphilus: 10¹⁰ *Lactobacillus rhamnosus* GG, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus acidophilus* y *Bifidobacterium bifidum*
- Jinshuangqi: *Bifidobacterium longum* > 10 UFC, *Lactobacillus bulgaricus* > 10 UFC y *Streptococcus thermophilus* > 10 UFC

Adaptada de: Oliveira & González-Molero, 2016.

4.6.1. Tratamiento y prevención de la diarrea infecciosas y no infecciosas.

El uso de probióticos en las diarreas permite la reposición de la MI antes o después de que ésta haya sido eliminada por causas infecciosas o no infecciosas (Tabla 5). El probiótico ocupa la superficie de la mucosa que ha quedado desierta, atenuando los síntomas y facilitando la recolonización por microorganismos autóctonos (Guarner *et al.*, 2017; Floch, 2017).

Tabla 5. TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN DE LA DIARREA INFECCIOSA Y NO INFECCIOSA.

Agente causal/agente externo	Tipo de Acción	Probiótico(s) empleado (s) (ejemplos)	Comentarios	Referencias
<i>Rotavirus</i>(niños)	Tratamiento	<i>S.bouardii</i> , <i>L.casei</i> y <i>L.rhamnosus</i>	Algunas cepas probióticas actúan reduciendo la gravedad y la duración de la diarrea infecciosa aguda en niños Los mecanismos de acción pueden ser específicos para cada cepa.	Guarner <i>et al.</i> , 2017 Castañeda, 2018
<i>Clostridium difficile</i>	Prevención/ Prevención de recurrencia	<i>L.rhamnosus</i> HN001 + <i>L. acidophilus</i> NCFM	Reducción del recuento fecal de <i>C. difficile</i> en pacientes añosos sin diarrea No hay evidencias concluyentes sobre la eficacia de los probióticos	Stecher & Hardt 2008; Kee, 2012; Lau & Chamberlain, 2016; Floch, 2017.
Tratamiento para <i>H. pylori</i>	Terapia coadyuvante	<i>B.animalis</i> subsp. <i>lactis</i> (DSM15954), <i>L.rhamnosus</i> GG <i>L. acidophilus</i> , <i>St. faecalis</i> , <i>Bacillus subtilis</i>	Reducción de efectos secundarios de la antibióticoterapia. Aumento de las tasas de erradicación. Sin evidencia de eficacia de un probiótico por sí solo	Molina-Infante & Gisbert, 2013; Dang <i>et al.</i> , 2014)

Tabla 5. TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN DE LA DIARREA INFECCIOSAS Y NO INFECCIOSAS (continuación).

Agente causal/agente externo	Tipo de Acción	Probiótico(s) empleado (s) (ejemplos)	Comentarios	Referencias
Protozoarios	Prevención y tratamiento	<i>L.casei:</i> <i>S.boulardii</i> (Giardiosis) <i>L. reuteri</i> (Criptosporidiosis) <i>S. boulardii</i> (Blastocistosis y amebiosis)	Actúan por modulación del medio intestinal a través de la administración de probióticos Protegen el epitelio intestinal de los efectos de la disbiosis.	Viteta <i>et al.</i> , 2016
Helmintos	Tratamiento	<i>Lactobacillus spp</i>	Inmunomodulación de la MI. Puede producir sensibilidad por inhibición de la respuesta TH2	Reynolds <i>et al.</i> , 2015
Infecciones nosocomiales	Prevención	<i>B. bifidum</i> y <i>St..thermophilus</i> <i>L. GG</i>	Disminuyen la incidencia de diarreas en niños hospitalizados	Szajewska <i>et al.</i> , 2016.
Antibióticos	Preventivo	<i>S. boulardii</i> <i>L. GG</i>	Muestran eficacia en adultos o niños que están recibiendo antibióticos.	Guarner <i>et al.</i> , 2017

Tabla 5. TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN DE LA DIARREA INFECCIOSAS Y NO INFECCIOSAS (continuación).

