

PROBIÓTICOS EN LA SALUD HUMANA

M. Carmen Martínez-Cuesta, Carmen Peláez, Teresa Requena

Grupo de Biología Funcional de Bacterias Lácticas
Departamento de Biotecnología y Microbiología de Alimentos
Instituto de Investigación en Ciencias de la Alimentación, CIAL (CSIC-UAM)
Campus Cantoblanco, CEI UAM+CSIC, Madrid

1. INTRODUCCION

Los probióticos se definen como “microorganismos vivos que cuando se administran en cantidades adecuadas confieren un efecto beneficioso a la salud del hospedador” [1]. Algunos requisitos de los probióticos indican que estos microorganismos deben estar correctamente identificados, carecer de factores de virulencia y de la capacidad de producir metabolitos indeseables, mostrar tolerancia a las condiciones del entorno donde ejercen el beneficio y que se verifique su funcionalidad probiótica en ensayos de intervención en humanos. La evaluación de la eficacia de los probióticos en la salud humana requiere la identificación de los microorganismos a nivel de cepa, debido a que los efectos saludables demostrados para una cepa microbiana específica no son extrapolables o atribuibles a otras cepas de la misma especie. Una excepción es la habilidad generalizada de mejorar la digestión de la lactosa por *Streptococcus thermophilus* y *Lactobacillus delbrueckii* subsp. *bulgaricus* en individuos intolerantes a la lactosa, donde no se considera crítico establecer la identidad de las cepas.

La viabilidad de los microorganismos probióticos en los productos donde se incorporen es relevante durante la selección de cepas probióticas, atendiendo a la importancia de que las cepas deben mostrar un buen crecimiento hasta elevadas concentraciones durante la obtención de biomasa y una resistencia moderada a las condiciones de procesado y almacenamiento. El requisito de viabilidad de los probióticos implica en cierto modo que cuando estos microorganismos son ingeridos deberían sobrevivir al paso por el tracto gastrointestinal y, en cierta medida, mantener activa su capacidad para interactuar con el epitelio o la microbiota intestinal, según su mecanismo de acción. Aunque los probióticos no sean colonizadores a largo plazo del tracto gastrointestinal, sí es relevante que puedan mantenerse funcionalmente activos en el intestino.

Durante la selección de cepas probióticas debe verificarse clínicamente que aportan un beneficio en la salud. Para ello, se requiere seguir los protocolos experimentales clásicos de evaluación clínica con ensayos de intervención en humanos, doble ciego, aleatorizados y controlados por placebo. Los estudios de laboratorio *in vitro* y en modelos animales no se consideran prueba suficiente de eficacia en salud humana [1]. Aun así, los estudios de laboratorio proporcionan información sobre mecanismos de acción de los probióticos, además permiten identificar las funciones diana y los biomarcadores que pueden ser relevantes para

definir la aportación de estos microorganismos al estado de salud y bienestar o a la reducción de riesgo de una enfermedad.

2. MECANISMOS DE ACCIÓN DE LOS PROBIÓTICOS

El estudio de los mecanismos de acción que permitan explicar los posibles efectos beneficiosos de los probióticos sobre la salud es uno de los aspectos más dinámicos en la investigación sobre estos microorganismos. Sin embargo, debe subrayarse el carácter multifactorial de estos mecanismos de acción ya que no todos los probióticos emplean los mismos mecanismos para ejercer un beneficio en el hospedador, lo que acentúa la importancia de documentar científicamente los beneficios que se propongan para cada cepa probiótica.

Los probióticos pueden actuar en el huésped a distintos niveles: (1) el lumen intestinal, mediante interacción con la microbiota intestinal o ejerciendo un efecto metabólico directo, (2) la mucosa y el epitelio intestinales, incluyendo los efectos de barrera, los procesos digestivos y el sistema inmunológico asociado a la mucosa y (3) otros órganos como el sistema inmune sistémico y el cerebro [2].

