

Primera guía clínica basada en la evidencia médica para la suplementación con probióticos en la farmacia comunitaria española

Natalia Fernández Hospido¹, Alejandra Cardelle Cobas², Patricia Regal López³, Alberto Cepeda Sáez⁴,
Cristina Fente Sampayo⁵

1. Farmacéutica y graduada en Nutrición Humana y Dietética. 2. Investigadora del Área de Nutrición y Bromatología. Universidad de Santiago de Compostela. 3. Profesora del Área de Nutrición y Bromatología. Universidad de Santiago de Compostela. 4. Doctor en Farmacia. Catedrático del Área de Nutrición y Bromatología. Universidad de Santiago de Compostela. Farmacéutico comunitario en O Burgo, A Coruña. 5. Doctora en Farmacia. Profesora Titular del Área de Nutrición y Bromatología. Universidad de Santiago de Compostela. Farmacéutica comunitaria en Lugo.

PALABRAS CLAVE

Probióticos, guía de práctica clínica, medicina basada en la evidencia, microbiota, suplementos dietéticos, farmacéutico comunitario

ABREVIATURAS

EFSA: Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria
FAO: Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación
GRADE: The Grading of Recommendations Assessment Development and Evaluation
OMS: Organización Mundial de la Salud
PICO: Patient, Intervention, Comparison, Outcomes
QPS: Declaración de Seguridad Garantizada
SIGN: Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SNS: Sistema Nacional de Salud

KEYWORDS

Probiotics, practice guideline, evidence-based medicine, microbiota, dietary supplements, community pharmacist

RESUMEN

Se ha elaborado la primera guía clínica española que permitirá a los farmacéuticos comunitarios y demás profesionales de la salud seleccionar, para cada indicación específica, el producto con probióticos adecuado, la dosis y la vía de administración. Con ello se pretende lograr que la práctica diaria de indicación farmacéutica de los suplementos probióticos esté basada en las mejores evidencias científicas disponibles.

First clinical guide based on medical evidence for probiotic supplementation in Spanish community pharmacies

ABSTRACT

We have developed the first Spanish clinical guide that will allow the community pharmacists and other health care professionals easily select the right product with probiotics, dosage and format for each specific indication. With the proposed guide, it is our goal that the daily pharmaceutical practice of probiotics supplementation in community pharmacy is based on the best scientific evidence available.

Comunicación presentada en el VII Congreso Nacional de Farmacéuticos Comunitarios premiada en la categoría de *Indicación farmacéutica*.

Recibido: 19/10/2016
Aceptado: 8/2/2017
Disponible online: 30-3-2017

Financiación: Ninguna.

Contribución a la autoría: Todos los autores han contribuido por igual al diseño de la investigación, su desarrollo, análisis de los datos, redacción del manuscrito y revisión del contenido final.

Conflicto de intereses: Ninguno.

Cite este artículo como: Fernández N, Cardelle-Cobas A, Regal P, Cepeda A, Fente C. Primera guía clínica basada en la evidencia médica para la suplementación con probióticos en la farmacia comunitaria española. *Farmacéuticos Comunitarios*. 2017 Mar 30; 9(1):14-27. doi:10.5672/FC.2173-9218.(2017/Vol9).001.03

Correspondencia: Cristina Fente Sampayo (cristinaafente@redfarma.org)

ISSN 1885-8619 ©SEFAC (Sociedad Española de Farmacia Familiar y Comunitaria). Todos los derechos reservados.

Introducción

A principios de la década pasada se publicó el informe del Grupo de Trabajo Conjunto FAO/OMS sobre evaluación de probióticos. En este informe se definieron los probióticos como “los microorganismos vivos, que administrados en cantidades adecuadas, confieren un beneficio a la salud del hospedador” [1]. Puesto que los efectos descritos para un probiótico solo se pueden atribuir a la cepa o cepa estudiadas y no a la especie o a todo el grupo de bacterias, bien sean acidolácticas u otro tipo de microorganismos, se reconoció la necesidad de establecer directrices para la evaluación de la eficacia y la seguridad de los probióticos, proporcionando criterios objetivos para su selección [1]. Desde el año 2013, la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA) mantiene una lista siempre actualizada de probióticos que se pueden utilizar comercialmente. La asignación a nivel de especie y cepa, además de la declaración de seguridad garantizada (QPS) son dos requisitos fundamentales para la inclusión [2]. Los estudios sobre el microbioma humano vinculando muchas cepas aisladas con claros efectos beneficiosos para la salud están haciendo que esta lista no deje de crecer, incluyendo especies y géneros que hasta la fecha no se habían utilizado [3]. Paralelamente, el número de ensayos clínicos con estas cepas potencialmente beneficiosas ha aumentado notablemente. Pero, y a pesar de ello, se siguen comercializando productos que, aún siendo seguros, no cuentan con el respaldo científico que avale su posible efecto beneficioso. También en el canal farmacéutico existen numerosos productos con bacterias teóricamente probióticas y la lista de alegaciones sobre sus efectos beneficiosos es extensa. Sin embargo, muchos de estos productos no contienen la cepa o la combinación de cepas indicada, o no se tienen en cuenta factores esenciales para su eficacia y/o seguridad como son la dosis, la vía de administración o la presencia de otras sustancias, como prebióticos.

Desde que, en el año 1976, se publicó la *Canadian Task Force on Preventive Health Care* [4], la presentación jerarquizada de las evidencias científicas que justifican una decisión clínica, se ha generalizado. Hoy día existe más de un centenar de sistemas de clasificación de las evidencias que deberían

fundamentar las decisiones clínicas. Estos sistemas son la base para la elaboración de las Guías de Práctica Clínica (*conjunto de recomendaciones basadas en una revisión sistemática de la evidencia y en la evaluación de los riesgos y beneficios de las diferentes alternativas, con el objetivo de optimizar la atención sanitaria a los pacientes*) [5]. En nuestro país “GuíaSalud”, organismo del Sistema Nacional de Salud (SNS) en el que participan las 17 Comunidades Autónomas y el Ministerio de Sanidad y que fue creado en el 2002 y adoptado en 2003 por el Consejo Interterritorial como instrumento para mejorar la calidad de la atención sanitaria en el SNS, ha construido el portal guiasalud.es [6] que provee de la información necesaria para la elaboración de las guías.

A la hora de recomendar un determinado probiótico para una determinada patología, el médico o el farmacéutico comunitario deben disponer de información científica contrastada. Para la elección de la cepa o combinación de cepas, la dosis y la forma de administración es imprescindible contar con criterios objetivos basados en la calidad (nivel) de la evidencia y la fuerza (grado) de la recomendación.

El objetivo del presente trabajo ha sido el diseño de la primera guía clínica que pretende trasladar a la práctica diaria en la farmacia comunitaria las evidencias científicas disponibles sobre los suplementos probióticos actualmente comercializados.

Material y métodos

En la elaboración de la guía clínica han participado investigadores y profesionales sanitarios que declaran no tener ningún conflicto de interés ni directo ni indirecto.

Las bases para su elaboración han sido la búsqueda sistemática y la evaluación crítica de la literatura científica para la formulación de las recomendaciones. La revisión bibliográfica se inició con la localización de una guía similar a la que pretendíamos hacer, la Guía Clínica Canadiense para Suplementos Probióticos [7] y que permitió tener una base sobre la que formular la pregunta clínica. Para la formulación de la pregunta clínica nos hemos basado en el sistema PICO (*Patient, Intervention, Comparison, Outcomes*) [8]:

- El grupo de pacientes se ha dividido en adultos y niños. Por ello la guía se ha estructurado en dos grandes apartados con indicaciones para adultos y pediátricas, incluyendo en el primero una sección aparte con indicaciones específicas para la salud de la mujer.
- En cuanto a la intervención, la cuestión es la utilización de una cepa o cepas probióticas, con una dosis y una presentación determinada para prevenir/tratar la sintomatología asociada a una serie de patologías.
- La comparación se hará frente a la no utilización de los probióticos estudiados.
- Los resultados incluirán desde una mejora de calidad de vida (utilizando escalas validadas) hasta la remisión completa de la sintomatología asociada.

Los criterios generales para la inclusión de los productos con probióticos en la guía clínica han sido:

- Se tratará en todos los casos de productos comercializados en las farmacias españolas.
- Todos los productos analizados tendrán recogido en su etiquetado el tipo de cepa/cepas que contienen, así como el número de células viables.
- Se estudiarán las evidencias clínicas para cada cepa en particular. En los productos que contienen múltiples cepas, el estudio de las evidencias se hará para las combinaciones especificadas.
- La inexistencia en el producto comercial de alguna de las cepas incluidas en la investigación científica que sustente la evidencia, determinará la exclusión de la guía.
- Y al revés, la presencia en el producto comercial de otras cepas no incluidas en la investigación también supondrá su no inclusión.
- Los posibles prebióticos que se añadan en la formulación del producto deben haberlo sido también en la investigación o investigaciones consideradas. En caso contrario, el producto comercial no se incluirá en la guía.
- Para cada producto se propondrá un grado de recomendación en función de las evidencias clínicas disponibles. Para ello nos basamos en la guía *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN) [9].

