

Probióticos, puesta al día

Probiotics: an update

Carlos Castañeda Guillot

Universidad Regional Autónoma de Los Andes. Ambato, Ecuador. Universidad de Ciencias Médicas de La Habana, Cuba.

RESUMEN

Introducción: los probióticos son microorganismos vivos con efectos beneficiosos para la salud, usados en la prevención y tratamiento de enfermedades agudas y crónicas del intestino y otras afecciones. Se realiza una puesta al día sobre su participación en la salud de la microbiota intestinal, sus acciones, efectos y selección, a la luz de los estudios e investigaciones más recientes.

Objetivo: analizar los aspectos más sobresalientes de los probióticos en enfermedades digestivas y extra-digestivas, así como las recomendaciones de su aplicación.

Métodos: se revisan las bases documentales de PubMed, Scielo y Latindex, y el Registro Especializado del Grupo Cochrane de Datos relacionadas con distintos probióticos hasta el 20 de septiembre 2017, así como las guías de tratamiento postuladas por distintas organizaciones médicas, basadas en los criterios de la Medicina Basada en la Evidencia.

Desarrollo: el proceso de las distintas modificaciones del término probiótico, los criterios postulados por la Organización Mundial de la Salud/Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura, hasta el más reciente de la Asociación Internacional de Probióticos y Prebióticos, su interés e importancia, son analizados. El papel beneficioso de los probióticos bacterianos y de levadura, según la selección de la especie y cepa, es descrito basado en los argumentos que aportan las investigaciones, al disponer suficientes pruebas para ser recomendados en tratamientos médicos específicos con la expectativa de resultados satisfactorios.

Consideraciones finales: la trascendencia de los efectos beneficiosos de los probióticos como terapéutica en enfermedades intestinales y extra-intestinales, son expuestos según los argumentos que aportan los estudios más recientes acerca de la selección de específicas especies y cepas, para ser usados en la práctica médica.

Palabras clave: probióticos; microbiota intestinal; indicaciones de probióticos.

ABSTRACT

Introduction: probiotics are living microorganisms with beneficial effects for health used in the prevention and treatment of acute and chronic diseases of the intestine, and other conditions. An update is made on their participation in the health of the intestine's microbiota, its actions, effects and selection, in light of the most recent studies and researches.

Objective: to analyze the most outstanding aspects of probiotics in digestive and extra-digestive diseases, as well as the recommendations of their application.

Methods: PubMed, Scielo and Latindex documentary databases and the Specialized Register of the Cochrane Data Group related to different probiotics until September 20, 2017 are reviewed, as well as the treatment guidelines postulated by different medical organizations which are based on the criteria of Evidence-Based Medicine.

Development: the process of the different modifications in the probiotic term, the criteria postulated by the World Health Organization/United Nations Organization for Food and Agriculture, until the most recent of the International Association of Probiotics and Prebiotics, and its interest and importance are analyzed. The beneficial role of bacterial and yeast probiotics according to the selection of the species and strain is described based on the arguments provided by the researches, and having sufficient evidence to be recommended in specific medical treatments with the expectation of satisfactory results.

Conclusions: the significance of the beneficial effects of probiotics as a therapy in intestinal and extra-intestinal diseases are exposed according to the arguments provided by the most recent studies on the selection of specific species and strains to be used in medical practice.

Keywords: probiotics; intestinal microbiota; indications of probiotics.

INTRODUCCIÓN

El ecosistema intestinal participa, de manera activa, en la regulación cualitativa del equilibrio de la microbiota intestinal, y de las interacciones a que está sometida con las bacterias entre sí, los sustratos digestivos, el epitelio de la mucosa del intestino y el sistema inmunitario. A la luz de los conocimientos más recientes, la participación de los probióticos en los eventos que ocurren en el ecosistema intestinal, ocupa un sitio de interés para la salud humana y animal.¹

Los probióticos son microorganismos vivos no patógenos que aportan diversos beneficios a la salud del huésped. Los géneros, especies y cepas (designación alfa numérica) más usados para consumo, pueden ser de origen humano, y sobreviven en el tránsito del tubo gastrointestinal.² Al ser ingeridos de distintas formas (manufacturados por la industria farmacéutica para específica indicación médica [en cápsulas, polvo o líquidos], como alimentos suplementarios y alimentos funcionales), se manifiestan sus particulares efectos sobre la salud.³