2.1. Interacción de los probióticos con la microbiota intestinal

La microbiota del intestino humano es un ecosistema complejo en cuanto a la cantidad y variedad de microorganismos, así como en su gran capacidad para influir en el estado de salud del individuo. Entre las funciones de la microbiota intestinal cabe destacar, entre otros: (1) capacidades metabólicas, que incluyen degradación de material no digerible de la dieta y regulación del almacenamiento de energía, biotransformación de xenobióticos, síntesis de vitaminas esenciales y aumento de absorción de minerales, (2) protección frente a agentes infecciosos y a la proliferación de especies microbianas con potencial patógeno y (3) diferenciación del epitelio intestinal y modulación del sistema inmune. Los probióticos pueden ejercer efectos beneficiosos en la salud modulando la composición de la microbiota intestinal [3], mediante inhibición de patógenos (producción de ácidos orgánicos, bacteriocinas, competición por sitios de unión epiteliales y por nutrientes) o favoreciendo la presencia y diversidad de los grupos microbianos considerados como beneficiosos dentro del ecosistema intestinal.

2.2. Mejora de la función de barrera intestinal

La función de barrera intestinal es un mecanismo de defensa que permite mantener la integridad del epitelio intestinal, protegiendo así al organismo frente a la acción de agresiones externas. La pérdida de la integridad de la barrera epitelial puede desencadenar desórdenes como la enfermedad inflamatoria intestinal, infecciones entéricas, enfermedad celiaca y algunas enfermedades autoinmunes. Ciertos probióticos han demostrado ser capaces de contribuir al mantenimiento de la integridad de la barrera intestinal, así como de prevenir y reparar daños en la mucosa causados por distintos agentes como alérgenos presentes en los alimentos, microorganismos patógenos y citoquinas proinflamatorias. Los mecanismos de acción implicados en este beneficio incluyen la secreción de mucina, la modulación de la fosforilación de proteínas y el aumento de la resistencia transepitelial [4].

2.3. Modulación de la respuesta inmune

Los probióticos poseen un amplio espectro de efectos inmunomoduladores ya que son capaces de actuar sobre la inmunidad innata y la adquirida o específica, pudiendo proteger al hospedador frente a infecciones y procesos de inflamación intestinal crónica (enfermedad de Crohn, enfermedad celíaca, etc.). Las células epiteliales y las células del sistema inmune innato poseen receptores celulares capaces de discriminar entre la microbiota comensal y la patógena, induciendo la síntesis de distintos mediadores de la respuesta inmune innata (citoquinas, quimioquinas, moléculas de adhesión, etc.) y de adecuadas respuestas adaptativas destinadas a combatir a los patógenos [5]. En otras situaciones patológicas, los probióticos pueden actuar estimulando la respuesta inmunitaria antígeno-específica en situaciones de sensibilización a antígenos (alergias) o bien ejercer efectos intestinales claramente antiinflamatorios. Se ha documentado que ciertas cepas probióticas pueden actuar sobre receptores opioides y cannabinoides de las células epiteliales, mediando así en funciones analgésicas, lo que daría lugar a nuevos enfoques en el tratamiento del dolor abdominal y la enfermedad del colon irritable [6].

3. EFECTOS BENEFICIOSOS DE LOS PROBIÓTICOS EN LA SALUD HUMANA: APLICACIONES

Como se ha mencionado, el efecto saludable de los probióticos debe demostrarse a partir de evidencias científicas generadas con ensayos clínicos [1]. Así, se han obtenido evidencias que permiten establecer que ciertas cepas probióticas son efectivas en la mejoría de la salud intestinal y en la modulación del sistema inmune [1].

La evaluación de los resultados clínicos obtenidos sobre los beneficios de probióticos en la salud humana [7,8], permite que se considere demostrado que algunos probióticos son eficaces en la reducción de la incidencia y la duración de la diarrea por rotavirus en niños y de la diarrea asociada al tratamiento con antibióticos en adultos. También se ha observado que ciertos probióticos causan mejoras sintomáticas en el síndrome del intestino irritable y alivio del malestar digestivo, así como la reducción de la frecuencia y la severidad de la enterocolitis necrotizante en nacidos prematuros. Por otro lado, los resultados sobre los beneficios de probióticos en la enfermedad inflamatoria intestinal, dermatitis atópica, infecciones respiratorias o genitourinarias y tratamiento complementario frente a *Helicobacter pylori*, aunque prometedores, todavía no aportan suficiente evidencia científica.