Para la evaluación de las evidencias se ha hecho una revisión bibliográfica crítica, siguiendo las recomendaciones de la iniciativa GRADE (*The Grading of Recommendations Assessment Development and Evaluation*) [10] a la hora de considerar los artículos científicos sobre las cepas utilizadas en la formulación de los productos con probióticos actualmente comercializados. Se han revisado para determinar su validez y considerar su utilidad clínica (balance entre los riesgos y los beneficios) con especial atención a las evidencias clínicas.

Las fuentes de información utilizadas fueron las bases de datos Medline, Pub Med, ScienceDirect y se ha utilizado también el buscador Scopus. Se han recopilado revisiones sistemáticas o estudios individuales disponibles desde el año 1990 hasta la actualidad.

Resultados y discusión

La demanda creciente de productos con probióticos para su aplicación en las más diversas patologías y la amplísima oferta de productos que los contienen hacen necesario poner en claro cuáles son los productos idóneos. Con la presente guía, en la farmacia comunitaria se podrá seleccionar fácilmente el producto adecuado, la dosis y la vía de administración para cada indicación específica.

La guía propuesta es fruto del análisis crítico de revisiones sistemáticas o de estudios originales publicados sobre las cepas utilizadas en la formulación de los productos con probióticos comercializados en España. Está dividida en dos secciones claramente diferenciadas, una para uso en adultos y otra para pediatría, ambas divididas por indicaciones de

salud. En las tablas figura el producto comercial, la forma farmacéutica de administración (formato), las cepas microbianas incluidas, la dosis recomendada, las unidades formadoras de colonia por dosis y la indicación diaria. El nivel de evidencia de su o sus recomendaciones se ha determinado siguiendo los criterios SIGN [9] (ver guía, **Anexo**).

Los autores quieren dejar constancia de que esta guía es únicamente una herramienta, que pretende ayudar a los profesionales sanitarios, sobre todo al farmacéutico comunitario, a la hora de recomendar un determinado producto probiótico, basándose en la mejor evidencia posible sobre su eficacia. No está dirigida en ningún caso al diagnóstico, tratamiento, curación o prevención de ninguna enfermedad sin la ayuda de un profesional cualificado. Puede ser que no estén incluidos todos los productos aptos para ser utilizados en un determinado proceso o enfermedad. Tampoco supone un aval de los autores sobre los productos incluidos.

Se pretende que esta guía clínica sea evaluada próximamente por revisores externos independientes. Cada año se realizará una revisión de la guía con el objetivo de mantenerla siempre actualizada.

Referencias bibliográficas

1. Probióticos en los alimentos: Propiedades saludables y nutricionales y directrices para la evaluación - Estudio FAO Alimentación y Nutrición No. 85; 2006. Consulta de Expertos FAO/OMS sobre Evaluación de las Propiedades Saludables y Nutricionales de los Probióticos en los Alimentos, incluida la Leche en Polvo con Bacterias Vivas del Ácido Láctico Córdoba, Argentina, 1-4 de octubre de 2001. Informe del Grupo de Trabajo Conjunto FAO/OMS

- sobre Borrador de Directrices para la Evaluación de los Probióticos en los Alimentos Londres, Ontario, Canadá, 30 de abril-1 de mayo de 2002.
2. EFSA Panel on Biological Hazards (BIOHAZ). Scientific Opinion on the maintenance of the list of QPS biological agents intentionally added to food and feed (2013 update). EFSA Journal 2013; 11(11):3449.
3. Hill C, Guarner F, Reid G, Gibson GR, Merenstein DJ, Pot B, et al. Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2014; 11(8):506-514. doi:10.1038/nrgastro.2014.66
4. The Public Health Agency of Canada. Canadian Task Force on Preventive Health Care. [Acceso 13/9/2016]. Disponible en: <http://canadiantaskforce.ca/>
5. Graham R, Mancher M, Wolman DM, Greenfield S, Steinberg E. Clinical practice guidelines we can trust. Washington: National Academies Press; 2011.
6. Sistema Nacional de Salud (SNS) España. Portal GuíaSalud. [Acceso 13/9/2016]. Disponible en: <http://www.guiasalud.es>
7. Skokovic-Sunjic D. Clinical Guide to Probiotic Supplements Available in Canada: 2016 Edition. [Acceso 13/9/2016]. Disponible en: <http://www.probioticchart.ca>
8. Stone PW. Popping the (PICO) question in research and evidence-based practice. Applied Nursing Research 2002 August 2002; 15(3):197-198.
9. Harbour R, Miller J. A new system for grading recommendations in evidence based guidelines. BMJ. 2001 02/28; 323(7308):334-336.
10. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. BMJ. 2008 04/26; 336(7650):924-926.

ANEXO. Primera Guía clínica española para la suplementación con probióticos

Esta guía pretende ser una herramienta de apoyo a los profesionales de la salud que ayudará, con base en las evidencias científicas disponibles, a seleccionar el producto probiótico comercial más adecuado en cuanto a dosis, formato e indicación.

Para la elaboración de la guía se ha realizado una revisión exhaustiva de los estudios científicos disponibles para una cepa específica o combinación siguiendo los **criterios de inclusión-exclusión** expuestos a continuación:

1) Se trata, en todos los casos, de productos comercializados en las farmacias españolas; 2) en los productos

analizados, todos los microorganismos viables utilizados están asignados a cepas específicas e indicado así en el etiquetado; 3) el estudio de las evidencias clínicas estudiadas ha incluido tanto las cepas individuales como sus combinaciones; 4) en los productos que contienen múltiples cepas: 4.1) la inexistencia, en el producto comercial, de alguna de las cepas incluidas en la investigación científica que sustenta la evidencia ha determinado su exclusión de la guía, 4.2) y al revés, la presencia en el producto comercial de otras cepas no incluidas en la investigación también ha supuesto su no inclusión; 5)

los posibles prebióticos incluidos en la formulación del producto deben haberlo sido también en la investigación o investigaciones consideradas, mostrando la correspondiente evidencia. En caso contrario, el producto comercial no aparecerá incluido en la guía; 6) el grado de recomendación indicado se basará en las evidencias clínicas disponibles con base en la guía *Scottish Intercollegiate Guidelines Network*, también conocida como SIGN (Fuente: Harbour R, Miller J. A new system for grading recommendations in evidence based guidelines, *British Medical Journal* 2001; 323(7308):334-336)

GRADOS DE RECOMENDACIÓN (Clasificación SIGN)

A	Al menos un metaanálisis, revisión sistemática o ensayo clínico aleatorizado calificado como 1++ y directamente aplicable a la población objeto, o una revisión sistemática de ensayos clínicos aleatorizados o un cuerpo de evidencia consistente principalmente en estudios calificados como 1+ directamente aplicables a la población objeto y que demuestren globalmente consistencia de los resultados
B	Un volumen de evidencia que incluya estudios calificados como 2++ directamente aplicables a la población objeto y que demuestren globalmente consistencia de los resultados, o extrapolación de estudios calificados como 1++ o 1+.
C	Un volumen de evidencia que incluya estudios calificados como 2+ directamente aplicables a la población objeto y que demuestren globalmente consistencia de los resultados, o extrapolación de estudios calificados como 2++.
D	Niveles de evidencia 3 o 4, o evidencia extrapolada desde estudios clasificados como 2+

NIVELES DE EVIDENCIA (Clasificación SIGN)

1++	Metaanálisis de gran calidad, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos aleatorizados o ensayos clínicos aleatorizados con muy bajo riesgo de sesgos.
1+	Metaanálisis de gran calidad, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos aleatorizados o ensayos clínicos aleatorizados con bajo riesgo de sesgos.
1-	Metaanálisis de gran calidad, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos aleatorizados o ensayos clínicos aleatorizados con alto riesgo de sesgos.
2++	Revisiones sistemáticas de alta calidad de estudios de cohortes o de casos-controles, o estudios de cohortes o de casos-controles de alta calidad, con muy bajo riesgo de confusión, sesgos o azar y una alta probabilidad de que la relación sea causal.
2+	Estudios de cohortes o de casos-controles bien realizados, con bajo riesgo de confusión, sesgos o azar y una moderada a probabilidad de que la relación sea causal.
2-	Estudios de cohortes o de casos y controles con alto riesgo de sesgo.
3	Estudios no analíticos, como informe de casos y series de casos.
4	Opinión de expertos.