Agente causal/agente externo	Tipo de Acción	Probiótico(s) empleado (s) (ejemplos)	Comentarios	Referencias
Radiación	Prevención y tratamiento	<i>L. GG</i>	Refuerzan la función de la barrera intestinal, mejoran la inmunidad innata y promueven la reparación intestinal de las criptas.	Ciorba <i>et al.</i> , 2012

4.6.2. Enfermedad intestinal inflamatoria (EII).

4.6.2.1. Pouchitis o reservoritis.

Es una inflamación inespecífica de causa desconocida, del reservorio ileoanal en pacientes con una panproctocolectomía. La etiología y la fisiopatología de la pouchitis no son muy claras, se produce casi exclusivamente en pacientes con colitis ulcerosa y generalmente responde a antibióticos, sugiriendo etiología infecciosa con predisposición genética. Existe una buena evidencia de la utilidad en esta condición del VSL#3[®], el cual es una combinación de los probióticos vivos de BAL que se han cultivado, liofilizado y mezclado en una concentración muy alta ($4,5 \times 10^{10}$ bacterias por gramo), contiene 8 cepas diferentes de bacterias que han sido seleccionadas, cultivadas y mezcladas en proporciones para optimizar la funcionalidad del producto: *L. acidophilus*, *B. longum*, *L. casei*, *B. breve*, *L. plantarum*, *B. infantis*, *L. bulgaricus* y *St. thermophilus*) ha sido eficaz en el mantenimiento de la remisión inducida por tratamiento antibiótico, en la prevención de un primer episodio y en la de futuras recaídas (Mimura *et al.*, 2004; Guarner *et al.*, 2017).

4.6.2.2. *Colitis ulcerosa.*

Algunos probióticos han resultado eficaces para mejorar la respuesta y remisión de la colitis ulcerosa leve a moderadamente activa, en adultos y niños. Estudios clínicos han demostrado una mayor eficacia cuando se conjuga el tratamiento convencional (aminosalicilatos). con la cepa *E. coli* Nissle 1917 y la mezcla de probióticos VSL#3® (Bibiloni *et al.*, 2005; Martínez-Cuesta, 2012).

4.6.2.3. *Enfermedad de Crohn.*

Los estudios de probióticos en la enfermedad de Crohn indican que no hay evidencia del efecto beneficioso de los probióticos para el mantenimiento de la remisión de la enfermedad ni en la prevención de su recurrencia clínica y endoscópica (Martínez-Cuesta, *et al.*, 2012; Guarner *et al.*, 2017; Floch, 2017).

4.6.2.4. *Síndrome de intestino irritable (SII).*

Los estudios publicados muestran consistentemente una reducción de la distensión abdominal, hinchazón y la flatulencia como resultado de tratamientos con probióticos como *B. infantis* 35624 y *L. rhamnosus* GG, generando un alivio general y mejor calidad de vida. Se ha concluido que existe un beneficio en los síntomas por el tratamiento con probióticos, pero sin confirmar cuales cepas son más efectivas (Moayyedi *et al.*, 2010; Quigley *et al.*, 2018).

4.6.2.5. *Intolerancia a la lactosa (IL).*

S. thermophilus y *L. delbrueckii subsp. bulgaricus*, empleados en los iniciadores de los yogures, mejoran la digestión de la lactosa y reducen los síntomas relacionados con su intolerancia, al liberar la actividad β -galactosidasa en el intestino delgado por la acción permeabilizadora de las sales biliares (De Vrese *et al.*, 2001; Martínez-Cuesta *et al.*, 2012; Sanders, 2015).

4.6.2.6. *Enterocolitis necrotizante*

La suplementación con probióticos como *L. acidophilus* NCDO1748, *B. infantum* y *B. bifidum* CDO1453, reduce el riesgo de enterocolitis necrotizante en recién nacidos prematuros

y la reducción de mortalidad, aunque no todas las preparaciones probióticas probadas son efectivas (Floch, 2017; Guarner *et al.*, 2017).

4.6.2.7. Enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHGNA-Esteatohepatitis).

La utilidad de ciertos probióticos como opción terapéutica para la EHGNA ha sido probada a través de una serie de ensayos clínicos aleatorizados en adultos y niños, demostrándose la eficacia de combinaciones de probióticos: VSL#3[®]; *L. bulgaris* y *Streptococcus termophilus*; *L. plantarum*, *B. longum* y *L. rhamnonus*) (Floch, 2017). Se evidenció una mejora de la homeostasis, niveles de colesterolemia, del factor de necrosis tumoral- α (TNF- α) y pruebas de función hepática: alanina aminotransferasa (ALT) y aspartato aminotransferasa (AST) (Guarner *et al.*, 2017).