Los probióticos participan en la prevención y tratamiento de enfermedades infecciosas agudas digestivas, enfermedades crónicas intestinales y hepáticas, actúan sobre la función inmune del huésped y la homeostasis intestinal, y pueden modular la microbiota intestinal.⁴

Es evidente que ciertas cepas de probióticos o cepas combinadas, tienen un potente efecto como inmunomodulador,⁵ no solo en distintas afecciones intestinales, sino también en afecciones alérgicas y autoinmunes, como el asma, la dermatitis atópica y la artritis reumática. La eficacia de la administración de probióticos está en dependencia del tipo de cepa y la cantidad de la dosis administrada. Aunque los probióticos en general son bien tolerados, en ocasiones se han reportado raros efectos adversos en sujetos inmunocomprometidos, pacientes con catéteres endovenosos centrales y en estado crítico.^{1,6,7}

El objetivo de esta puesta al día es analizar los aspectos más actuales acerca de los probióticos, sus acciones, efectos y recomendaciones para la selección de las distintas especies y cepas en relación con afecciones específicas.

MÉTODOS

Se revisan las bases documentales de PubMed, Scielo y Latindex y el Registro Especializado del Grupo Cochrane de Datos relacionadas con distintos probióticos hasta el 20 de septiembre 2017, así como las guías de tratamiento postuladas por distintas organizaciones médicas, basadas en los criterios de la Medicina Basada en la Evidencia. Se revisaron los artículos redactados en los idiomas español e inglés.

DESARROLLO

Repercusión de los probióticos

El conocimiento sobre probióticos, aunque es ya antiguo, se ha diversificado en el transcurso del nuevo milenio. El desarrollo científico alcanzado por los productos desarrollados por la industria farmacéutica (y que contienen distintos tipos de probióticos), son cada día más divulgados, al ser demostrados sus efectos, mediante múltiples investigaciones en la salud humana, al igual que el consumo del yogur y leches fermentadas, que también se han popularizado en la comunidad médica, instituciones de salud y la sociedad.

En el año 2014 PubMed reportó 1 800 artículos indexados bajo el término probióticos, lo que duplicó el número en relación con el año 2007, que correspondió a 820 artículos, que resultó 10 veces superior al año 1999, cuando se reportaron solo 172 artículos. Estas cifras son el reflejo de la expansión y trascendencia de los probióticos.⁸

Evolución del concepto de probiótico

El término probiótico ha sido muy discutido y ha sufrido modificaciones en el curso de los últimos 50 años. Los criterios más destacados son revisados a continuación:

- En 1965 *Lily* y *Stilwell*⁹ proponen el criterio inicial de probiótico, como "sustancias secretadas por un microorganismo que estimula el crecimiento de otros". Posteriormente, *Parker*,¹⁰ en 1974, postuló el término como es conocido en la actualidad, y lo definió como "organismos y sustancias que contribuyen al equilibrio microbiano intestinal". Este concepto sufrió modificaciones por *Fuller*¹¹ en 1989 y por *Salminen*¹² en 1996. La década de los años 90s del pasado siglo XX fue considerada la "era de los probióticos".¹ El concepto se continuó expandiendo en años siguientes.

- En 2001 un grupo de científicos internacionales se reúne en consulta, a petición de la Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación (FAO) y de la Organización Mundial de la Salud (OMS), y discuten acerca de la temática emergente de los probióticos.¹³ La revisión del término dio como resultado la definición siguiente: "microorganismos vivos que cuando se administran en cantidades adecuadas confieren un beneficio para la salud del huésped". Este fue el concepto aprobado y más aceptado a nivel del orbe. Al año siguiente, en 2002, un Grupo de Trabajo FAO/OMS elaboró directrices para ayudar a la interpretación del documento original.²

- *Isolauri* y *Salminen*, en Finlandia, en 2002, describen a los probióticos como "microbios vivos o inactivados que tienen efectos documentados en la reducción del riesgo de enfermar o como tratamiento coadyuvante".¹⁴