INDICACIONES PARA ADULTOS

SALUD BUCAL Y GÁSTRICA					
Producto comercial (formato ^a)	Cepa ^b	UFC ^c /dosis	nº dosis/día	Indicación y grado de recomendación ^d	
				Enfermedad periodontal	<i>Helicobacter pylori</i>
Axiboulardi (cap)	<i>S. boulardii</i> (<i>Saccharomyces cerevisiae</i> HANSEN CBS 5926 = <i>S. boulardii</i> CNCM I-745) [†]	6x10 ⁹ /cap	2 cap/24 h		A ¹⁻³
Bivos® (sob)	<i>L. rhamnosus</i> GG (ATCC 53103)	6 x 10 ⁹ /sob	1-2 cap/24 h		A ⁴
Casenbiotic® (comp/sob/gotas)	<i>L. reuteri</i> Protectis (DSM 17938)	10 ⁸ /comp, sob o 5 gotas	1 comp, sob o 5 gotas/24 h		A ⁵⁻⁸
GUM Periobalance® (comp)	<i>L. reuteri</i> Prodentis (<i>L. reuteri</i> DSM 17938 y <i>L. reuteri</i> ATCC PTA 5289)	10 ⁸ /comp	2/24 h	B ^{9,10}	
Gastrus® (comp)	<i>L. reuteri</i> (DSM 17938) y <i>L. reuteri</i> (ATCC PTA 6475)	10 ⁸ / <i>L. reuteri</i> + 10 ⁸ / <i>L. reuteri</i> /comp	1/24 h		A ¹¹
Kaleidon 30® (sob) Kaleidon 60® (sob) Kaleidon Hydro® (sob)	<i>L. rhamnosus</i> GG (ATCC 53103)	3 x 10 ⁹ /sob 6 x 10 ⁹ /sob 5 x 10 ⁹ /sob	2/24 h 1-2/24 h 2/24 h		A ⁴
NS florabiotic Instant (sob)	<i>L. rhamnosus</i> VES001 (<i>L. rhamnosus</i> GG, ATCC 53103)	5 x 10 ⁹ /sob	1/24 h 8 días		A ⁴
Reuteri®gotas (gotas)	<i>L. reuteri</i> Protectis (DSM 17938)	10 ⁸ /5 gotas	5 gotas/24 h		A ⁵⁻⁸
Ultralevura® (cap/sob)	<i>S. boulardii</i> (CNMC I-745= <i>S. cerevisiae</i> HANSEN CBS 5926) [†]	2,5 x 10 ⁹ /cap (250 mg) o sob	e		A ¹⁻³

^a Los formatos de comercialización de los productos son: cápsulas (cap), sobres (sob), comprimidos (comp), gotas y bricks.

^b Las cepas incluidas en los productos se describen con su nombre comercial y con su número de colección correspondiente, en el caso de existir. DSM: colección alemana; ATCC: colección americana; CNCM: colección francesa; CBS: colección holandesa y CECT: colección española de cultivos tipo. *L.*: *Lactobacillus*; *B.*: *Bifidobacterium*; *S.*: *Saccharomyces* o *Streptococcus*; *P.*: *Pediococcus*.

^c UFC: Unidades formadoras de colonias.

^d Los grados de recomendación se describen al inicio de esta guía. Los números indicados como superíndices indican el número de referencia bibliográfica correspondiente (ver final de la guía).

^e Prevención y/ o tratamiento: 1 sobre o cápsula de 250 mg 1-2 veces al día (si las cápsulas son de 50 mg tomar de 5 a 10 cápsulas).

[†] La evidencia científica se refiere únicamente a *S. boulardii*, no a una variedad en concreto.

INDICACIONES PARA ADULTOS (continuación)

SALUD INTESTINAL										
Producto comercial (formato ^a)	Cepa ^b	UFC ^c /dosis	nº dosis/día	Indicación ^f y grado de recomendación ^d						
				DAA	E	DCD	P	CU	SII	DV
Alflorex [®] (cap)	<i>B. infantis</i> 35624 TM	10 ⁹ /cap	1 cap/24 h						A ¹²⁻¹⁵	
Axiboulardi (cap)	<i>S. boulardii</i> (<i>Saccharomyces cerevisiae</i> HANSEN CBS 5926 = <i>S. boulardii</i> CNCM I-745)	6 x 10 ⁹ /cap	2 cap/24 h	A ^{16,17}		A ¹⁷⁻²⁰		B ²¹		A ²²⁻²⁴
Bivos [®] (sob)	<i>L. rhamnosus</i> GG (ATCC 53103)	6 x 10 ⁹ /sob	1-2 sob/24 h	A ²⁵						
Casenbiotic [®] (comp/sob/gotas)	<i>L. reuteri</i> Protectis (DSM 17938)	10 ⁸ /comp, sob o 5 gotas	1 comp, sob o 5 gotas/24 h	A ²⁶	A ²⁷					
Kaleidon 30 [®] (sob) Kaleidon 60 [®] (sob) Kaleidon Hydro [®] (sob)	<i>L. rhamnosus</i> GG (ATCC 53103)	3 x 10 ⁹ /sob 6 x 10 ⁹ /sob 5 x 10 ⁹ /sob	2 sob/24 h 1-2 sob/24 h 2 sob/24 h	A ²⁵						
I3.1 [®] (cap)	<i>L. plantarum</i> (CECT 7484 y CECT7485) <i>P. acidilactici</i> (CECT 7483)	3 x 10 ⁹ /cap	1 cap/24 h 6 semanas						A ²⁸	
NS Florabiotic Instant (sob)	<i>L. rhamnosus</i> GG (ATCC 53103)	5 x 10 ⁹ /sob	1 sob/24 h 8 días	A ²⁵						
ProFaes4 [®] viajeros (cap)	LAB4 [®] : <i>L. acidophilus</i> (CUL-60); <i>L. acidophilus</i> (CUL -21); <i>B. bifidum</i> (CUL-20); <i>B. animalis subsp. lactis</i> (CUL-34)	1,25 x 10 ¹⁰ /cap	1 cap/24 h			A ²⁹			A ³⁰	
Protransitus [®] (cap)	<i>L. plantarum</i> 299v (LP299v TM)	10 ¹⁰ /cap	1-2 cap/24 h 4 semanas	D ³¹		D ³²			A ³³⁻³⁵	
Reuteri [®] gotas (gotas)	<i>L. reuteri</i> Protectis (DSM 17938)	10 ⁸ /5 gotas	5 gotas/24 h	A ²⁶	A ²⁷					
Ultralevura [®] (cap/sob)	<i>S. boulardii</i> (CNCM I-745= <i>S. cerevisiae</i> HANSEN CBS 5926)	2,5 x 10 ⁹ /cap o sob	g	A ^{16,17}		A ¹⁷⁻²⁰		B ²¹		A ²²⁻²⁴
VIVOMIXX [®] (cap/sob)	<i>L. acidophilus</i> SD5212 (DSM 24735) <i>L. casei</i> subsp. <i>paracasei</i> SD5218 (DSM 24733) <i>L. delbrueckii</i> subsp. <i>bulgaricus</i> SD5210 (DSM 24734) <i>L. plantarum</i> SD5209 (DSM 24730) <i>B. longum</i> SD5219 (DSM 24736) <i>B. infantis</i> SD5220 (DSM 24737) <i>B. breve</i> SD5206 (DSM 24732) <i>S. thermophilus</i> SD5207 (DSM 24731)	4,5 x 10 ¹¹ /sob 1,12 x 10 ¹¹ /cap	1-2 sob o cap/24 h		B ³⁶		A ³⁷⁻³⁹	A ⁴⁰⁻⁴²		

^a Los formatos de comercialización de los productos son: cápsulas (cap), sobres (sob), comprimidos (comp), gotas y bricks.

^b Las cepas incluidas en los productos se describen con su nombre comercial y con su número de colección correspondiente, en el caso de existir. DSM: colección alemana; ATCC: colección americana; CNCM: colección francesa; CBS: colección holandesa y CECT: colección española de cultivos tipo. *L.*: *Lactobacillus*; *B.*: *Bifidobacterium*; *S.*: *Saccharomyces* o *Streptococcus*; *P.*: *Pediococcus*.

^c UFC: Unidades formadoras de colonias.

^d Los grados de recomendación se describen al inicio de esta guía. Los números indicados como superíndices indican el número de referencia bibliográfica correspondiente (ver final guía).

^f DAA: Diarrea asociada a antibióticos; E: estreñimiento; DCD: Diarrea asociada a la infección por *Clostridium difficile*; P: enfermedad inflamatoria intestinal-pouchitis; CU: enfermedad inflamatoria intestinal-colitis ulcerosa; SII: síndrome del intestino irritable; DV: diarrea del viajero.

