



REVISTA DE GASTROENTEROLOGÍA DE MÉXICO

www.elsevier.es/rgmx



ARTÍCULO DE REVISIÓN

Consenso mexicano sobre probióticos en gastroenterología



M.A. Valdovinos^{a,*}, E. Montijo^b, A.T. Abreu^c, S. Heller^d, A. González-Garay^e,
D. Bacarreza^f, M. Bielsa-Fernández^g, M.C. Bojórquez-Ramos^h, F. Bosques-Padillaⁱ,
A.I. Burguete-García^j, R. Carmona-Sánchez^k, A. Consuelo-Sánchez^l, E. Coss-Adame^a,
J.A. Chávez-Barrera^m, M. de Ariñoⁿ, J. Flores-Calderón^o, O. Gómez-Escudero^p,
M.S. González-Huezo^q, M.E. Icaza-Chávez^r, A. Larrosa-Haro^s, M. Morales-Arámbula^t,
C. Murata^e, J.A. Ramírez-Mayans^b, J.M. Remes-Troche^u, T. Rizo-Robles^v,
M. Peláez-Luna^a, E.M. Toro-Monjaraz^b, A. Torre^a, M.E. Urquidi-Rivera^w, R. Vázquez^l,
J.K. Yamamoto-Furusho^a y F. Guarner^x

^a Departamento de Gastroenterología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Ciudad de México, México

^b Departamento de Gastroenterología y Nutrición, Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México, México

^c Servicio de Gastroendoscopia, Hospital Regional n.º 2 con Unidad de Medicina de Atención Ambulatoria, IMSS, Ciudad de México, México

^d Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes, Ciudad de México, México

^e Metodología de la Investigación, Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México, México

^f Hospital Infantil de las Californias, Tijuana, BC, México

^g Unidad de Pacientes en Estudio, Universidad Autónoma de Guadalajara, Zapopan, Jalisco, México

^h UMAE Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional de Occidente, IMSS, Guadalajara, Jalisco, México

ⁱ Departamento de Medicina Interna, División de Gastroenterología, Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González, Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey, N.L., México

^j Departamento de Epidemiología Genética e Infecciones, CISEI, INSP, Cuernavaca, Mor., México

^k Práctica privada, San Luis Potosí, S.L.P., México

^l Departamento de Gastroenterología y Nutrición, Hospital Infantil de México Federico Gómez, Ciudad de México, México

^m Departamento de Gastroenterología Pediátrica, UMAE Hospital General Dr. Gaudencio González Garza, Centro Médico Nacional La Raza, IMSS, Ciudad de México, México

ⁿ Servicio de Gastroenterología, Hospital Español, Ciudad de México, México

^o Departamento de Gastroenterología y Endoscopia, UMAE Hospital de Pediatría Dr. Silvestre Frenk Freund, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Ciudad de México, México

^p Clínica de Gastroenterología, Endoscopia Digestiva y Motilidad Gastrointestinal, Hospital Ángeles Puebla, Puebla, México

^q Departamento de Gastroenterología, Centro Médico Issemym, Metepec, Estado de México, México

^r Hospital Star Médica, Mérida, Yucatán, México

* Autor para correspondencia. Departamento de Gastroenterología, INCMNSZ, Vasco de Quiroga 15, Sección XVI, Tlalpan 14000, Ciudad de México, México.

Correo electrónico: miguelvaldovinosd@gmail.com (M.A. Valdovinos).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rgmx.2016.08.004>

0375-0906/© 2016 Asociación Mexicana de Gastroenterología. Publicado por Masson Doyma México S.A. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

^s Instituto de Nutrición Humana, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara, Guadalajara, Jalisco, México

^t Práctica privada, Guadalajara, Jalisco, México

^u Laboratorio de Motilidad y Fisiología Digestiva, Instituto de Investigaciones Médico Biológicas, Universidad Veracruzana (UV), Veracruz, México

^v Servicio de Gastroenterología, Hospital de Especialidades Dr. Antonio Fraga Mouret, Centro Médico Nacional La Raza, IMSS, Ciudad de México, México

^w Servicio de Gastroenterología Pediátrica y Endoscopia, Hospital Regional ISSSTE, Monterrey, N.L., México

^x Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Vall d'Hebrón, Barcelona, España

Disponible en Internet el 16 de enero de 2017

PALABRAS CLAVE

Probióticos;
Enfermedades
gastrointestinales;
Consenso;
Adultos;
Niños;
México

Resumen

Introducción: El uso de los probióticos es común en la práctica clínica. Existe un número significativo de estudios que apoyan la eficacia de los probióticos en algunos trastornos digestivos. Sin embargo, el desconocimiento de la evidencia científica y las diferentes presentaciones y composiciones microbianas de los probióticos disponibles dificultan su prescripción.