- En 2013 la Asociación Científica Internacional de Probióticos y Prebióticos (ISAPP) convocó a grupo de expertos internacionales, especialistas en distintas ramas científico-médicas (gastroenterólogos, pediatras, médicos familiares, clínicos, microbiólogos, farmacólogos, genetistas, inmunólogos, nutriólogos e investigadores de la industria farmacéutica relacionados con los probióticos), a consulta para nuevo análisis acerca los probióticos, con el objetivo de establecer consenso sobre su uso y más apropiado término, al que conceptualizan de la manera siguiente: "son los probióticos orales microorganismos vivos que después de su ingestión en número específico, ejercen beneficios para la salud del huésped, más allá de aquellos que son inherentes a la nutrición básica". Esta definición, aunque bastante similar a lo postulado por OMS/FAO, resultó más precisa para orientar a la comunidad médica y los consumidores. Este es el concepto más reciente establecido.⁶

- En 2017 la Organización Mundial de Gastroenterología revisa la definición y mantiene lo postulado por la FAO/OMS en 2001,¹² al establecer: "son microorganismos vivos que, al ser administrados en cantidades adecuadas, confieren un beneficio a la salud en el huésped".³

Como se puede apreciar, se han formulado distintas propuestas de definición para el término de probiótico. Es de interés resaltar los aspectos siguientes en relación con ellos:^{1,15}

- 1) Un agente probiótico debe mostrar propiedades no patógenas.
- 2) Capacidad de supervivencia a través del tracto digestivo.
- 3) Adherencia al epitelio intestinal.
- 4) Colonización en el tracto intestinal.
- 5) Producción de sustancias antimicrobianas.
- 6) Adecuada supervivencia (estabilidad) en forma de polvo, líquido o en alimentos.

En contradicción a lo postulado en el concepto, existen en el mercado algunos probióticos de microorganismos muertos o fracciones celulares, que son considerados como tales. Algunos expertos han planteado, basados en estudios científicos, que no todos tienen que contener microorganismos vivos para actuar en el huésped y ejercer efectos fisiológicos y potencialmente beneficiosos, en especial, sobre el sistema inmune, aunque otros evalúan que no pueden ser considerados.¹⁶

Guías para la evaluación de los probióticos

En 2002 FAO/OMS establecieron las directrices para la selección de los probióticos basado en los indicadores siguientes: identificación de la cepa, caracterización biológica, eficacia, seguridad y especificaciones (concentración de microorganismos, condición de almacenamiento y beneficios específicos).² Estos criterios son de extrema importancia para la interpretación del probiótico y sus indicaciones médicas.

Tipos de probióticos

Muchos tipos de bacterias son reconocidas como probióticos. Ellos tienen diferentes beneficios, pues no todos los probióticos son iguales. Se han reconocido en los probióticos dos tipos: bacterianos y de levadura. Entre los bacterianos, los más comunes son los *Lactobacillus* spp. y *Bifidobacterium* spp., conformados por distintas especies.^{1,17} Otros probióticos bacterianos de distintas especies corresponden a los géneros *Lactococcus*, *Streptococcus*, *Enterococcus* y *Bacillus*, además cepas no patógenas de *E. coli*, que compiten con su homólogo patógeno. Las cepas de *Lactobacillus* han sido usadas históricamente para la preparación del yogur y otros alimentos fermentados.^{1,18,19} Diferentes cepas de bacterias productoras de ácido láctico (BAL) han demostrado su papel beneficioso como probióticos, aunque las correspondientes al género *Bifidobacterium* (bacterias anaeróbicas, grampositivas, originalmente llamadas *Bacillus bifidus communis*) no causan fermentación, lo cual es debido a su taxonomía diferente, y son las bacterias predominantes en la microbiota intestinal en la etapa de recién nacido.^{1,19}

Los BAL son usados principalmente para el tratamiento de las diarreas infecciosas, y han resultado útiles para otras causas, como la mala absorción de lactosa. Los *Bifidobacterium* son también utilizados con el mismo fin. Se ha demostrado su utilidad en el síndrome de intestino irritable y otras condiciones. El único probiótico de levadura reconocido es el *Saccharomyce boulardii*, y sobre sus ventajas se han publicado múltiples investigaciones que evidencian su eficacia en distintas formas de diarreas, y establecen sus propiedades y mecanismos de acción sobre las diferencias con los probióticos bacterianos.^{1,17,20}