4.6.2.8. Prevención del cáncer colorrectal.

Si bien la dieta contribuye a la aparición del cáncer colorrectal y los probióticos, junto a los prebióticos (sinbióticos) han demostrado mejorar los biomarcadores asociados con este tipo de cáncer, son limitados los datos que demuestran el beneficio de éstos en la prevención del cáncer colorrectal en humanos. Sin embargo, estudios realizados en roedores han sugerido que el consumo de estos alimentos funcionales puede tener propiedades preventivas y terapéuticas. (Guarner *et al.*, 2017; Krumbeck *et al.*, 2018).

4.6.3. Prevención de afecciones no gastrointestinales.

Actualmente existen evidencias científicas que sugieren que la MI actúa en la fisiopatología de varias afecciones no gastrointestinales, estableciendo así un vínculo entre esas afecciones y el TGI. Por ende, el uso de los probióticos podría resultar una opción terapéutica efectiva.

4.6.3.1. Alergias.

Hasta la fecha, solo un número limitado de cepas probióticas han mostrado un efecto beneficioso en la prevención de dermatitis atópica, rinitis alérgica y asma. Existen evidencias de la eficacia de *L. rhamnosus* GG en la prevención y tratamiento de dermatitis atópica; sin embargo, la variabilidad de los resultados obtenidos, incluso con la misma cepa probiótica, no permiten recomendar de forma rutinaria el empleo de probióticos para prevenir esta

enfermedad. En cuanto a la rinitis alérgica y al asma, algunas cepas de *B. longum*, *L. acidophilus* y *L. casei* han demostrado ser eficaces en algunos casos para reducir la severidad de los síntomas, la medicación o el número de episodios alérgicos, pero no hay suficiente evidencia científica ni resultados verificables que permitan hacer conclusiones al respecto (West *et al.*, 2017).

El beneficio neto de los probióticos durante el período perinatal previniendo enfermedades alérgicas como el eczema atópico, ha llevado a una recomendación de la Organización Mundial de Alergia sobre el uso de probióticos durante el embarazo, la lactancia materna y el destete en familias con alto riesgo de enfermedad alérgica, dado que la modulación de la microbiota digestiva, mamaria y urogenital puede tener un impacto importante sobre la salud del binomio madre-hijo (CSIC, 2014).

4.6.3.2. *Metabolismo lipídico.*

Varios estudios se han centrado en la capacidad de probióticos, principalmente *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*, para alcanzar un perfil lipídico bajo. Así, experimentos realizados con animales han mostrado la disminución del colesterol sérico tras el consumo de probióticos (Falcinelli *et al.*, 2018). Sin embargo, hay estudios controversiales al respecto (Simons *et al.*, 2006; Hatakka *et al.*, 2008).

4.6.3.3. *Metabolismo de carbohidratos y proteínas.*

La degradación de las proteínas por la MI genera algunos metabolitos potencialmente tóxicos como amoniaco, aminos, fenoles, tioles e índoles, entre otros. Se ha observado que algunas cepas de *L. casei* y *B. breve* influyen favorablemente en el metabolismo intestinal al disminuir significativamente el nivel de *p*-cresol excretado (biomarcador de proteólisis colónica) (Olveira & González-Moleiro, 2016; Falcinelli *et al.*, 2018). Algunos estudios indican que el control glucémico, se ve favorecido mediante la adición de probióticos del tipo de *Lactobacillus*. Sin embargo, estudios clínicos en humanos han mostrado resultados mixtos (Walsh *et al.*, 2014; Olveira & González-Moleiro, 2016; Falcinelli *et al.*, 2018).