3.1. Efecto de probióticos en procesos infecciosos

El empleo de los probióticos para ejercer un beneficio en determinadas enfermedades infecciosas se apoya en el papel de estos microorganismos como posibles moduladores de la microbiota intestinal y del sistema inmunológico.

3.1.1. Tratamiento y prevención de diarreas

Ciertas cepas de *Saccharomyces boulardii*, *Lactobacillus casei* y *Lactobacillus rhamnosus* han demostrado ser eficaces en el tratamiento de la diarrea infecciosa aguda infantil, sobre todo en estudios de gastroenteritis virales [9,10]. También existe evidencia de la eficacia de algunas cepas de estas especies para evitar la diarrea asociada al tratamiento con antibióticos. Por el contrario, no hay evidencias concluyentes sobre la eficacia de los probióticos en la prevención y tratamiento de la diarrea asociada a *Clostridium difficile* [11]. En general, el nivel de evidencia sobre el beneficio de emplear cepas probióticas en el tratamiento de la diarrea en adultos es menor que en niños.

3.1.2. Enterocolitis necrotizante

Se han documentado algunos ensayos clínicos que destacan el potencial de ciertas cepas probióticas en la reducción del riesgo de incidencia de enterocolitis necrotizante en neonatos prematuros y la reducción de mortalidad [12]. Las combinaciones de cepas de *Bifidobacterium infantis*, *Lactobacillus acidophilus* y *Bifidobacterium bifidum* son las más eficaces. Sin embargo, no se han encontrado diferencias significativas en los ensayos realizados en cuanto al riesgo de sepsis.

3.1.3. Erradicación de *Helicobacter pylori*

La erradicación de la infección por *H. pylori* está dificultada por la aparición de resistencias a los antibióticos empleados y/o por la falta de adherencia del paciente al tratamiento. Hasta la fecha no se dispone de datos suficientes que avalen la eficacia de los probióticos en la erradicación de la infección por *H. pylori* y en ningún caso hay evidencia del efecto sin antibioticoterapia concomitante [8]. Se ha descrito que varias cepas de lactobacilos y bifidobacterias pueden reducir los efectos colaterales de las terapias con antibióticos y la gastritis asociada al patógeno. En este sentido, se considera que el empleo de probióticos conjuntamente con la antibioterapia puede ser eficaz para aumentar los niveles de erradicación de la infección por *H. pylori*.

3.1.4. Infecciones respiratorias

Se ha descrito que el suministro de algunas cepas de lactobacilos puede reducir el riesgo de aparición de síntomas asociados a infecciones del tracto respiratorio, tanto en adultos como en niños. Algunos estudios reflejan un posible efecto de los probióticos sobre el número de episodios del proceso infeccioso, mientras que otros lo hacen sobre los síntomas [13]. También se ha observado un beneficio potencial del tratamiento oral con probióticos para reducir la incidencia de otitis en niños [14]. Sin embargo, todavía no hay estudios concluyentes que identifiquen las cepas probióticas más eficaces en la prevención y/o tratamiento de estas infecciones.

3.2. Enfermedad inflamatoria intestinal

Los daños en la función de barrera de la mucosa intestinal inciden en las respuestas inflamatorias observadas en la colitis ulcerosa, la enfermedad de Crohn y la pouchitis. Estas enfermedades se caracterizan por presentar períodos de recurrencia y de remisión de los síntomas y por su carácter de evolución crónica.

3.2.1. Colitis ulcerosa

Ciertas cepas probióticas han demostrado eficacia clínica en el mantenimiento de la remisión de los síntomas en pacientes con colitis ulcerosa. La cepa *Escherichia coli* Nissle 1917 se ha descrito que puede ser igual de eficaz en la remisión de síntomas que el tratamiento con mesalazina [15]. Igualmente, la mezcla de probióticos VSL#3, que contiene diferentes cepas de *Streptococcus thermophilus*, *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*, ha sido eficaz en el mantenimiento de la remisión de la enfermedad [16]. Algunos estudios clínicos han demostrado una mayor eficacia cuando se conjuga con el tratamiento convencional [17].