Entre los probióticos bacterianos de *Lactobacillus*, los más usados, según las especies son: *acidophilus*, *casei*, *fermentum*, *gasseri*, *johnsonii*, *paracasei*, *plantarum*, *rhamnosus* y *salivarius*; y de *Bifidobacterium* existen aproximadamente 30 especies,¹⁷ algunas de las que habitan en el tracto intestinal humano corresponden a las especies *adolescentes* (*animalis*, *bifidum*, *breve* y *longum*). Los *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* son bacterias beneficiosas de la microbiota intestinal.^{19,20} 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 10⁶ a 10⁹. La dosis terapéutica es de 10⁹ UFC.¹

Acciones y efectos de los probióticos

Las acciones de los probióticos incluyen competición por los nutrientes con gérmenes patógenos,²¹ modulación de la respuesta inmune del huésped,²² biosíntesis de vitamina K,²³ efecto metabólico de fermentación de la fibra dietética,²⁴ influencia en el contenido del tránsito por peristalsis²⁵ y detoxificación de los xenobióticos.²⁶

El efecto de los probióticos se ha demostrado en niños y adultos en una serie de afecciones intestinales como: 1) diarrea aguda infecciosa (de causa viral, bacteriana o parasitaria);²⁷⁻²⁹ 2) diarrea persistente, diarrea asociada a antibióticos;³⁰⁻³² 3) enfermedades inflamatorias intestinales;³³ 4) enterocolitis necrosante y prematuridad;³⁴⁻³⁶ y 5) síndrome intestino irritable.³⁷ En otras afecciones se han investigado sus beneficios: en la alergia intestinal,³⁸ eczema de la piel,³⁹ osteoporosis,⁴⁰⁻⁴² infección gástrica por *Helicobacter pylori*,^{43,44} salud urinaria y vaginal,⁴⁵ cólico del lactante,⁴⁶ enfermedad diverticular no complicada⁴⁷ y en la salud de la cavidad bucal, como la enfermedad periodontal y la halitosis.⁴⁸

El uso de los probióticos es un nuevo aporte para el tratamiento de las enfermedades del hígado. La efectividad de la terapia para la esteatosis hepática ha sido demostrada en relación con la puntuación de la actividad histológica y las aminotransferasas; y en otras enfermedades, como la esteato-hepatitis no alcohólica y la encefalopatía hepática mínima, hay mejoría de las manifestaciones clínicas y las aminotransferasas, y participan en su profilaxis.^{49,50}

En años recientes se han alcanzado nuevos progresos con el uso de probióticos en afecciones urogenitales, al mostrar su utilidad en infecciones vaginales bacterianas ciertas cepas de probióticos, mediante cremas, pesarios y tampones.⁵¹

Los estudios realizados en animales y humanos han permitido respaldar la práctica clínica de los probióticos mediante investigaciones controladas a doble-ciego-aleatorizadas y meta-análisis, siguiendo los criterios de la Medicina Basada en la Evidencia, por los resultados de estudios multicéntricos, bien diseñados, que representan aportes altamente confiables, con una sólida base de aplicación científica.^{52,53} Las guías clínicas establecidas por gobiernos e instituciones científicas, han resultado de gran información para la comunidad médica y los propios consumidores.⁵⁴

Las principales indicaciones clínicas en las que los probióticos han mostrado su efectividad y la particularidad de su uso, según género, especie y cepa, se muestran en los cuadros 1 y 2.

Cuadro 1. Indicaciones de probióticos en causas infecciosas

Aplicaciones clínicas	Probióticos	Referencias
Gastroenteritis aguda virales (evidencia más segura) que las bacterianas y parasitarias	<i>Saccharomyces boulardii</i> CNCM I-745 <i>Lactobacillus rahnosus</i> GG <i>Lactobacillus reuteri</i> 17938	- ESPGHAN/ESPID 2014 ²⁸ -Grupo de Expertos Latinoamericanos ²⁷ -Grupo de Trabajo Probióticos de ESPGHAN ²⁹
Diarrea persistente	<i>Saccharomyces boulardii</i> CNCM I-745 <i>Lactobacillus rahnosus</i> GG	- Revisión Sistemática Cochrane Base de Datos - Metanálisis 2013 ³⁰
Diarrea asociada antibióticos	Coadministración con antibióticos (preventivo) <i>Lactobacillus rahnosus</i> GG <i>Saccharomyces boulardii</i> CNCM I-745	- Grupo trabajo de Probióticos ESPGHAN ²⁹ - Revisión Sistemática Cochrane Base datos 2015 ³¹
Prevención de diarrea por <i>Cl. difficile</i>	<i>Lactobacillus acidophilus</i> CL1285 <i>Lactobacillus casei</i> LBC80R	- Revisión Sistemática Cochrane Base de Datos 2013 ³²
Tratamiento coadyuvante de erradicación de <i>Helicobacter pylori</i> (reducción de efectos de terapia de primera línea/secuencial)	<i>Saccharoyces boulardii</i> CNCM I-745 <i>Lactobacillus caseireuteri</i> DN 114 001 (en leche fermentada) <i>Lactobacillus reuteri</i> DN 114 001 DSM 17938	- WGO. Guía Mundial 2017 ³ - Revisión Sistemática y Metanálisis 2015 ⁴³ - Du YQ, et al. ⁴⁴