^g Prevención y/o tratamiento: 1 sobre o cápsula de 250 mg 1-2 veces al día (si las cápsulas son de 50 mg tomar de 5 a 10 cápsulas).

INDICACIONES PARA ADULTOS (continuación)

ESPECÍFICAS PARA LA SALUD DE LA MUJER						
Producto comercial (formato ^a)	Cepa ^b	UFC ^c /dosis	nº dosis/día	Indicación y grado de recomendación ^d		
				Candidiasis vulvovaginal	Vaginosis bacteriana	Mastitis
Aquilea intimus® (cap)	<i>L. reuteri</i> RC-14® (ATCC 55845) <i>L. rhamnosus</i> GR-1® (ATCC 55826)	10 ⁹ /cap	1-2 cap/24 h	A ⁴³	A ^{44, 45}	
Gynocaps® (cap vaginales)	<i>L. rhamnosus</i> Lcr35®	10 ⁹ /cap	2 cap/cap 24 h 1 semana	A ⁴⁶	A ⁴⁷⁻⁴⁹	
Lactanza hereditum® (cap)	<i>L. fermentum</i> Lc40 (CECT 5716)	3 x 10 ⁹ /cap	h			A ⁵⁰
Lactoflora protector íntimo® (cap)	<i>L. rhamnosus</i> Lcr35®	10 ⁹ /cap	i	A ⁴⁶	A ⁴⁷⁻⁴⁹	
Muvagyn® probiótico (cap vaginales)	<i>L. rhamnosus</i> PB01 (DSM 14870) <i>L. gasseri</i> EB01 (DSM 14869)	10 ⁹ /cap	1 cap/24 h		A ^{51, 52}	

^a Los formatos de comercialización de los productos son: cápsulas (cap), sobres (sob), comprimidos (comp), gotas y bricks.

^b Las cepas incluidas en los productos se describen con su nombre comercial y con su número de colección correspondiente en el caso de existir. DSM: colección alemana; ATCC: colección americana; CNCM: colección francesa; CBS: colección holandesa y CECT: colección española de cultivos tipo. *L.*: *Lactobacillus*; *B.*: *Bifidobacterium*; *S.*: *Saccharomyces* o *Streptococcus*; *P.*: *Pediococcus*.

^c UFC: Unidades formadoras de colonias.

^d Los grados de recomendación se describen al inicio de esta guía. Los números indicados como superíndices indican el número de referencia bibliográfica correspondiente (ver final de la guía).

^h Mastitis aguda: Tratamiento antibiótico / probiótico durante 3 días antes de la finalización del tratamiento antibiótico (1 cápsula cada 8 h). Administración 4 h después de la administración del antibiótico. Después de tratamiento antibiótico 1 cápsula cada 24 h hasta remisión de la mastitis. Mastitis subaguda o subclínica (primeros síntomas): Dosis de ataque (1 cápsula cada 12 h) y Tratamiento (1 cápsula cada 24 h) hasta remisión; Prevención (1 cápsula cada 24 h) durante la lactancia.

ⁱ Mantenimiento bienestar íntimo: 1 cápsula cada 24 h durante 20 días. Fase aguda: Dosis de ataque con 2 cápsulas cada 24 h durante 10 días; Tratamiento con 1 cápsula cada 24 h durante 2-3 meses.

INDICACIONES PEDIÁTRICAS

SALUD BUCAL Y GÁSTRICA					
Producto comercial (formato ^a)	Cepa ^b	UFC ^c /dosis	nº dosis/día	Indicación y grado de recomendación ^d	
				Anti-regurgitación	<i>Helicobacter pylori</i>
Ultralevura® (cap/sob)	<i>S. boulardii</i> (CNCM I-745= <i>S. cerevisiae</i> HANSEN CBS 5926)	2,5 x 10 ⁹ /cap o sob	j		A ⁵³
Casenbionic® (comp/sob/gotas)	<i>L. reuteri</i> Protectis (DSM 17938)	10 ⁸ /comp, sob o 5 gotas	1 comp, sob o 5 gotas/24 h	A ⁵⁴⁻⁵⁶	
Reuteri® (gotas)	<i>L. reuteri</i> Protectis (DSM 17938)	10 ⁸ /5 gotas	5 gotas/24 h	A ⁵⁴⁻⁵⁶	

^a Los formatos de comercialización de los productos son: cápsulas (cap), sobres (sob), comprimidos (comp), gotas y bricks.

^b Las cepas incluidas en los productos se describen con su nombre comercial y con su número de colección correspondiente en el caso de existir. DSM: colección alemana; ATCC: colección americana; CNCM: colección francesa; CBS: colección holandesa y CECT: colección española de cultivos tipo. *L.*: *Lactobacillus*; *B.*: *Bifidobacterium*; *S.*: *Saccharomyces* o *Streptococcus*; *P.*: *Pediococcus*.

^c UFC: Unidades formadoras de colonias.

^d Los grados de recomendación se describen al inicio de esta guía. Los números indicados como superíndices indican el número de referencia bibliográfica correspondiente (ver final de la guía).

^j Prevención y/o tratamiento: niños < 2 años, según la recomendación del médico; niños de 2 - 12 años: 1 sobre cada 24 h; niños > 12 años: de 1 a 2 sobres/cápsula de 250 mg al día en dos tomas (mañana y noche). Si las cápsulas son de 50 mg tomar de 5 a 10 cápsulas.

INDICACIONES PEDIÁTRICAS (continuación)

SALUD INTESTINAL											
Producto comercial (formato ^a)	Cepa ^b	UFC ^c /dosis	nº dosis/día	Indicación ^k y grado de recomendación ^d							
				DAA	E	DCD	MA-CI	CU	SII	EN	DI
Ultralevura [®] (cap/sob)	<i>S. boulardii</i> (CNCM I-745= <i>S. cerevisiae</i> HANSEN CBS 5926)	2,5 x 10 ⁹ /cap (250 mg) o sob	1	A ^{57,58}		A ⁵⁹					A ⁶⁰⁻⁶²
Bi-oralsuero baby (sob) Bi-oralsuero (bricks, 200 mL)	<i>L. reuteri</i> Protectis (DSM 17938)	10 ⁸ /sob 10 ⁸ /100 mL	2 sob/24 h 2-3 bricks/ 24 h	A ⁶³					A ⁷²		A ⁷⁴⁻⁷⁸
Casenbiotic [®] (comp/sob/gotas)	<i>L. reuteri</i> Protectis (DSM 17938)	10 ⁸ /comp, sob o 5 gotas	1 comp, sob o 5 gotas/ 24 h	A ⁶³	A ^{64,65}		A ⁶⁷⁻⁷¹		A ⁷²	A ⁷³	A ⁷⁴⁻⁷⁸
Bivos [®] (sob) Bivosgotas [®] (gotas)	<i>L. rhamnosus</i> GG (ATCC 53103)	6 x 10 ⁹ /sob 9 x 10 ⁹ / 9 gotas	1-2 sob/24 h 9 gotas/24 h	A ^{79,80}			A ^{88,89}		A ^{88,89}		A ⁹¹⁻⁹⁶
Kaleidon 30 [®] (sob) Kaleidon 60 [®] (sob) Kaleidon Hydro [®] (sob)	<i>L. rhamnosus</i> GG (ATCC 53103)	3 x 10 ⁹ /sob 6 x 10 ⁹ /sob 5 x 10 ⁹ /sob	2 sob/24 h 1-2 sob/24 h 1-2 sob/24 h	A ^{79,80}			A ^{88,89}		A ^{88,89}		A ⁹¹⁻⁹⁶
NS Florabiotic Instant (sob)	<i>L. rhamnosus</i> VES001 (<i>L. rhamnosus</i> GG, ATCC 53103)	5 x 10 ⁹ /sob	3-5 años: ½ sob/24 h 8 días. > 5 años: 1 sob/24 h 8 días	A ^{79,80}			A ^{88,89}		A ^{88,89}		A ⁹¹⁻⁹⁶
Reuteri [®] gotas (gotas)	<i>L. reuteri</i> Protectis (DSM 17938)	10 ⁸ /5 gotas	5 gotas/24 h	A ⁶³	A ^{64,65}		A ⁶⁷⁻⁷¹		A ⁷²	A ⁷³	A ⁷⁴⁻⁷⁸
Sanogermi AB-Kolicare [®] (gotas)	<i>B. longum</i> (CECT 7894) <i>P. pentosaceus</i> (CECT 8330)	5 x 10 ⁸ / <i>B. longum</i> + 5 x 10 ⁸ / <i>P. pentosaceus</i> (total: 10 ⁹ / 5 gotas)	5 gotas/24 h				A ⁹⁷				
Suerobivos [®] (sob)	<i>L. rhamnosus</i> GG (ATCC 53103)	6 x 10 ⁹ /sob	2-3 sob/24 h	A ^{79,80}			A ^{88,89}		A ^{88,89}		A ⁹¹⁻⁹⁶
VIVOMIXX [®] (cap/sob)	<i>L. acidophilus</i> SD5212 (DSM 24735) <i>L. casei subsp. paracasei</i> SD5218 (DSM24733) <i>L. delbrueckii subsp. bulgaricus</i> SD5210 (DSM24730) <i>L. plantarum</i> SD5209 (DSM24730) <i>B. longum</i> SD5219 (DSM24736) <i>B. infantis</i> SD5220 (DSM24737) <i>B. breve</i> SD5206 (DSM24732) <i>S. thermophilus</i> SD5207 (DSM24731)	4,5 x 10 ¹¹ /sob	1-2 cap o sob/24 h					A ^{98,99}	A ¹⁰⁰		A ¹⁰¹

^a Los formatos como se encuentran comercializados los productos son: cápsulas: cap; sobres: sob; comprimidos: comp; gotas y bricks.