4.6.3.4. Desordenes del Sistema Nervioso.

Los probióticos han sido probados en el tratamiento de la esquizofrenia y el desorden bipolar. Cuando se empleó una mezcla de probiótico *L. rhamnosus* cepa GG y *B. animal* subsp. *lactis* cepa Bb12, no se observaron diferencias significativas en la severidad de los síntomas, entre la suplementación probiótica y placebo (Dickerson *et al.*, 2014) No obstante, otros estudios indican que la suplementación probiótica altera significativamente los niveles de varias proteínas séricas (factor von Willebrand y el factor neurotrófico derivado del cerebro). Se necesitan estudios futuros para identificar los potenciales probióticos para la modulación efectiva de los mismos, así como los riesgos en su uso (Cerdó *et al.*, 2017).

La suplementación con *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* (Figura 4) mejora las funciones cognitivas, sensoriales y emocionales en sujetos con Alzheimer, autismo, depresión, ansiedad y anorexia nerviosa, lo que sugiere la posibilidad de su empleo en la prevención y tratamiento de diversos trastornos psiquiátricos (Mancuso & Santangelo, 2017; Larroya-García *et al.*, 2018; Reis *et al.*, 2018).

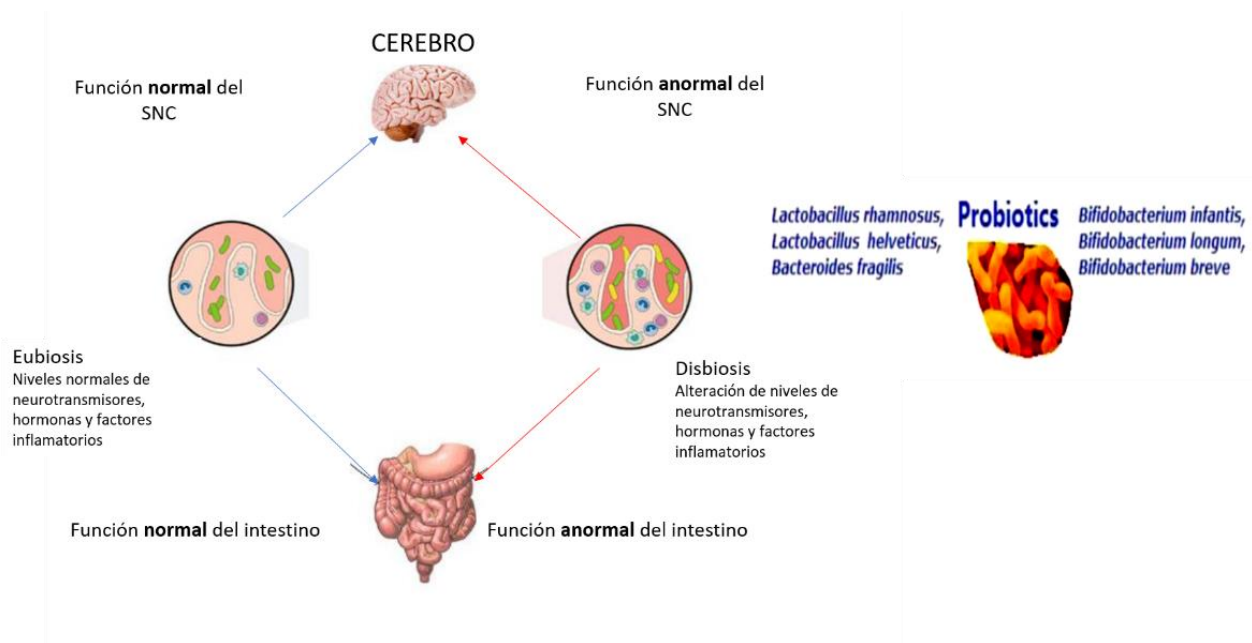


Figura 4. Comunicación bidireccional entre el intestino y el cerebro. Se indican algunos probióticos empleados para modificar la disbiosis intestinal y actuar sobre el eje Intestino-Sistema Nervioso Central (SNC), en trastornos como autismo, Alzheimer, ansiedad etc.

Adaptado de: Larroya-García *et al.*, 2018

4.6.4. Uso de probióticos en personas mayores.

El uso de los probióticos en personas mayores genera cambios en la composición de la MI, estimulan la función intestinal, reduce el estado inflamatorio, aumentan la actividad fagocítica de las células asesinas *NK* y reducen la duración de infecciones estacionales (CSIC, 2008; Likotrafiti *et al.*, 2014).