3.2.2. Pouchitis

En pacientes con pouchitis, inflamación inespecífica del reservorio ileal, el empleo de la mezcla de probióticos VSL#3 ha resultado ser eficaz en el mantenimiento del periodo de remisión inducida por tratamiento antibiótico [18].

3.2.3. Enfermedad de Crohn

Los estudios de probióticos en esta enfermedad no han generado suficiente evidencia científica que sugiera el empleo de probióticos [8]. Se han realizado estudios clínicos usando distintos marcadores como índice de actividad de la enfermedad: remisión prolongada de los síntomas, signos clínicos y endoscópicos de recaída y tamaño y gravedad de las lesiones recurrentes. No obstante, ninguna de las cepas de probióticos clínicamente evaluadas hasta el momento ha demostrado su eficacia en el mantenimiento de la remisión ni en la prevención de la recurrencia clínica y endoscópica de esta enfermedad [19,20].

3.3. Síndrome de intestino irritable

Algunos estudios clínicos realizados con ciertas cepas probióticas, como *B. infantis* 35624, han resultado prometedores en la reducción de los síntomas de dolor abdominal e hinchazón asociados a esta enfermedad [21]. El suministro de *L. rhamnosus* GG tuvo un éxito moderado en niños que presentaban dolor abdominal y ayudó a disminuir la sensación de distensión abdominal [22]. En una revisión sistemática de ensayos clínicos sobre esta enfermedad se ha concluido que existe un beneficio en los síntomas por el tratamiento con probióticos, aunque no está confirmado cuales son las cepas más efectivas [23].

3.4. Alergias

La dermatitis atópica, la rinoconjuntivitis y el asma son procesos alérgicos caracterizados por una reacción de hipersensibilidad mediada por mecanismos inmunológicos. Hasta la fecha, solo un número limitado de cepas probióticas han mostrado un efecto beneficioso en la prevención de este tipo de patologías. En este sentido, serían necesarios más estudios en los que se uniformizasen los criterios de diagnóstico y grado de manifestación de los síntomas, así como la identificación de una posible predisposición genética a este tipo de alteraciones.

3.4.1. Dermatitis atópica

Aun cuando la mayor evidencia disponible que apoya el beneficio de probióticos en procesos alérgicos es para el tratamiento y la prevención de dermatitis atópica, la variabilidad de resultados obtenidos, incluso con la misma cepa probiótica, no permiten recomendar de forma rutinaria el empleo de probióticos para prevenir la enfermedad. Algunos estudios ha demostrado un posible efecto beneficioso de *L. rhamnosus* GG sobre la dermatitis atópica [24], mientras que no se ha podido confirmar dicho beneficio en un estudio equivalente [25].

3.4.2. Rinitis alérgica y asma

Los estudios clínicos para evaluar el uso de los probióticos en pacientes con rinitis alérgica y asma son limitados y los resultados obtenidos controvertidos, por lo que no se pueden extraer conclusiones firmes sobre el papel de los probióticos en este tipo de alergias. Algunas cepas de *Bifidobacterium longum*, *L. acidophilus* y *L. casei* han demostrado ser eficaces en algunos casos para reducir la severidad de los síntomas, la medicación o el número de episodios alérgicos [26].

3.5. Efecto de probióticos en procesos metabólicos

Los probióticos pueden intervenir en diferentes procesos metabólicos que tienen lugar en el organismo humano mediante su capacidad enzimática, la modulación de la microbiota intestinal y actuando sobre la propia actividad metabólica del individuo.

3.5.1. Intolerancia a la lactosa

Está bastante establecido que los síntomas de intolerancia a la lactosa se manifiestan en menor medida al consumir yogur que leche. En este sentido, *S. thermophilus* y *L. delbrueckii* subsp. *bulgaricus*, que forman parte del cultivo iniciador del yogur, contribuyen a la digestión de la lactosa de forma eficiente al liberar la actividad β -galactosidasa en el intestino delgado por la acción permeabilizadora de las sales biliares [27]. Aparte de las especies del yogur, las cepas probióticas pertenecientes a otras especies son menos eficaces en el alivio de los síntomas de intolerancia a la lactosa [28].