^b Las cepas incluidas en los productos se describen con su nombre comercial y con su número de colección correspondiente, en el caso de existir. DSM: colección alemana; ATCC: colección americana; CNCM: colección francesa; CBS: colección holandesa y CECT: colección española de cultivos tipo. *L.*: *Lactobacillus*; *B.*: *Bifidobacterium*; *S.*: *Saccharomyces* o *Streptococcus*; *P.*: *Pediococcus*.

^c UFC: Unidades formadoras de colonias.

^d Los grados de recomendación se describen al inicio de esta guía. Los números indicados como superíndices indican el número de referencia bibliográfica correspondiente (ver final de la guía).

^k DAA: Diarrea asociada a antibióticos; E: estreñimiento; DCD: Diarrea asociada a la infección por *Clostridium difficile*; MA-CI: Malestar abdominal-cólico infantil; CU: enfermedad inflamatoria intestinal-colitis ulcerosa; SII: síndrome del intestino irritable; EN: enteritis necrotizante en recién nacidos; DI: diarrea infecciosa.

^l Prevención y/o tratamiento: niños < 2 años, según la recomendación del médico; niños de 2-12 años: 1 sobre cada 24 h; niños > 12 años: de 1 a 2 sobres/cápsula de 250 mg al día en dos tomas (mañana y noche). Si las cápsulas son de 50 mg tomar de 5 a 10 cápsulas.

INDICACIONES PEDIÁTRICAS (continuación)

OTRAS INDICACIONES DE SALUD						
Producto comercial (formato ^a)	Cepa ^b	UFC ^c /dosis	nº dosis/día	Indicación y grado de recomendación ^d		
				Eczema infantil/ Dermatitis atópica	Enfermedad infecciosa común de las vías respiratorias superiores	Infecciones nosocomiales ^m
Casenbiotic® (comp/sob/gotas)	<i>L. reuteri</i> Protectis (DSM 17938)	10 ⁸ /comp, sob o 5 gotas	1 comp, sob o 5 gotas/24 h	A ⁶⁶		
Bivos® (sob) Bivos®gotas (gotas)	<i>L. rhamnosus</i> GG (ATCC 53103)	6 x 10 ⁹ /sob 9 x 10 ⁹ /9 gotas	1-2 sob/24 h 9 gotas/24 h	A ⁸¹⁻⁸⁷		A ⁹⁰
Kaleidon 30® (sob) Kaleidon 60® (sob) Kaleidon Hydro® (sob)	<i>L. rhamnosus</i> GG (ATCC 53103)	3 x 10 ⁹ /sob 6 x 10 ⁹ /sob 5 x 10 ⁹ /sob	2 sob/24 h 1-2 sob/24 h 1-2 sob/24 h	A ⁸¹⁻⁸⁷		A ⁹⁰
NS Defenbiotic Kids (cap)	<i>L. rhamnosus</i> VES001 (<i>L. rhamnosus</i> GG, ATCC 53103) <i>B. animalis subsp. lactis</i> VES002 (<i>L. lactis</i> BB12, DSM15954)	1,75 x 10 ⁹ /cap	1 sob/24 h		A ¹⁰²	
NS Florabiotic Instant (sob)	<i>L. rhamnosus</i> VES001 (<i>L. rhamnosus</i> GG, ATCC 53103)	5 x 10 ⁹ /sob	3-5 años: ½ sob/24 h 8 días > 5 años: 1 sob/24 h 8 días	A ⁸¹⁻⁸⁷		A ⁹⁰
ProFaes4® Edad Escolar (comp)	LAB4®: <i>L. acidophilus</i> (CUL-60) <i>L. acidophilus</i> (CUL -21) <i>B. bifidum</i> (CUL-20) <i>B. animalis subsp. lactis</i> (CUL-34)	2,5 x 10 ⁹ /comp	1 comp/24 h		A ¹⁰³	
Reuteri® gotas (gotas)	<i>L. reuteri</i> Protectis (DSM 17938)	10 ⁸ /5 gotas	5 gotas/24 h	A ⁶⁶		
Suerobivos® (sob)	<i>L. rhamnosus</i> GG (ATCC 53103)	6 x 10 ⁹ /sob	2-3 sob/24 h	A ⁸¹⁻⁸⁷		A ⁹⁰

^a Los formatos como se encuentran comercializados los productos son: cápsulas: cap; sobres: sob; comprimidos: comp; gotas y bricks.

^b Las cepas incluidas en los productos se describen con su nombre comercial y con su número de colección correspondiente en el caso de existir. DSM: colección alemana; ATCC: colección americana; CNCM: colección francesa; CBS: colección holandesa y CECT: colección española de cultivos tipo. *L.*: *Lactobacillus*; *B.*: *Bifidobacterium*; *S.*: *Saccharomyces* o *Streptococcus*; *P.*: *Pediococcus*.

^c UFC: Unidades formadoras de colonias.

^d Los grados de recomendación se describen al inicio de esta guía. Los números indicados como superíndices indican el número de referencia bibliográfica correspondiente (ver final guía).

^m Aplicable únicamente a niños mayores de 12 años.