Objetivo: Proveer al clínico de una revisión consensuada sobre los probióticos y recomendaciones de su uso en gastroenterología.

Material y métodos: Se seleccionaron los ensayos clínicos controlados, metaanálisis y revisiones sistemáticas publicados hasta 2015, usando los términos MESH: *probiotics, gastrointestinal diseases, humans, adults and children*. Se utilizó la metodología Delphi. Diecisiete gastroenterólogos de adultos y 12 de niños elaboraron enunciados los cuales fueron votados hasta obtener acuerdo > 70%. Para cada enunciado se evaluó el nivel de evidencia basado en el sistema GRADE. **Resultados y conclusiones:** Se generaron 11 enunciados sobre conceptos generales de probióticos y 27 enunciados sobre uso de probióticos en enfermedades gastrointestinales tanto en niños como en adultos. El grupo de consenso recomienda el uso de probióticos en las siguientes condiciones clínicas: prevención de la diarrea asociada a antibióticos, tratamiento de la diarrea aguda infecciosa, prevención de infección por *Clostridium difficile* y enterocolitis necrosante, para disminuir los eventos adversos de la terapia de erradicación del *Helicobacter pylori*, el alivio de los síntomas del síndrome de intestino irritable, en el estreñimiento funcional del adulto, para inducir y mantener la remisión en pacientes con colitis ulcerosa crónica idiopática y pouchitis, y en la encefalopatía hepática oculta y manifiesta.

© 2016 Asociación Mexicana de Gastroenterología. Publicado por Masson Doyma México S.A. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

KEYWORDS

Probiotics;
Gastrointestinal
diseases;
Consensus;
Adults;
Children;
Mexico

The Mexican consensus on probiotics in gastroenterology

Abstract

Introduction: Probiotics are frequently prescribed in clinical practice. Their efficacy in treating gastrointestinal disorders is supported by a significant number of clinical trials. However, the correct prescription of these agents is hampered due to a lack of knowledge of the scientific evidence and to the different presentations and microbial compositions of the probiotics that are currently available.

Aim: To provide the clinician with a consensus review of probiotics and recommendations for their use in gastroenterology.

Materials and methods: Controlled clinical trials, meta-analyses, and systematic reviews published up to 2015 were selected, using the MESH terms: *probiotics, gastrointestinal diseases, humans, adults, AND children*. The Delphi method was employed. Eighteen gastroenterologists treating adult patients and 14 pediatric gastroenterologists formulated statements that were voted on until agreement > 70% was reached. The level of evidence based on the GRADE system was evaluated for each statement.

Results and conclusions: Eleven statements on the general concepts of probiotics and 27 statements on the use of probiotics in gastrointestinal diseases in both adults and children were formulated. The consensus group recommends the use of probiotics under the following clinical conditions: the prevention of diarrhea associated with antibiotics, the treatment of acute infectious diarrhea, the prevention of *Clostridium difficile* infection and necrotizing enterocolitis, the reduction of adverse events from *Helicobacter pylori* eradication therapy, relief from irritable bowel syndrome symptoms, the treatment of functional constipation in the adult, and

the induction and maintenance of remission in patients with ulcerative colitis and pouchitis, and the treatment of covert and overt hepatic encephalopathy.

© 2016 Asociación Mexicana de Gastroenterología. Published by Masson Doyma México S.A. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

Los probióticos, considerados como microorganismos vivos que benefician la salud, son usados con frecuencia en la práctica clínica. Existen evidencias consistentes de que el uso de probióticos puede prevenir o ser útil en el tratamiento de diversas enfermedades, particularmente en trastornos gastrointestinales, tanto en adultos como en niños¹⁻³. La mayoría de los gastroenterólogos en México y a nivel mundial recomienda el uso de probióticos. Sin embargo, en la práctica clínica el médico se enfrenta a una amplia variedad de productos comerciales con diferentes presentaciones (cápsulas, tabletas, sobres, ampollitas, alimentos, suplementos, fórmulas lácteas, etc.) con dosis y composiciones microbianas variables que hacen difícil la elección de un probiótico. Aunque se han publicado diversas guías sobre el uso de probióticos^{1,2,4}, estas son poco conocidas por el especialista en México⁵.

Objetivo

El propósito del Consenso mexicano sobre probióticos de la Asociación Mexicana de Gastroenterología es el de proveer un documento sobre los conocimientos generales de los probióticos y recomendaciones del uso de estos productos en el tratamiento de enfermedades gastrointestinales en niños y en adultos. Estas recomendaciones están basadas en una extensa revisión de la literatura y en la opinión consensuada de especialistas.