ESPGHAN: Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica;

ESPID: Sociedad Europea de Enfermedades Infecciosas Pediátricas.

ECCA: ensayo clínico controlado aleatorizado;

WGO: Organización Mundial de Gastroenterología (siglas en inglés).

Cuadro 2. Indicaciones de probióticos en otras causas

Aplicaciones clínicas	Probióticos	Referencias
<p>Enterocolitis necrosante (ECN) y prematuridad (evidencia muy sólida)</p> <p>Reducen riesgo ECN y mortalidad < 1 500 g al nacer</p> <p>Usado en prevención</p>	<p><i>Lactobacillus reuteri</i> DSM 17938</p>	<p>- Ann Pediatr 2016³⁴</p> <p>- Revisión Sistemática Cochrane Base de Datos 2014³⁶</p>
<p>Inflamatorias del intestino:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Colitis ulcerosa (seguro similar terapia convencional) /mantenimiento - Inducir remisión - Reservoritis (evidencia buena en prevención, primer episodio y futuras recaídas) - Enfermedad de Crohn: no evidencia para mantenimiento de la remisión 	<p>Mezcla de 8 cepas de probióticos: <i>L. plantarum</i>, <i>L. casei</i>, <i>B. longum</i> <i>L. acidophilus</i>, <i>B. infantis</i>, <i>B. breve</i>, <i>Streptococcus alivarius</i>, <i>L. delbrueckii subesp bulgaricus</i></p> <p><i>Escherichia coli</i> Nissle 1917 Mezcla de 8 cepas de probióticos</p>	<p>- WGO. Guía Mundial 2017³</p>
<p>Síndrome de intestino irritable (mejoría dolor abdominal, hábitos intestinales y calidad de vida)</p>	<p><i>Lactobacillus plantarum</i> 299 v (DSM 9843)</p> <p><i>Lactobacillus rhamnosus</i> NCIMB 30174</p> <p><i>Saccharomyces boulardii</i> CNCM I-745</p>	<p>- WGO Guía Mundial 2017³</p> <p>- Ducrotté P, et al - Sisson G, et al - Choi CH, et al</p>
<p>Malabsorción de lactosa</p>	<p><i>Lactobacillus delbrueckii subes bulgaricus</i> y <i>Streptococcus thermophilus</i> (en yogur con cultivos vivos)</p>	<p>- WGO. Guía Mundial 2017³</p>
<p>Cólico del lactante</p>	<p><i>Lactobacillus reuteri</i> DSM 17938</p>	<p>- Meta-análisis ECCA (Chau, et al 2015)⁴⁶</p>
<p>Enfermedad diverticular sintomática no complicada</p>	<p><i>Lactobacillus casei subesp DG</i> <i>Lactobacillus paracasei</i> B21060</p>	<p>- Meta-análisis ECCA (Tursi, et al 2013)⁴⁷</p>

WGO: Organización Mundial Gastroenterología (siglas en inglés); ECCA: ensayo clínico controlado aleatorizado.