3.5.2. Metabolismo lipídico

Un elevado nivel de colesterol sanguíneo está fuertemente asociado a una mayor prevalencia de enfermedades cardiovasculares. Algunos estudios con animales de experimentación han mostrado la disminución del colesterol sérico tras el consumo de

probióticos [29]. En una reciente revisión sistemática de estudios clínicos se ha señalado un papel de los probióticos en la disminución de la concentración plasmática de LDL y colesterol total [30].

3.5.3. Metabolismo de carbohidratos y proteínas

Algunos ácidos grasos de cadena corta, principalmente los ácidos propiónico y butírico, procedentes del metabolismo de los carbohidratos por especies bacterianas con metabolismo fermentativo, poseen capacidades anti-inflamatorias y pueden estimular la proliferación y diferenciación celular del epitelio y mediar en la resistencia a la insulina. Asimismo, pueden jugar un importante papel en la disminución de la expresión de biomarcadores para cáncer colorrectal, aunque todavía no existen pruebas concluyentes [31].

La mucosa vaginal constituye un hábitat adecuado para la colonización por lactobacilos que aprovechan el contenido en glucógeno y glucosa del exudado vaginal [32]. Existen evidencias biológicas de que ciertas cepas probióticas ejercen efectos beneficiosos en la prevención de las infecciones vaginales. Algunas cepas de *L. rhamnosus* y *Lactobacillus reuteri* han mostrado resultados prometedores en la prevención y tratamiento de la vaginosis bacteriana, aunque se requieren más estudios [33].

La fermentación de las proteínas por la microbiota intestinal genera algunos metabolitos potencialmente tóxicos como amoníaco, aminas, fenoles, tioles e índoles, entre otros. Se ha observado que algunas cepas de *L. casei* y *Bifidobacterium breve* influyen favorablemente en el metabolismo intestinal al disminuir significativamente el nivel de *p*-cresol excretado, compuesto empleado como biomarcador de proteólisis colónica [34].

4. CONSIDERACIONES FINALES

Las recientes observaciones científicas que describen el impacto de la microbiota humana sobre el metabolismo energético del hospedador, la modulación del sistema inmune, la regulación de hormonas intestinales y las interacciones intestino-cerebro, entre otros, están abriendo nuevas y prometedoras líneas de investigación sobre el posible empleo de probióticos en un amplio abanico de situaciones clínicas. En este sentido, los probióticos podrían tener un peso específico en el desarrollo de nuevas terapias clínicas o como coadyuvantes de terapias ya establecidas. Uno de los principales retos de la investigación en este campo sigue siendo la definición de los mecanismos responsables de la eficacia de los probióticos. Asimismo, la investigación

del beneficio de los probióticos en la salud humana debe estar reforzada por la realización de ensayos clínicos bien documentados y controlados (correcto diseño de hipótesis y protocolos de actuación, selección de poblaciones de estudio apropiadas, cepas y dosis de probióticos, etc.), así como por la identificación y validación de biomarcadores asociados a los efectos beneficiosos que generen evidencias científicas concluyentes sobre la eficacia clínica de los probióticos.

REFERENCIAS

- [1] Guarner, F., Marcos, Requena, T. 2010. Consensus statements from the Workshop "Probiotics and Health: Scientific Evidence". *Nutrición Hospitalaria* 25:700–704.
- [2] Ng, S.C., Hart, A.L., Kamm, M.A., Stagg, A.J., Knight, S.C. 2009. Mechanisms of action of probiotics: recent advances. *Inflammatory Bowel Diseases* 15:300–310.
- [3] Dobson, A., Cotter, P.D., Ross, R.P., Hill, C. 2012. Bacteriocin production: a probiotic trait? *Applied and Environmental Microbiology* 78:1–6.
- [4] Ohland, C.L., MacNaughton, W.K. 2010. Probiotic bacteria and intestinal epithelial barrier function. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*. 298:G807–G819.
- [5] Werner, T., Haller, D. 2007. Intestinal epithelial cell signalling and chronic inflammation: from the proteome to specific molecular mechanisms. *Mutation Research* 1:42–57.
- [6] Rousseaux, C., Thuru, X., Gelot, A., Barnich, N., Neut, C., Dubuquoy, L., Dubuquoy, C., Merour, E., Geboes, K., Chamaillard, M., Ouwehand, A., Leyer, G., Carcano, D., Colombel, J.F., Ardid, D., Desreumaux P. 2007. *Lactobacillus acidophilus* modulates intestinal pain and induces opioid and cannabinoid receptors. *Nature Medicine* 13:35–37.
- [7] Rowland, I., Capurso, L., Collins, K., Cummings, J., Delzenne, N., Goulet, O., Guarner, F., Marteau, P., Meier, R. 2010. Current level of consensus on probiotic science. *Gut Microbes* 1:436–439.
- [8] Guarner, F., Khan, A.G., Garisch, J., Eliakim, R., Gangl, A., Thomson, A., Krabshuis, J., Lemari, T. 2011. Probiotics and prebiotics. *World Gastroenterology*