Referencias bibliográficas

- Song MJ, Park DI, Park JH, Kim HJ, Cho YK, Sohn CI, et al. The effect of probiotics and mucoprotective agents on PPI-Based triple therapy for eradication of *Helicobacter pylori*. *Helicobacter* 2010;15(3):206-13. doi:10.1111/j.1523-5378.2010.00751.x
- Szajewska H, Horvath A, Piwowarczyk A. Meta-analysis: The effects of *Saccharomyces boulardii* supplementation on *Helicobacter pylori* eradication rates and side effects during treatment. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010;32(9):1069-79. doi:10.1111/j.1365-2036.2010.04457.x
- Cindoruk M, Erkan G, Karakan T, Dursun A, Unal S. Efficacy and safety of *Saccharomyces boulardii* in the 14-day triple Anti-*Helicobacter pylori* therapy: A prospective randomized Placebo-Controlled Double-Blind study. *Helicobacter* 2007;12(4):309-16. doi:10.1111/j.1523-5378.2007.00516.x
- Armuzzi A, Cremonini F, Bartolozzi F, Canducci F, Candelli M, Ojetti V, et al. The effect of oral administration of *Lactobacillus GG* on antibiotic-associated gastrointestinal side-effects during *Helicobacter pylori* eradication therapy. *Aliment Pharmacol Ther.* 2001;15(2):163-9. doi:10.1046/j.1365-2036.2001.00923.x
- Ojetti V, Bruno G, Ainora MA, Gigante G, Rizzo G, Roccarina D, et al. Impact of *Lactobacillus reuteri* Supplementation on Anti-*Helicobacter pylori* Levofloxacin-Based Second-Line Therapy. *Gastroenterol Res Pract.* 2012;2012:740381. doi:10.1155/2012/740381
- Francavilla R, Lionetti E, Castellana SP, Magistà AM, Maurogiovanni G, Bucci N, et al. Inhibition of *Helicobacter pylori* infection in humans by *Lactobacillus reuteri* ATCC 55730 and effect on eradication therapy: A pilot study. *Helicobacter* 2008;13(2):127-34. doi:10.1111/j.1523-5378.2008.00593.x
- Imase K, Tanaka A, Tokunaga K, Sugano H, Ishida H, Takahashi S. *Lactobacillus reuteri* tablets suppress *Helicobacter pylori* infection--a double-blind randomised placebo-controlled cross-over clinical study. *Kansenshogaku Zasshi* 2007 Jul;81(4):387-93. doi:10.11150/kansenshogakuzasshi1970.81.387
- Saggioro A, Caroli M, Pasini M, Bortoluzzi F, Girardi L, Pilone G. *Helicobacter pylori* eradication with *Lactobacillus reuteri*. A double-blind placebo-controlled study. *Dig Liver Dis.* 2005;37(suppl 1):S88.
- Vivekananda M, Vandana K, Bhat K. Effect of the probiotic *Lactobacilli reuteri* (prodentis) in the management of periodontal disease: A preliminary randomized clinical trial. *J Oral Microbiol.* 2010;2:5344. doi: 10.3402/jom.v2i0.5344 doi:10.3402/jom.v2i0.5344
- Twetman S, Derawi B, Keller M, Ekstrand K, Yucel-Lindberg T, Stecksén-Blicks C. Short-term effect of chewing gums containing probiotic *Lactobacillus reuteri* on the levels of inflammatory mediators in gingival crevicular fluid. *Acta Odontol Scand.* 2009;67(1):19-24. doi:10.1080/00016350802516170
- Francavilla R, Polimeno L, Demichina A, Maurogiovanni G, Principi B, Scaccianoce G, et al. *Lactobacillus reuteri* strain combination in *Helicobacter pylori* infection: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Gastroenterol.* 2014 May-Jun;48(5):407-13.
- Brenner DM, Chey WD. *Bifidobacterium infantis* 35624: A novel probiotic for the treatment of irritable bowel syndrome. *Rev Gastroenterol Disord* 2009 Winter;9(1):7-15.
- Quigley E, Whorwell P, Altringer L, Morel J, O'Mahony L, Shanahan F. Probiotic use results in normalization of bowel movement frequency in IBS. Results from a clinical trial with the novel probiotic *Bifidobacterium infantis* 35624. *Am J Gastroenterol.* 2005;100(9 Suppl S):A 326.
- Whorwell PJ, Altringer L, Morel J, Bond Y, Charbonneau D, O'Mahony L, et al. Efficacy of an encapsulated probiotic *Bifidobacterium infantis* 35624 in women with irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol.* 2006 print;101(7):1581-90.
- O'Mahony L, McCarthy J, Kelly P, Hurley G, Luo F, Chen K, et al. *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* in irritable bowel syndrome: Symptom responses and relationship to cytokine profiles. *Gastroenterology* 2005 3;128(3):541-51.
- Can M, Can M, Ismail YA, Can MB, Pahsa A. Prophylactic *Saccharomyces boulardii* in the prevention of antibiotic-associated diarrhea: A prospective study. *Medical Science Monitor* 2006;12(4):19-22.
- Surawicz CM, McFarland LV, Greenberg RN, Rubin M, Fekety R, Mulligan ME, et al. The search for a better treatment for recurrent *Clostridium difficile* disease: Use of high-dose vancomycin combined with *Saccharomyces boulardii*. *Clin Infect Dis.* 2000 October 01;31(4):1012-7. doi:10.1086/318130
- Johnston BC, Ma SS, Goldenberg JZ, Thorlund K, Vandvik PO, Loeb M, et al. Probiotics for the prevention of *Clostridium difficile*-associated diarrhea: A systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2012;157(12):878-88. doi:10.7326/0003-4819-157-12-201212180-00563
- Johnson S, Maziade P, McFarland LV, Trick W, Donskey C, Currie B, et al. Is primary prevention of *Clostridium difficile* infection possible with specific probiotics? *International Journal of Infectious Diseases* 2012;16(11):e786-92. doi:10.1016/j.ijid.2012.06.005
- McFarland LV, Surawicz CM, Greenberg RN, Fekety R, Elmer GW, Moyer KA, et al. A randomized placebo-controlled trial of *Saccharomyces boulardii* in combination with standard antibiotics for *Clostridium difficile* disease. *JAMA* 1994;271(24):1913-8. doi:10.1001/jama.1994.03510480037031
- Guslandi M, Giollo P, Testoni PA. A pilot trial of *Saccharomyces boulardii* in ulcerative colitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2003; 15(6):697-8. doi: 10.1097/01.meg.0000059138.68845.06
- Kollaritsch H, Holst H, Grobara P, Wiedermann G. Prevention of traveller's diarrhea with *Saccharomyces boulardii*. Results of a placebo-controlled double-blind study. *Fortschr Med.* 1993;111:44-.
- Kollaritsch H, Kremsner P, Wiedermann G, Scheiner O. Prevention of traveller's diarrhea: Comparison of different non-antibiotic preparations. *Travel Med Int.* 1989;11:9-17.
- McFarland LV. Meta-analysis of probiotics for the prevention of traveler's diarrhea. *Travel Med Infect Dis.* 2007;5(2):97-105. doi:10.1016/j.tmaid.2005.10.003
- Kale-Pradhan PB, Jassaly HK, Wilhelm SM. Role of *Lactobacillus* in the prevention of Antibiotic-Associated diarrhea: A Meta-analysis. *Pharmacotherapy.* 2010;30(2):119-26. doi:10.1592/phco.30.2.119
- 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. doi:10.1097/MCG.0b013e3182166a42
- 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;23(4):387-91.
- Lorenzo-Zúñiga V, Llop E, Suárez C, Álvarez B, Abreu L, Espadaler J, Serra J. I. 31, a new combination of probiotics, improves irritable bowel syndrome-related quality of life. *World*