4.6.5. Tratamiento de afecciones cutáneas.

Existen investigaciones sobre probióticos, en especial *Lactobacillus* y *Bifidobacterias*, como método alternativo seguro para el tratamiento de pacientes afectados por trastornos de cicatrización de heridas e infecciones cutáneas (Figura 5): los probióticos intestinales y los comensales pueden modular la cicatrización de las heridas cutáneas a través de efectos sobre la inmunidad sistémica, la absorción de nutrientes mejorada y la modulación del eje del intestino-cerebro-piel (Lukic *et al.*, 2018).

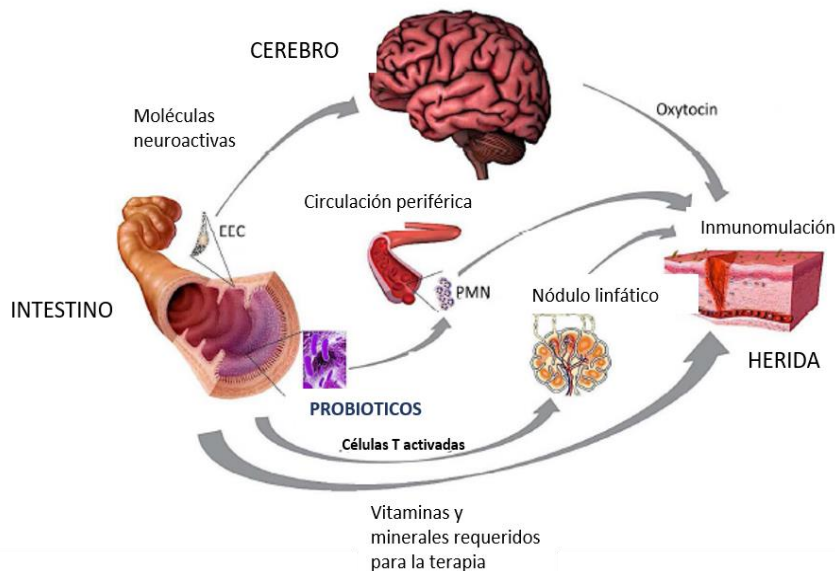


Figura 5. Modelo hipotético sobre la influencia de la microbiota intestinal en la terapia para el tratamiento de heridas, a través del eje cerebro-piel-intestino, por tres vías fisiológicas: sistema nervioso central, inmunomodulación y transferencia de nutrientes a través del torrente sanguíneo. Los probióticos pueden producir moléculas neuroactivas y/o modula la actividad secretora de las células enteroendocrinas (CEE) en la mucosa intestinal, por ejemplo, oxitocina; esto lleva a la liberación de neuromoduladores con el potencial de mejorar el tejido Regeneración. Los probióticos intestinales pueden estimular el reclutamiento de polimorfonucleares (PMN) y Linfocitos al tejido lesionado, así como células T activadas en ganglios linfáticos cutáneos contribuyendo a la activación de respuestas inmunes innatas y adaptativas. Las bacterias intestinales beneficiosas aumentan la absorción intestinal de nutrientes importantes para la cicatrización de heridas.

Adaptado de: Lukic *et al.*, 2018

4.7. Efectos secundarios. Seguridad en el uso de los probióticos

Los probióticos son generalmente reconocidos como seguros. Sin embargo, todavía hay intensos debates sobre su seguridad en relación con el desplazamiento bacteriano y la virulencia, especialmente el riesgo de sepsis en pacientes inmunocomprometidos (Didari *et al.*, 2014). En 2011, la Agencia para la Investigación y Calidad de la Salud en Estados Unidos de América (EUA), publicó una revisión exhaustiva de la literatura incluyendo 622 estudios de organismos a partir de 6 géneros (*Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Saccharomyces*, *Streptococcus*, *Enterococcus* y *Bacillus*), llegando a la conclusión de que, aunque los ensayos clínicos con los probióticos existentes no muestran evidencia de un aumento del riesgo, “la literatura actual no está bien preparada para responder a preguntas sobre la confianza y seguridad de los probióticos en los estudios de intervención” (Hempel *et al.*, 2011; Doron & Snyderman, 2015).