Organisation Global Guidelines. http://www.worldgastroenterology.org/assets/export/userfiles/Probiotics_FINAL_Nov_2011.pdf.

- [9] Dinleyici, E.C., Eren, M., Ozen, M., Yargic, Z.A., Vandenplas, Y. 2012. Effectiveness and safety of *Saccharomyces boulardii* for acute infectious diarrhea. *Expert Opinion on Biological Therapy* 12: 395–410.
- [10] Szajewska, H., Wanke, M., Patro, B. 2011. Meta-analysis: the effects of *Lactobacillus rhamnosus* GG supplementation for the prevention of healthcare-associated diarrhoea in children. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* 34:1079–1087.
- [11] Kee V.R. 2012. *Clostridium difficile* infection in older adults: a review and update on its management. *American Journal of Geriatric Pharmacotherapy* 10:14–24.
- [12] Deshpande, G.C., Rao, S.C., Keil, A.D., Patole, S.K. 2011. Evidence-based guidelines for use of probiotics in preterm neonates. *BMC Medicine* 9:92.
- [13] Hao, Q.K., Lu, Z.C., Dong, B.R., Huang, C.Q., Wu, T. 2011. Probiotics for preventing acute upper respiratory tract infections. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 9:CD006895.
- [14] Niittynen, L., Pitkaranta, A., Korpela, R. 2012. Probiotics and otitis media in children. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology* 76:465–470.
- [15] Rembacken, B.J., Snelling, A.M., Hawkey, P.M., Chalmers, D.M., Axon, A.T. 1999. Non-pathogenic *Escherichia coli* versus mesalazine for the treatment of ulcerative colitis: a randomised trial. *Lancet* 354:635–639.
- [16] Bibiloni, R., Fedorak, R.N., Tannock, G.W., Madsen, K.L., Gionchetti, P., Campieri, M., De Simone, C., Sartor, R.B. 2005. VSL#3 probiotic-mixture induces remission in patients with active ulcerative colitis. *American Journal of Gastroenterology* 100:1539–1546.
- [17] Seksik, P., Dray, X., Sokol, H., Marteau, P. 2008. Is there any place for alimentary probiotics, prebiotics or synbiotics, for patients with inflammatory bowel disease? *Molecular Nutrition and Food Research* 52:906–912.
- [18] Mimura, T., Rizzello, F., Helwig, U., Poggioli, G., Schreiber, S., Talbot, I.C., Nicholls, R.J., Gionchetti, P., Campieri, M., Kamm, M.A. 2004. Once daily high dose probiotic therapy (VSL#3) for maintaining remission in recurrent or refractory pouchitis. *Gut* 53:108–114.