Métodos

Se utilizó el proceso Delphi⁶ para el desarrollo del consenso. Los pasos principales de este proceso fueron los siguientes: a) selección del grupo de consenso; b) identificación de áreas de importancia clínica; c) revisión sistemática de la literatura para identificar la evidencia de apoyo a los enunciados; d) elaboración de enunciados; e) rondas de votación anónima por vía electrónica con discusión y análisis de resultados, corrección y modificación de enunciados.

Se elaboraron 2 grupos de enunciados: los relativos a conceptos generales de los probióticos y los enunciados específicos sobre el uso de probióticos en enfermedades gastrointestinales. Estos últimos incluyeron enunciados relativos al uso de probióticos en gastroenterología en pacientes adultos y en edad pediátrica.

Para los enunciados específicos sobre el uso de probióticos en gastroenterología se realizó una búsqueda exhaustiva en las siguientes bases de datos: *The Cochrane Central Register of Controlled Trials* (CENTRAL), MEDLINE (PubMed), EMBASE (Ovid), LILACS, CINAHL, BioMed Central y *World Health Organization International Clinical Trials Registry*

Platform (ICTRP). La estrategia de búsqueda incluyó un filtro validado para la identificación de ensayos clínicos, revisiones sistemáticas y guías de práctica clínica utilizando los siguientes términos MeSH: ("probiotics" [MeSH Terms] OR "probiotics" [All Fields]) AND ("gastrointestinal diseases" [MeSH Terms] OR "gastrointestinal" [All Fields] AND "diseases" [All Fields]) OR "gastrointestinal diseases" [All Fields]) AND (Randomized Controlled Trial [ptyp] OR systematic [sb]) AND ("humans" [MeSH Terms] AND "adult" [MeSH Terms]) AND Clinical Trial [ptyp] OR Controlled Clinical Trial [ptyp] OR Randomized Controlled Trial [ptyp] OR systematic [sb] OR Meta-Analysis [ptyp] OR Practice Guideline [ptyp]". Se incluyeron todas aquellas guías de práctica clínica, revisiones sistemáticas y ensayos clínicos que analizaron la administración de probióticos en comparación con placebo o cualquier otro probiótico, para el tratamiento de enfermedades gastrointestinales en población adulta y pediátrica publicados hasta el año 2015. No fueron elegibles aquellos estudios con diseño abierto, cruzado, cuasiexperimental, observacional, narrativos y reporte de casos. Solamente se evaluaron las publicaciones en idioma español e inglés.

Mediante 2 revisores independientes, se llevó a cabo la evaluación del riesgo de sesgo de los estudios incluidos utilizando los criterios de la Colaboración Cochrane para los ensayos clínicos, AMSTAR para las revisiones sistemáticas y AGREE II para las guías de práctica clínica⁷⁻⁹.

El grupo de trabajo formado por MAV, EM, ATA y SH elaboraron los enunciados generales. Dieciocho gastroenterólogos de adultos y 14 gastroenterólogos de niños participaron en la elaboración de los enunciados específicos en gastroenterología. Cada enunciado fue votado en forma anónima mediante un sistema de votación electrónica por todos los miembros del grupo de consenso de acuerdo a las siguientes opciones: totalmente de acuerdo, parcialmente de acuerdo, incierto, parcialmente en desacuerdo y totalmente en desacuerdo. Cada una de estas votaciones se presentaron ante los miembros del grupo de consenso y se analizaron los resultados después de descartar las respuestas indiferentes mediante prueba de ji cuadrada de tendencia para determinar el grado de acuerdo; las rondas se suspendieron cuando existió más del 70% de acuerdo con una significación estadística ($p < 0.05$). Una de las votaciones fue realizada en una reunión presencial.

Por cada enunciado específico, se evaluó el nivel de evidencia (muy alto, alto, moderado o bajo) basado en el sistema GRADE¹⁰ el cual contempla: A) limitaciones en el diseño y riesgo de sesgo de los estudios, B) inconsistencia de los resultados basada en la heterogeneidad de los estudios; se consideró substancial cuando fue mayor del 30% ($I^2 > 30\%$), C) ausencia de evidencia directa dependiendo de las intervenciones y desenlaces evaluados en los estudios, D) imprecisión en los resultados analizando los intervalos de

confianza de los resultados reportados y E) sesgo de publicación utilizando gráficos de embudo. Para los grados de recomendación se utilizó la palabra «recomendamos» para un grado de recomendación fuerte y «sugerimos» para un grado de recomendación débil.

Posteriormente, utilizando las respuestas del panel Delphi, se generaron las recomendaciones basadas en 4 criterios para determinar su fuerza y dirección: A) balance entre beneficios y riesgos, B) confianza en la magnitud de las estimaciones, C) valores y preferencias de los pacientes y D) uso de recursos y costos².