- J Gastroenterol 2014;20(26):8709-16. doi:10.3748/wjg.v20.i26.8709
29. 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. 2010;7(1):59-62.
 30. Williams E, Stimpson J, Wang D, Plummer S, Garaiova I, Barker M, et al. Clinical trial: A multistrain probiotic preparation significantly reduces symptoms of irritable bowel syndrome in a double-blind placebo-controlled study. Aliment Pharmacol Ther. 2009;29(1):97-103. doi:10.1111/j.1365-2036.2008.03848.x
 31. Lonnermark E, Friman V, Lappas G, Sandberg T, Berggren A, Adlerberth I. Intake of Lactobacillus plantarum reduces certain gastrointestinal symptoms during treatment with antibiotics. J Clin Gastroenterol. 2010 Feb;44(2):106-12. doi:10.1097/MCG.0b013e3181b2683f
 32. Klarin B, Wullt M, Palmquist I, Molin G, Larsson A, Jeppsson B. Lactobacillus plantarum 299v reduces colonisation of Clostridium difficile in critically ill patients treated with antibiotics. Acta Anaesthesiol Scand. 2008;52(8):1096-102. doi:10.1111/j.1399-6576.2008.01748.x
 33. Niedzielin K, Kordecki H, Birkenfeld B. A controlled, double-blind, randomized study on the efficacy of Lactobacillus plantarum 299V in patients with irritable bowel syndrome. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2001;13(10):1143-7. doi:10.1097/00042737-200110000-00004
 34. Nobaek S, Johansson M, Molin G, Ahrné S, Jeppsson B. Alteration of intestinal microflora is associated with reduction in abdominal bloating and pain in patients with irritable bowel syndrome. Am J Gastroenterol. 2000;95(5):1231-8. doi:10.1111/j.1572-0241.2000.02015.x
 35. Ducrotte P, Sawant P, Jayanthi V. Clinical trial: Lactobacillus plantarum 299v (DSM 9843) improves symptoms of irritable bowel syndrome. World J Gastroenterol. 2012 05/13;18(30):4012-8.
 36. Parkes G, Chatoor D, Emmanuel A. The probiotic VSL# 3 increases scbm and reduces symptom severity scores in patients with functional constipation. Gut 2011;60 (Suppl 1):A163. doi:10.1136/gut.2011.239301.345
 37. 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;124(5):1202-9. doi:10.1016/S0016-5085(03)00171-9
 38. 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;119(2):305-9. doi:10.1053/gast.2000.9370
 39. 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. doi:10.1136/gut.53.1.108
 40. Tursi A, Brandimarte G, Giorgetti GM, Forti G, Modeo ME, Gigliobianco A. Low-dose balsalazide plus a high-potency probiotic preparation is more effective than balsalazide alone or mesalazine in the treatment of acute mild-to-moderate ulcerative colitis. Med Sci Monit. 2004 Nov;10(11):PI126-31.
 41. Sood A, Midha V, Makharia GK, Ahuja V, Singal D, Goswami P, et al. The probiotic preparation, VSL# 3 induces remission in patients with mild-to-moderately active ulcerative colitis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2009;7(11):1202,1209. e1.
 42. Tursi A, Brandimarte G, Papa A, Giglio A, Elisei W, et al. Treatment of relapsing mild-to-moderate ulcerative colitis with the probiotic VSL#3 as adjunctive to a standard pharmaceutical treatment: A double-blind, randomized, placebo-controlled study. Am J Gastroenterol. 2010;105(10):2218-27. doi:10.1038/ajg.2010.218
 43. Martinez RC, Franceschini SA, Patta MC, Quintana SM, Candido RC, Ferreira JC, et al. Improved treatment of vulvovaginal candidiasis with fluconazole plus probiotic Lactobacillus rhamnosus GR-1 and Lactobacillus reuteri RC-14. Lett Appl Microbiol 2009;48(3):269-74. doi:10.1111/j.1472-765X.2008.02477.x
 44. Martinez RC, Franceschini SA, Patta MC, Quintana SM, Gomes BC, De Martinis EC, et al. Improved cure of bacterial vaginosis with single dose of tinidazole (2 g), Lactobacillus rhamnosus GR-1, and Lactobacillus reuteri RC-14: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Can J Microbiol. 2009;55(2):133-8. doi:10.1139/W08-102
 45. Vujic G, Knez AJ, Stefanovic VD, Vrbancovic VK. Efficacy of orally applied probiotic capsules for bacterial vaginosis and other vaginal infections: A double-blind, randomized, placebo-controlled study. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology 2013;168(1):75-9. doi:10.1016/j.ejogrb.2012.12.031
 46. Kern A, Bohbot J, Cardot J. Preventive treatment of vulvovaginal candidosis with vaginal probiotic (gynophilus®-lcr regenerans®): Results of the observational study candiflore. La Lettre Du Gynecologue 2012;370: 33-7.
 47. Marcone V, Rocca G, Lichtner M, Calzolari E. Long-term vaginal administration of Lactobacillus rhamnosus as a complementary approach to management of bacterial vaginosis. Int J Gynaecol Obstet. 2010;110(3):223-6. doi:10.1016/j.ijgo.2010.04.025
 48. Petricevic L, Witt A. The role of Lactobacillus casei rhamnosus Lcr35 in restoring the normal vaginal flora after antibiotic treatment of bacterial vaginosis. BJOG. 2008;115(11):1369-74. doi:10.1111/j.1471-0528.2008.01882.x
 49. Rossi A, Rossi T, Bertini M, Caccia G. The use of Lactobacillus rhamnosus in the therapy of bacterial vaginosis. Evaluation of clinical efficacy in a population of 40 women treated for 24 months. Arch Gynecol Obstet. 2010;281(6):1065-9. doi:10.1007/s00404-009-1287-6
 50. Maldonado-Lobón JA, Díaz-López MA, Carputo R, Duarte P, Díaz-Ropero MP, Valero AD, Sanudo et al. Lactobacillus fermentum CECT 5716 reduces Staphylococcus load in the breastmilk of lactating mothers suffering breast pain: A randomized controlled trial. Breastfeed Med. 2015;10(9):425-32. doi:10.1089/bfm.2015.0070
 51. Larsson P, Brandsborg E, Forsum U, Pendharkar S, Andersen KK, Nasic S, et al. Extended antimicrobial treatment of bacterial vaginosis combined with human lactobacilli to find the best treatment and minimize the risk of relapses. BMC Infectious Diseases 2011;11(1):1. doi:10.1186/1471-2334-11-223
 52. Oduyebo OO, Anorlu RI, Ogunsoola FT. The effects of antimicrobial therapy on bacterial vaginosis in non-pregnant women. The Cochrane Library 2009. https://doi.org/10.1002/14651858.cd006055.pub2
 53. Szajewska H, Horvath A, Piwowarczyk A. Meta-analysis: The effects of Saccharomyces boulardii supplementation on Helicobacter pylori eradication rates and side effects during treatment. Aliment Pharmacol Ther. 2010;32(9):1069-79. doi:10.1111/j.1365-2036.2010.04457.x
 54. Indrio F, Riezzo G, Raimondi F, Bisceglia M, Cavallo L, Francavilla R. The effects of probiotics on feeding tolerance, bowel habits, and gastrointestinal motility in preterm newborns. J Pediatr. 2008;152(6):801-6. doi:10.1016/j.jpeds.2007.11.005
 55. Indrio F, Riezzo G, Raimondi F, Bisceglia M, Filanino A, et al.

- Lactobacillus reuteri accelerates gastric emptying and improves regurgitation in infants. *Eur J Clin Invest.* 2011;41(4):417-22. doi:10.1111/j.1365-2362.2010.02425.x
56. Garofoli F, Civardi E, Indrio F, Mazzucchelli I, Angelini M, Tinelli C, et al. The early administration of Lactobacillus reuteri DSM 17938 controls regurgitation episodes in full-term breastfed infants. *Int J Food Sci Nutr.* 2014;65(5):646-8. doi:10.3109/09637486.2014.898251
 57. Kotowska M, Albrecht P, Szajewska H. Saccharomyces boulardii in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea in children: A randomized double-blind placebo-controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005;21(5):583-90. doi:10.1111/j.1365-2036.2005.02356.x
 58. Szajewska H, Mrukowicz J. Meta-analysis: Non-pathogenic yeast Saccharomyces boulardii in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005;22(5):365-72. doi:10.1111/j.1365-2036.2005.02624.x
 59. Buts J, Corthier G, Delmee M. Saccharomyces boulardii for Clostridium difficile-associated enteropathies in infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1993;16(4):419-25. <https://doi.org/10.1097/00005176-199305000-00013>
 60. Htwe K, Yee KS, Tin M, Vandenplas Y. Effect of Saccharomyces boulardii in the treatment of acute watery diarrhea in myanmar children: A randomized controlled study. *Am J Trop Med Hyg.* 2008 Feb;78(2):214-6.
 61. Kurugöl Z, Koturoğlu G. Effects of Saccharomyces boulardii in children with acute diarrhoea. *Acta Paediatrica* 2005;94(1):44-7. doi:10.1080/08035250410022521
 62. Feizizadeh S, Salehi-Abargouei A, Akbari V. Efficacy and safety of Saccharomyces boulardii for acute diarrhea. *Pediatrics* 2014 Jul;134(1):e176-91. doi:10.1542/peds.2013-3950
 63. Lionetti E, Miniello V, Castellaneta S, Magista A, De Canio A, Maurogiovanni G, et al. Lactobacillus reuteri therapy to reduce side-effects during anti-Helicobacter pylori treatment in children: A randomized placebo controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006;24(10):1461-8. doi:10.1111/j.1365-2036.2006.03145.x
 64. Coccorullo P, Strisciuglio C, Martinelli M, Miele E, Greco L, Staiano A. Lactobacillus reuteri (DSM 17938) in infants with functional chronic constipation: A double-blind, randomized, placebo-controlled study. *J Pediatr.* 2010;157(4):598-602. doi:10.1016/j.jpeds.2010.04.066
 65. Indrio F, Di Mauro A, Riezzo G, Civardi E, Intini C, Corvaglia L, et al. Prophylactic use of a probiotic in the prevention of colic, regurgitation, and functional constipation: A randomized clinical trial. *JAMA Pediatrics* 2014;168(3):228-33. doi:10.1001/jamapediatrics.2013.4367
 66. Abrahamsson TR, Jakobsson T, Böttcher MF, Fredrikson M, Jenmalm MC, Björkstén B, et al. Probiotics in prevention of IgE-associated eczema: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;119(5):1174-80. doi:10.1016/j.jaci.2007.01.007
 67. Romano C, Ferrau V, Cavataio F, Iacono G, Spina M, Lionetti E, et al. Lactobacillus reuteri in children with functional abdominal pain (FAP). *J Paediatr Child Health.* 2014;50(10):E68-71. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1754.2010.01797.x>
 68. Savino F, Pelle E, Palumeri E, Oggero R, Miniero R. Lactobacillus reuteri (american type culture collection strain 55730) versus simethicone in the treatment of infantile colic: A prospective randomized study. *Pediatrics* 2007 Jan;119(1):e124-30. doi:10.1542/peds.2006-1222
 69. Savino F, Cordisco L, Tarasco V, Palumeri E, Calabrese R, et al. Lactobacillus reuteri DSM 17938 in infantile colic: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pediatrics* 2010 Sep;126(3):e526-33. doi:10.1542/peds.2010-0433
 70. Sung V, Hiscock H, Tang ML, Mensah FK, Nation ML, Satzke C, et al. Treating infant colic with the probiotic Lactobacillus reuteri: Double blind, placebo controlled randomized trial. *BMJ.* 2014 Apr 1;348:g2107. doi:10.1136/bmj.g2107
 71. Chau K, Lau E, Greenberg S, Jacobson S, Yazdani-Brojeni P, Verma N, et al. Probiotics for infantile colic: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial investigating Lactobacillus reuteri DSM 17938. *J Pediatr* 2015;166(1):74,78. e1.
 72. 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 7;174:160,164.e1.
 73. Hunter C, Dimaguila MAV, Gal P, Wimmer JE, Ransom JL, Carlos RQ, et al. Effect of routine probiotic, Lactobacillus reuteri DSM 17938, use on rates of necrotizing enterocolitis in neonates with birthweight < 1000 grams: A sequential analysis. *BMC Pediatrics* 2012;12(1):1. doi:10.1186/1471-2431-12-142
 74. Eom T, Oh E, Kim Y, Lee H, Jang PS, Kim D, et al. The therapeutic effect of Lactobacillus reuteri in acute diarrhea in infants and toddlers. *Korean J Pediatr.* 2005;48(9):986-90.
 75. Shornikova A, Casas IA, Isolauri E, Mykkänen H, Vesikari T. Lactobacillus reuteri as a therapeutic agent in acute diarrhea in young children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1997;24(4):399-404. doi:10.1097/00005176-199704000-00008
 76. Agustina R, Kok FJ, van de Rest O, Fahmida U, Firmansyah A, Lukito W, et al. Randomized trial of probiotics and calcium on diarrhea and respiratory tract infections in Indonesian children. *Pediatrics* 2012 May;129(5):e1155-64. doi:10.1542/peds.2011-1379
 77. Francavilla R, Lionetti E, Castellaneta S, Ciruzzi F, Indrio F, Masciale A, et al. Randomised clinical trial: Lactobacillus reuteri DSM 17938 vs. placebo in children with acute diarrhoea—a double-blind study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012;36(4):363-9. doi:10.1111/j.1365-2036.2012.05180.x
 78. Dinleyici EC, Vandenplas Y. Lactobacillus reuteri DSM 17938 effectively reduces the duration of acute diarrhoea in hospitalised children. *Acta Paediatrica* 2014;103(7):e300-5.
 79. Vanderhoof JA, Whitney DB, Antonson DL, Hanner TL, Lupo JV, Young RJ. Lactobacillus GG in the prevention of antibiotic-associated diarrhea in children. *J Pediatr.* 1999;135(5):564-8. doi:10.1016/S0022-3476(99)70053-3
 80. Johnston BC, Goldenberg JZ, Vandvik PO, Sun X, Guyatt GH. Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea. *The Cochrane Library* 2011. doi:10.1002/14651858.cd004827.pub3
 81. Doege K, Grajecki D, Zyriax B, Detinkina E, zu Eulenburg C, Buhling KJ. Impact of maternal supplementation with probiotics during pregnancy on atopic eczema in childhood—a meta-analysis. *Br J Nutr.* 2012;107(01):1-6. doi:10.1017/S0007114511003400
 82. Kalliomäki M, Salminen S, Arvilommi H, Kero P, Koskinen P, Isolauri E. Probiotics in primary prevention of atopic disease: A randomized placebo-controlled trial. *The Lancet* 2001;357(9262):1076-9. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)04259-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)04259-8)
 83. Rautava S, Kalliomäki M, Isolauri E. Probiotics during pregnancy and breast-feeding might confer immunomodulatory protection against atopic disease in the infant. *J Allergy Clin Immunol.* 2002;109(1):119-21. doi:10.1067/mai.2002.120273
 84. Kalliomäki M, Salminen S, Poussa T, Arvilommi H, Isolauri E. Probiotics and prevention of atopic disease: 4-year follow-up of a randomised placebo-controlled trial. *The Lancet* 2003;361(9372):1869-71. doi:10.1016/S0140-6736(03)13490-3