A través de la interferencia con la MI, los probióticos pueden dar lugar a actuaciones oportunistas en el hospedador. Los principales efectos adversos observados de los probióticos fueron la sepsis, fungemia e isquemia. En general, los pacientes en las unidades de cuidados intensivos, los neonatos gravemente enfermos, los pacientes postoperatorios y hospitalizados y pacientes inmunocomprometidos, son las poblaciones de mayor riesgo. Se hace necesario entonces, tener esto en consideración y evaluar la relación riesgo-beneficio antes de prescribir probióticos como opción preventiva o terapéutica en estos individuos (Didari *et al.*, 2014).

5. CONCLUSIONES

- ✓ La MI es similar a un verdadero “superórgano”, compleja, estable, variable entre individuos que desempeña un papel crítico en la salud humana y la enfermedad, cuyo desequilibrio (disbiosis) repercute en la evolución de diversas patologías.
- ✓ La modulación de la MI a través de los probióticos puede mantener o mejorar la salud de los individuos., actuando por antagonismo antimicrobiano ante patógenos, restauración del balance de la MI, mejora de las barreras físicas y la respuesta inmunológica.
- ✓ La seguridad en el uso de los probióticos como alternativa terapéutica o preventiva para diversas patologías está ampliamente respaldada por la literatura científica. Sin embargo, hacen falta mayor número de estudios sobre los efectos secundarios que pueden aparecer, especialmente en personas de riesgo y así aumentar la evidencia científica concluyente que certifique la eficacia clínica de los probióticos.
- ✓ Es necesario que las distintas asociaciones insistan en el reconocimiento del término “probiótico” en el etiquetado y/o en las comunicaciones con fines comerciales, explicar cómo funcionan y definir las declaraciones de salud específicas asociables con sus diferentes funciones, para lo cual son necesarios más estudios científicos que lo evidencien.

6. BIBLIOGRAFIA.

- AFEPADI (Asociación de las Empresas de Dietéticos y Complementos Alimenticios), 2017. Los probióticos, nuevo debate en Europa. Recuperado: 15 de junio de 2018. Disponible en: <http://www.afepadi.org/index.php/component/k2/item/376-los-probioticos-sobre-la-mesa-de-los-parlamentarios-europeos>.
- Barengolts E. 2016. Prebiotics and Probiotics for Obesity, *Endocr Pract.* 22(10):1224-1234.
- Bibiloni R, Fedorak, RN, Tannock GW, *et al.* 2005. VSL#3[®] probiotic-mixture induces remission in patients with active ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol.*100:1539–1546.
- Castañeda Guillot C. 2018. Probióticos, puesta al día. *Rev Cubana Pediatr.* 90(2):286-98.
- Cerdó T, Ruíz A, Suárez A, Campoy C. 2017. Probiotic, Prebiotic, and Brain Development. *Nutrients.* 14;9(11). pii: E1247.
- Ciorba MA, Riehl TE, Rao MS, *et al.* 2012. *Lactobacillus* probiotic protects intestinal epithelium from radiation injury in a TLR-2/Cyclo-Oxygenase-2-Dependent Manner. *Gut.* 61(6):829-838.
- Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC), Madrid. 2008. Probióticos y salud: evidencia científica. Resumen de ponencias. Workshop científico.
- Dang Y, Reinhardt JD, Zhou X, Zhang G. 2014. The effect of probiotics supplementation on *Helicobacter pylori* eradication rates and side effects during eradication therapy: a meta-analysis. *PloS One.* 9(11):e111030.
- De Vrese M, Stegelmann A, Richter B, Fenselau S, Laue C, Schrezenmeir J. 2001. Probiotics–compensation for lactase insufficiency. *Am J Clin Nut.* 3:421S–429S.
- Degnan FH. 2008. The US Food and Drug Administration and Probiotics: Regulatory Categorization. *Clin Infect Dis.* 46:S133–6.
- Dickerson FB, Stallings C, Origoni A, *et al.* 2014. Effect of probiotic supplementation on schizophrenia symptoms and association with gastrointestinal functioning: A randomized, placebo-controlled trial. *Prim. Care Companion CNS Disord.* 16.
- Didari T, Solki S, Mozaffari S, *et al.* 2014. A systematic review of the safety of probiotics. *Expert Opin Drug Saf.* 13(2):227–239.