CONSIDERACIONES FINALES

La investigación sobre los probióticos y sus relaciones con la microbiota continúan aportando nuevos conocimientos de sus mecanismos y su impacto en la salud. Las investigaciones realizadas a nivel global por distintos grupos de expertos permiten profundizar sobre sus principales potencialidades, basadas en el antagonismo antimicrobiano, restauración del balance de la microbiota y mejoría a la respuesta inmune. Sus resultados son decisivas contribuciones acerca de su efecto en las diarreas agudas infecciosas, la diarrea asociada a antibióticos, enterocolitis necrosante en el recién nacido de bajo peso y prematuridad, su influencia en el sistema inmune y en otras enfermedades intestinales, al mejorar la resistencia a las infecciones y los estados de alergia, en especial, en los lactantes y niños pequeños. Las Guías Prácticas de Atención Médica sobre el uso de los probióticos resultan de gran utilidad para una puesta al día de la comunidad médica.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Castañeda C. Ecosistema Intestinal. 2da. edición. Quito: Editorial Mendieta; 2014. p. 13-20, 95-104.
2. FAO/WHO. Guidelines for the evaluation of probiotics in food [homepage en Internet]; FAO/OMS, 2002 [citado 5 de agosto de 2017]. Disponible en: http://www.who.int/foodsafety/fs_management/en/probiotic_guidelines.pdf
3. Guarner F, Sanders ME, Eliakim R, Fedorak R, Gangl A, Garisch J, et al. World Gastroenterology Organisation. Probiotics and Prebiotics. February 2017 [homepage en Internet]; 2017 [citado 10 de agosto de 2017]. Disponible en: <http://www.worldgastroenterology.org/guidelines/global-guidelines/probiotics-and-prebiotics/probiotics-and-prebiotics-spanish>
4. Castañeda C. Microbiota intestinal y salud infantil. Rev Cubana Pediatría. (aceptado para publicar en 2018;90[1]).
5. Inturri R, Stivala A, Blandino G. Microbiological characteristics of the probiotic strains *B. longum* BB536 and *L. rhamnosus* HN001 used in combination. Minerva Gastroenterológica e Dietológica. 2015 Dec; 61(4): 191-7.
6. Valdovino MA, Montijob E, Abreuc AT, Hellerd S, González-Garaye A, Bacarrezaf D, et al. Consenso mexicano sobre probióticos en Gastroenterología. Rev Mex Gastroenterología. 2017 Apr-Jun; 82(2): 156-78.
7. Floch MH, Walker WA, Sanders ME. Recommendations for probiotic use-2015 update: Proceedings and consensus opinion. J Clin Gastroenterol. 2015; 49(sup 1): S69-73.
8. Linares DM, Ross P, Stanton C. Microbios beneficiosos: La farmacia en el intestino. Bioingenieered. 2016 Jan-Feb; 7(1): 11-20.
9. Lily DM, Stilwell RH. Probiotic: growth promoting factors produced by microorganisms. Science. 1965; 147: 747-8.

10. Parker RB. Probiotics, the other half of antibiotic story. Amer Nutr Health. 1974;29:4-8.
11. Fuller R. Probiotics in human medicine. Gut. 1991;32:439-42.
12. Salminen S. Uniqueness of probiotic strains. IDF Nutr News Lett. 1996;5:8-16.
13. Food and Agricultural Organization of the United Nations and World Health Organization. Health and nutritional properties of probiotics in food including powder milk with live lactic acid bacteria [homepage en Internet]; OMS, 2001 [citado 10 de septiembre de 2017]. Disponible en: http://www.who.int/foodsafety/publications/fs_management/en/probiotics.pdf
14. Isolauri E, Salminen S. Probiotics. En: Kleinhman RE, Goulet OJ, Mieli-Vergagni G, Sanderson IR, Sherman PM, et al. Shneider BL, eds. Walker's Pediatric Gastrointestinal Disease. Pathophysiology, Diagnosis, Management. 4th edition. Hamilton, Ontario: BC Decker; 2004. p. 2052-9.
15. Hill C, Guarner F, Reid G, Gibson GR, Merenstein DJ, Pot B, et al. Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2014;11:506-14 .
16. Lammers KM, Brigidi P, Vitali B. Immunomodulatory effects of probiotic bacteria DNA: IL-1 and IL-10 response in human peripheral blood mononuclear cells. FEMS Immunol Med Microbiol. 2003;38(2):165-72.
17. Pace F, Pace M, Quartarone G. Probiotics in digestive diseases: focus on *Lactobacillus* GG. Minerva Gastroenterologica e Dietologica. 2015 dec;61(4):273-92.
18. Michail S, Sylvester F, Fuchs G, Isserman R/NASPGHAN Nutrition Report Committee. Clinical efficacy of probiotics: Review of the evidence with focus on children. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2006;43:550-7.
19. Castañeda C. El ecosistema intestinal, su microbiota y los probióticos. Belize J Medicine. 2017;6(2):10-4.
20. Castañeda C. Probiótico *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 de la investigación a la práctica clínica. Belize J Medicine. 2017;6(2):15-21.
21. Candela M, Perna F, Carnevali P, Vitali B, Ciati R, Gionchetti P, et al. Interaction of probiotic *Lactobacillus* and *Bifido bacterium* strains with human intestinal epithelial cells: Adhesion properties, competition against enteropathogens and modulation of IL-8 production. Int J Food Microbiol. 2008;125:286-92.
22. Mazmanian SK, Lui C, Tzianaboz AO, Kasper DL. An immunomodulatory molecule of symbiotic bacteria directs maturation of the host immune system. Cell. 2005;122:107-18.
23. Bentley R, Meganathan R. Biosynthesis of vitamin K (menaquinone) in bacteria. Microbiol Rev. 1982;46:241-80.