85. Kalliomäki M, Salminen S, Poussa T, Isolauri E. Probiotics during the first 7 years of life: A cumulative risk reduction of eczema in a randomized, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;119(4):1019-21. doi:10.1016/j.jaci.2006.12.608
86. Dotterud C, Storrø O, Johnsen R, Øien T. Probiotics in pregnant women to prevent allergic disease: A randomized, double-blind trial. *Br J Dermatol.* 2010;163(3):616-23. doi:10.1111/j.1365-2133.2010.09889.x
87. Boyle R, Ismail I, Kivivuori S, Licciardi P, Robins-Browne R, Mah L, et al. Lactobacillus GG treatment during pregnancy for the prevention of eczema: A randomized controlled trial. *Allergy* 2011;66(4):509-16. doi:10.1111/j.1398-9995.2010.02507.x
88. Gawro ska 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;25(2):177-84. doi:10.1111/j.1365-2036.2006.03175.x
89. Francavilla R, Miniello V, Magista AM, De Canio A, Bucci N, Gagliardi F, et al. A randomized controlled trial of Lactobacillus GG in children with functional abdominal pain. *Pediatrics* 2010;126(6):e1445-52. doi:10.1542/peds.2010-0467
90. Hojsak I, Abdovic S, Szajewska H, Milosevic M, Krznaric Z, Kolacek S. Lactobacillus GG in the prevention of nosocomial gastrointestinal and respiratory tract infections. *Pediatrics* 2010 May;125(5):e1171-7.
91. Szajewska H, Mrukowicz JZ. Probiotics in the treatment and prevention of acute infectious diarrhea in infants and children: A systematic review of published randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2001;33:S17-25. doi:10.1097/00005176-200110002-00004
92. Basu S, Chatterjee M, Ganguly S, Chandra PK. Efficacy of Lactobacillus rhamnosus GG in acute watery diarrhoea of indian children: A randomised controlled trial. *J Paediatr Child Health* 2007;43(12):837-42. doi:10.1111/j.1440-1754.2007.01201.x
93. Basu S, Paul DK, Ganguly S, Chatterjee M, Chandra PK. Efficacy of high-dose Lactobacillus rhamnosus GG in controlling acute watery diarrhea in indian children: A randomized controlled trial. *J Clin Gastroenterol.* 2009 Mar;43(3):208-13. doi:10.1097/MCG.0b013e31815a5780
94. Guandalini S, Pensabene L, Zikri MA, Dias JA, Casali LG, Hoekstra H, et al. Lactobacillus GG administered in oral rehydration solution to children with acute diarrhea: A multicenter european trial. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2000;30(1):54-60. doi:10.1097/00005176-200001000-00018
95. Ritchie BK, Brewster DR, Tran CD, Davidson GP, McNeil Y, Butler RN. Efficacy of Lactobacillus GG in aboriginal children with acute diarrhoeal disease: A randomised clinical trial. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010 Jun;50(6):619-24. doi:10.1097/MPG.0b013e3181bbf53d
96. Misra S, Sabui TK, Pal NK. A randomized controlled trial to evaluate the efficacy of Lactobacillus GG in infantile diarrhea. *J Pediatr.* 2009;155(1):129-32. doi:10.1016/j.jpeds.2009.01.060
97. Santas J, Fuentes MC, Tormo R, Guayta-Escobies R, Lázaro E, Cuñé J. *Pediococcus pentosaceus* CECT 8330 and *Bifidobacterium longum* CECT 7894 show a trend towards lowering infantile excessive crying syndrome in a pilot clinical trial. *Int J Pharm Bio Sci.* 2015;6(2):458-66.
98. Huynh HQ, Debruyne J, Guan L, Diaz H, Li M, Girgis S, et al. Probiotic preparation VSL# 3 induces remission in children with mild to moderate acute ulcerative colitis: A pilot study. *Inflamm Bowel Dis.* 2009;15(5):760-8. doi:10.1002/ibd.20816
99. 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;104(2):437-43. doi:10.1038/ajg.2008.118
100. Guandalini S, Magazzu G, Chiaro A, La Balestra V, Di Nardo G, Gopalan S, et al. VSL#3 improves symptoms in children with irritable bowel syndrome: A multicenter, randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010 Jul;51(1):24-30. doi:10.1097/MPG.0b013e3181ca4d95
101. Dubey AP, Krishnan R, Chakravarti A, Aggarwal A, Atal BK, De Simone C, et al. W1772 use of VSL# 3® (a new high concentration probiotic mixture) in the treatment of childhood diarrhea with specific reference to rotavirus diarrhea. *Gastroenterology* 2008;134(4):A-712. doi:10.1016/S0016-5085(08)63326-0
102. Rautava S, Salminen S, Isolauri E. Specific probiotics in reducing the risk of acute infections in infancy—a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Br J Nutr.* 2009;101(11):1722-6. doi:10.1017/S0007114508116282
103. Garaiova I, Muchová J, Nagyová Z, Wang D, Li J, Országhová Z, et al. Probiotics and vitamin C for the prevention of respiratory tract infections in children attending preschool: A randomised controlled pilot study. *Eur J Clin Nutr.* 2015;69(3):373-9. doi:10.1038/ejcn.2014.174