- [19] Rahimi, R., Nikfar, S., Rahimi, F., Elahi, B., Derakhshani, S., Vafaie, M., Abdollahi M. 2008. A meta-analysis on the efficacy of probiotics for maintenance of remission and prevention of clinical and endoscopic relapse in Crohn's disease. *Digestive Diseases and Sciences* 53:2524–2531.
- [20] Haller, D., Antoine, J.M., Bengmark, S., Enck, P., Rijkers, G.T., Lenoir-Wijnkoop, I. 2010. Guidance for substantiating the evidence for beneficial effects of probiotics: probiotics in chronic inflammatory bowel disease and the functional disorder irritable bowel syndrome. *The Journal of Nutrition* 140:690S–697S.
- [21] O'Mahony, L., McCarthy, J., Kelly, P., Hurley, G., Luo, F., Chen, K., O'Sullivan, G.C., Kiely, B., Collins, J.K., Shanahan, F., Quigley, M.M. 2005. *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* in irritable bowel syndrome: symptom responses and relationship to cytokine profiles. *Gastroenterology* 128:541–551.
- [22] Horvath, A., Dziechciarz, P., Szajewska, H. 2011. Meta-analysis: *Lactobacillus rhamnosus* GG for abdominal pain-related functional gastrointestinal disorders in childhood. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* 33:1302–1310.
- [23] Moayyedi, P., Ford, A.C., Talley, N.J., Cremonini, F., Foxx-Orenstein, A.E., Brandt, L.J., Quigley, E.M. 2010. The efficacy of probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome: a systematic review. *Gut* 59:325–332.
- [24] Viljanen, M., Savilahti, E., Haahtela, T., Juntunen-Backman, K., Korpela, R., Poussa, T., Tuure, T., Kuitunen, M. 2005. Probiotics in the treatment of atopic eczema/dermatitis syndrome in infants: a double-blind placebo controlled trial. *Allergy* 60:494–500.
- [25] Gruber, C., Wendt, M., Sulser, C., Lau, S., Kulig, M., Wahn, U., Werfel, T., Niggemann, B. 2007. Randomized, placebo-controlled trial of *Lactobacillus rhamnosus* GG as treatment of atopic dermatitis in infancy. *Allergy* 62:1270–1276.
- [26] Vliagoftis, H., Kouranos, V.D., Betsi, G.I., Falagas, M.E. 2008. Probiotics for the treatment of allergic rhinitis and asthma: systematic review of randomized controlled trials. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology* 101:570–579.
- [27] De Vrese, M., Stegelmann, A., Richter, B., Fenselau, S., Laue, C., Schrezenmeir, J. 2001. Probiotics – compensation for lactase insufficiency. *American Journal of Clinical Nutrition* 3:421S–429S.

- [28] Levri, K.M., Ketvertis, K., Deramo, M., Merenstein, J.H., D'Amico, F. 2005. Do probiotics reduce adult lactose intolerance? A systematic review. *The Journal of Family Practice* 54:613–620.
- [29] Park, Y.H., Kim, J.G., Shin, Y.W., Kim, H.S., Kim, Y.-J., Chun, T., Kim, S.H., Whang, K.Y. 2008. Effects of *Lactobacillus acidophilus* 43121 and a mixture of *Lactobacillus casei* and *Bifidobacterium longum* on the serum cholesterol level and fecal sterol excretion in hypercholesterolemia-induced pigs. *Bioscience, Biotechnology and Biochemistry* 72:595–600.
- [30] Guo, Z., Liu, X.M., Zhang, Q.X., Shen, Z., Tian, F.W., Zhang, H., Sun, Z.H., Zhang, H.P., Chen, W. 2011. Influence of consumption of probiotics on the plasma lipid profile: A meta-analysis of randomised controlled trials. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases* 21:844–850.
- [31] Hamer, H. M., Jonkers, D., Venema, K., Vanhoutvin, S., Troost, F.J., Brummer, R.J. 2008. Review article: the role of butyrate on colonic function. *Alimentary, Pharmacology and Therapeutics* 27:104–119.
- [32] Suarez, J.E. 2012. Microbiota autóctona, probióticos y prebióticos. <http://www.sepye.es/probioticos-y-prebioticos.pdf>.
- [33] Reid, G. 2012. Probiotic and prebiotic applications for vaginal health. *Journal of AOAC International* 95:31–34.
- [34] De Preter, V., Vanhoutte, T., Huys, G., Swings, J., De, V.L., Rutgeerts, P., Verbeke, K. 2007. Effects of *Lactobacillus casei* Shirota, *Bifidobacterium breve*, and oligofructose-enriched inulin on colonic nitrogen-protein metabolism in healthy humans. *American Journal of Physiology, Gastrointestinal and Liver Physiology*. 292:G358–368.