24. Nilsson AC, Östman EM, Holst J, Björk IM. Including indigestible carbohydrates in the evening meal of healthy subjects improves glucose tolerance, lowers inflammatory marks, and increases satiety after subsequent standardized breakfast. *J Nutr*. 2008;138:732-9.
25. Matsumoto M, Ishige A, Yazawa Y, Kondo M, Muramatsu K, Watanabe K. Promotion of intestinal peristalsis by *Bifido bacterium* spp. Capable of hydrolysis sennosides in mice. *PLoS One*. 2012;7:e31700.
26. Maurice CF, Haiser HJ, Turnbaugh PJ. Xenobiotics shape the physiology and gene expression of the active human gut microbiome. *Cell*. 2013;152:39-50.
27. Cruchet S, Funes R, Maruy A, Hebel E, Palacios J, Medina F, et al. Uso de probióticos en gastroenterología pediátrica: revisión de la literatura y recomendaciones de expertos latinoamericanos. *Pediatric Drugs*. 2015;12:199-216.
28. Guarino A, Ashkenazi S, Grendel D, Lo Vecchio A, Szajewska H, Shamir R. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/European Society for Paediatric Infectious Diseases evidence-based guidelines for the management of acute gastroenteritis in children in Europe: Update 2014. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014;59:132-52.
29. Szajewska H, Guarino A, Hojsak I, Indrio F, Kolacek S, Shamir R, et al. Use of Probiotics for Management of Acute Gastroenteritis: A Position paper by the ESPGHAN Working Group for Probiotics and Prebiotics. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014;58:531-9.
30. Bernaola G, Bada CA, Carreazo NY, Rojas RA. Probiotics for treating persistent diarrhoea in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2013;8:CD007401.
31. Goldenberg JZ, Lytvyn L, Steurich J, Parkin P, Mahant S, Johnston BC. Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015;(12):CD004827.
32. Goldenberg JZ, Ma SS, Saxton JD, Maritzen MR, Vandvik PO, Thorlund K, et al. Probiotics for the prevention of *Clostridium difficile* -associated diarrhea in adults and children. *Cochrane Database of Systematic Rev*. 2013 may;31(5):CD006095.
33. Dolan KT, Chang EB. Diet, gut microbes, and the pathogenesis of inflammatory bowel diseases. *Molec Nutr Food Reseach*. 2016 August;15:201600129.
34. Baucells BJ, Mercadal M, Alvarez AT, Figueras J. Asociaciones de probióticos para la prevención de la enterocolitis necrosante y la reducción de la sepsis tardía y la mortalidad neonatal en recién nacidos pre-término de menos de 1 500 g: una revisión sistemática. *An Pediatr*. 2016;85:247-55.
35. Rivera M. Probióticos para la prevención de la enterocolitis necrotizante y la sepsis en recién nacidos prematuros. *Red Latinoamericana de Pediatría y Neonatología* [homepage en Internet]; 11 de mayo de 2016 [citado 17 septiembre 2017]. Disponible en: <https://relaped.wordpress.com/2016/05/11/probioticos-para-la-prevencion-de-la-enterocolitis-necrotizante-y-la-sepsis-en-recien-nacidos-prematuros/>