- Doron S, Snyderman DR. 2015 Risk and safety of probiotics. *Clin Infect Dis.* 15; 60 Suppl 2: S129-34.
- Falcinelli S, Rodiles A, Hatef A, *et al.* 2018. Influence of Probiotics Administration on Gut Microbiota Core: A Review on the Effects on Appetite Control, Glucose, and Lipid Metabolism. *J Clin Gastroenterol.* 2.
- Floch, 2017. The Role of Prebiotics and Probiotics in Gastrointestinal Disease. *Gastroenterol Clin N Am.* (Article in Press). Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.gtc.2017.09.011>.
- García-Mazcorro JF, Garza-González E, Marroquín-Cardona AG, Tamayo JL. 2015. Characterization, influence and manipulation of the gastrointestinal microbiota in health and disease. *Gastroenterol Hepatol.* 38(7):445-66.
- Guarner F, Khan AG, Garisch J, *et al.* 2012. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines. Probiotics and Prebiotics. October 2011. *J Clin Gastroenterol.* 46(6):468–481.
- Hatakka K, Mutanen M, Holma R, *et al.* 2008. *Lactobacillus rhamnosus* LC705 together with *Propionibacterium freudenreichii ssp shermanii* JS administered in capsules is ineffective in lowering serum lipids. *J Am Coll Nutr.* 27:441–447.
- Hempel S, Newberry S, Ruelaz A, *et al.* 2011. *Safety of Probiotics to Reduce Risk and Prevent or Treat Disease.* Evidence Report/Technology Assessment No. 200. (Prepared by the Southern California Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-2007-10062-I.) AHRQ Publication No. 11-E007. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality. April 2011. Recuperado: 16 de junio de 2018. Disponible en: <http://www.ahrq.gov/research/findings/evidence-based-reports/er200-abstract.html>.
- Hill C, Guarner F, Reid G, *et al.* 2014. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 11: 506-14.
- Kee V.R. 2012. *Clostridium difficile* infection in older adults: a review and update on its management. *Am J of Geriatr Pharmacotherapy.* 10:14–24.
- Khalesi S, Bellissimo N, Vandelanotte C, Williams S, Stanley D, Irwin C. 2018. A review of probiotic supplementation in healthy adults: helpful or hype? *Eur J Clin Nutr.* 26.
- Krumbeck JA, Walter J, Hutkins RW. 2018. Synbiotics for Improved Human Health: Recent Developments, Challenges, and Opportunities. *Annu. Rev. Food Sci. Technol.* 9:451-479.

- Larroya-García A, Navas-Carrillo D, Orenes-Piñero E. 2018. Impact of gut microbiota on neurological diseases: Diet composition and novel treatments. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 5:1-39.
- Lau CS, Chamberlain RS. 2016. Probiotics are effective at preventing *Clostridium difficile*-associated diarrhea: a systematic review and meta-analysis. *Int J Gen Med.*9:27–37.
- Likotrafiti E, Tuohy KM, Gibson GR, Rastall RA. 2014. An *in vitro* study of the effect of probiotics, prebiotics and synbiotics on the elderly faecal microbiota. *Anaerobe.* 27:50-5.
- Lin CS, Chang CJ, Lu CC, *et al.* 2014. Impact of the gut microbiota, prebiotics, and probiotics on human health and disease. *Biomed J.* 37(5):259-68.
- Lukic J, Chen V, Strahinic I, *et al.* 2018. Probiotics or Pro-healers the Role of Beneficial Bacteria in Tissue Repair. *Wound Repair and Regeneration.* 25, (6): 912-922.
- Mancuso C, Santangelo R. 2017. Alzheimer's disease and gut microbiota modifications: The long way between preclinical studies and clinical evidence. *Pharmacol Res.* 129: 329-336.
- Martínez-Cuesta MC, Peláez C, Requena T. 2012. Probióticos en la salud humana. Recuperado: 12 Junio 2018. Disponible en: <http://www.sepy.es/es/sabermas>.
- Mimura T, Rizzello F, Helwig U, *et al.* 2004. Once daily high dose probiotic therapy (VSL#3) for maintaining remission in recurrent or refractory pouchitis. *Gut* 53:108–114.
- Moayyedi, P, Ford AC, Talley NJ, *et al.* 2010. The efficacy of probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome: A systematic review. *Gut.* 59(3), 325-332.
- Molina-Infante J, Gisbert JP. 2013. Probiotics for *Helicobacter pylori* eradication therapy: Not ready for prime time. *Rev Esp Enferm Dig.* 105 (8):441-444.
- Olveira G., González-Molero I. 2016. Actualización de probióticos, prebióticos y simbióticos en nutrición clínica. *Endocrinol Nutr.*63(9):482-494.
- Organización de Las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación y la Organización Mundial de la Salud (FAO-OMS), 2006. Probióticos en los alimentos Propiedades saludables y nutricionales y directrices para la evaluación. Estudio FAO Alimentación y Nutrición. Roma. ISSN 1014-2916. Recuperado 15 junio de 2018. Disponible en: <http://www.fao.org/library/library-home/en/>.