36. Athalye-Jape G, Anabrees J. Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 apr; 10(4):CD005496.
37. Tojo R, Suárez A, Rúas P, Mancebo A, Pipa M, Barreiro E, et al. Síndrome de Intestino Irritable; papel de la microbiota y probiótico-terapia. *Nutr Hosp.* 2015;31(sup 1):83-8.
38. Simonyte K, Sjödi K, Vidman L, Rydén P, West CE. Emerging evidence of the role of microbiota in the development allergic diseases. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2016;16(4):390-5.
39. Honda T, Nomura T, Kabashima K. Advances in atopic dermatitis and urticarial in 2016. *J Allergy Clin Immunol.* 2017 aug; 140(2):369-76.
40. Scholz-Ahrens KE, Ade P, Marten B, Weber P, Timm W, AŞil Y, et al. Effects of probiotics and prebiotics and synbiotics affect mineral absorption, bone mineral content, and bone structure. *J Nutrition.* 2007;137:838S-846S.
41. Yan J, Charles JF. Gut microbiome and bone to build, destroy, or both? *Curr Osteoporosis Research.* 2017 aug; 15(4):378-84.
42. McCabe L, Buitton RA, Parameswaran N. Prebiotics and probiotic regulation of bone health: Role of the intestine and its microbiome. *Curr Osteoporosis Rep.* 2015 dic; 13(6):363-71.
43. Swajewska H, Horvath A, Kolodziej M. Systematic review with meta-analysis: *Saccharomyces boulardii* supplementation and eradication of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015 Jun; 41(12):1237-45.
44. Du YQ, Su T, Fan JG, Lu YX, Zheng P, Li XH, et al. Adjuvant probiotics improve the eradication effect of triple therapy for *Helicobacter pylori* infection. *World J Gastroenterology.* 2012 Nov; 18(43):6302-7.
45. Esteban C. Prevención de las infecciones urogenitales. Probióticos y Salud [homepage en Internet]; 23 julio 2012 [citado 2 de septiembre de 2017]. Disponible en: <http://www.probioticosysalud.com/probioticos-beneficios/probioticos-infeccion-urinaria-prevenir/>
46. 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 Jun; 166(1):74-8.
47. Tursi A, Brandimonte G, Elisei W, Picchio M, Forti G, Pianese G, et al. Randomised clinical trial: mesalazine and/or probiotics in maintaining remission of symptomatic uncomplicated diverticular disease - a double-blind, randomised, placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013 oct; 38(7):741-51.
48. Foureaux RDC, Messoria MK, de Oliveira LFF, Napimoga MM, Pereira ANJ, Ferreira MS, et al. Effects of probiotics therapy on metabolic and inflammatory parameters of rats with ligature-induced periodontitis associated with restraint stress. *J Periodontol.* 2014; 85:975-83.

49. Aller R, De Luis DA, Izaola O, Conde R, González-Sagrado M, Primo D, et al. Effect of a probiotic on liver aminotransferases in non alcoholic fatty liver disease patients: a double blind randomized clinical trial. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2011 sept; 15(9): 1090-5.
50. Zhao LN, Yu T, Lan SY, Hou JT, Zhang ZZ, Wang SS, et al. Probiotics can improve the clinical outcomes of the patie encefalopathy: An update meta-analysis. Clin Res Hepatol Gastroenterol. 2015 dec; 39(6):674-82.
51. Senok AC, Verstraclen H, Temmerman M, Butta GD. Probióticos para el tratamiento de la vaginosis bacteriana [homepage en Internet]; Cocharane, 7 octubre de 2009 [citado 2 de septiembre de 2017]. Disponible en: <http://www.cochrane.org/es/CD006289/probioticos-para-el-tratamiento-de-la-vaginosis-bacteriana>
52. Chacón R, Bedani R, Isay SM. Scientific evidence for health effects attributed to the consumption of probiotics and prebiotics: an update for current perspectives and future challenges. Brit J Nutr. 2015 dec; 114(12):1993-2015.
53. Castañeda C, Martínez R. La medicina basada en la evidencia y la investigación científica. Rev GASTROHNUP (Colombia). 2014; 16(2): 101-11.
54. Skokovic-Sunjic D. Clinical Guide to Probiotics Product. Available in US 2017. Reviere: Brown V, Bradley C, Kwachenko I, John ACPR [homepage en Internet]; edition online 2017 [citado 10 de septiembre de 2017]. Disponible en: <http://usprobioticguide.com/>

Recibido: 10 de diciembre de 2017.

Aprobado: 21 de enero de 2018.

Carlos Castañeda Guillot. Universidad Regional Autónoma de Los Andes. Km 5 y ½, vía Baños, Ambato. Tungurahua, Ecuador. Correo electrónico: ccastanedag14@gmail.com