- Quigley EMM. 2018. The Gut-Brain Axis and the Microbiome: Clues to pathophysiology and Opportunities for Novel Management Strategies in Irritable Bowel Syndrome (IBS) *J. Clin. Med.* 7, 6: 1-8.
- Reglamento (CE) No 1924/2006 del Parlamento Europeo y del Consejo de 20 de diciembre de 2006 relativo a las declaraciones nutricionales y de propiedades saludables en los alimentos. *Diario Oficial de la Unión Europea.* L 404/9.
- Reis DJ, Ilardi SS, Punt SEW. 2018. The anxiolytic effect of probiotics: A systematic review and meta-analysis of the clinical and preclinical literature. *PLoS One.* 20;13(6):e0199041.
- Reynolds LA, Finlay BB, Maizels RM. 2015. Microbiota, and Host Immunity among Helminth Parasites, Bacterial Cohabitation in the Intestine: Interactions. *J Immunol.* 195:4059-4066.
- Sanders ME. 2015. Probiotics in 2015: their scope and use. *J. Clin. Gastroenterol.* 49:S2–6.
- Sanz Y, Dalmau J. 2006. Los probióticos en el marco de la nueva normativa europea que regula los alimentos funcionales *Acta Pediatr Esp.* 2008; 66(1):27-31.
- Simons LA, Amansec SG, Conway P. 2006. Effect of *Lactobacillus fermentum* on serum lipids in subjects with elevated serum cholesterol. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 16:531–535.
- Stecher B, Hardt W-D. 2008. The role of microbiota in infectious disease. *Trends Microbiol.* 16(3):107–14.
- Suarez E. (2014). Microbiota autóctona, prebióticos y probióticos. Universidad de Oviedo. Recuperado: 12 junio 2018. Disponible en: <http://www.sepyp.es/pdf/MicrobiotaAutoctonaRevisionMarzo2014.pdf>.
- Szajewska H, Canani RB, Guarino A, *et al.* 2016. ESPGHAN Working Group for Probiotics/Prebiotics. Probiotics for the Prevention of Antibiotic-Associated Diarrhea in Children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 62(3):495-506.
- Vitetta L, Saltzman ET, Nikov T, Ibrahim I, Hall S. 2016. Modulating the Gut Micro-Environment in the Treatment of Intestinal Parasites. *J Clin Med.* 16;5(11).
- Vyas U, Ranganathan N. 2012. Probiotics, prebiotics, and synbiotics: gut and beyond. *Gastroenterol. Res. Pract.* 2012: 872716.
- Walsh CJ, Guinane CM, O'Toole PW, Cotter PD. 2014. Beneficial modulation of the gut microbiota. *FEBS Lett.* 588(22):4120–30.

Wan MLY, Ling KH, El-Nezami H & Wang MF. 2018. Influence of functional food components on gut health. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 30:1-10.

West CE, Dzidic M, Prescott SL, Jenmalm MC. 2017. Bugging allergy; role of pre-, pro- and synbiotics in allergy prevention. *Allergol Int.* 66(4):529-538.