Resultados

En la [figura 1](#) se presenta un diagrama de flujo con los resultados de la búsqueda en la literatura y el proceso de selección de los estudios. La búsqueda inicial identificó 884 estudios. Se retiraron 364 estudios duplicados y se excluyeron 376 por título y resumen que no cumplieran con los criterios de selección. Treinta y ocho estudios fueron eliminados por tratarse de estudios cruzados, abiertos o cuasiexperimentales, quedando un total de 106 estudios para la revisión final.

El grupo de consenso elaboró 10 enunciados sobre conceptos generales de los probióticos y 27 enunciados sobre el uso de probióticos en enfermedades gastrointestinales. En 8 de estos 27 enunciados se analizó la evidencia tanto en adultos como en niños y se presentan como incisos del enunciado principal.

Enunciados generales sobre probióticos

1. Los probióticos son microorganismos vivos que, cuando se administran en cantidades adecuadas, confieren un beneficio para la salud del huésped.

Acuerdo total: 96.3%; acuerdo parcial: 3.7%.

La definición original de probióticos surgió de una consulta a expertos internacionales convocados por la Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la

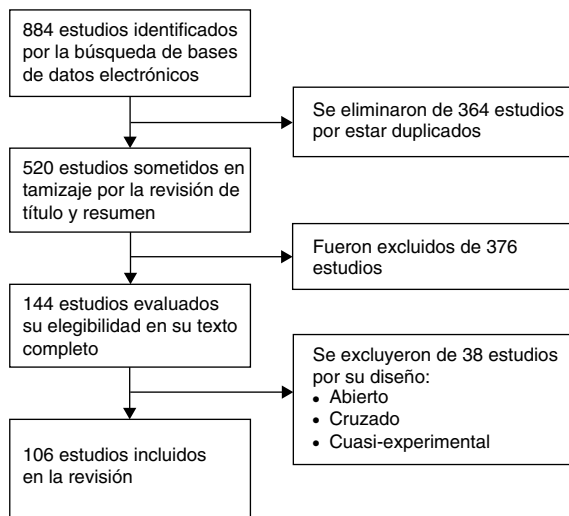


Figura 1 Diagrama de flujo del proceso de selección de los artículos incluidos en la revisión.

Agricultura (FAO por sus siglas en inglés) y la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 2001¹¹. Desde entonces ha sido la definición más utilizada a nivel mundial. Recientemente la Asociación Científica Internacional para Probióticos y Prebióticos (ISAPP por sus siglas en inglés)¹² publicó un documento de consenso para el uso apropiado del término probiótico en el cual se mantiene la definición propuesta de la FAO/OMS con mínimos cambios gramaticales y esta es la que decidió adoptar el grupo mexicano de consenso sobre probióticos.

Esta definición enfatiza 3 características de los probióticos: la viabilidad de los microorganismos, el número o cantidad de los mismos y los efectos beneficiosos demostrados en la salud del hospedero.

2. Los prebióticos son compuestos no digeribles, fermentables que resultan en la estimulación selectiva del crecimiento y actividad de un número de especies/géneros bacterianos de la microbiota que confieren beneficios para la salud del huésped.

Acuerdo total: 96.3%; acuerdo parcial: 3.7%.

La definición de prebióticos ha cambiado a través del tiempo. Gibson y Roberfroid¹³ inicialmente propusieron el concepto de «ingrediente alimentario no digerible que beneficia al huésped al estimular selectivamente el crecimiento y/o actividad de uno o un limitado número de especies bacterianas en el colon, y que por lo tanto mejora la salud». En 2004 los autores revisan esta definición y proponen que los prebióticos son «ingredientes que al ser fermentados selectivamente dan lugar a cambios específicos en la composición y/o actividad de la microbiota intestinal confiriendo beneficios tanto para la salud como para el bienestar del individuo». Recientemente la Organización Mundial de Gastroenterología (WGO por sus siglas en inglés)¹ ha definido los prebióticos como «sustancias de la dieta (fundamentalmente polisacáridos no amiláceos y oligosacáridos no digeribles por enzimas humanas) que nutren a grupos seleccionados de microorganismos que habitan en el intestino, favoreciendo el crecimiento de bacterias beneficiosas sobre las nocivas». Un prebiótico debe tener 3 características: 1) Ser no digerible, resistente al ácido gástrico y enzimas proteolíticas y no ser absorbido en el tubo digestivo proximal; 2) Ser fermentado por la microbiota intestinal y promotor del crecimiento de bacterias beneficiosas y 3) Ser capaz de producir efectos benéficos para la salud¹⁴. Los prebióticos más estudiados y con mayor evidencia científica son la inulina, los fructooligosacáridos, los galactooligosacáridos, la lactulosa y los oligosacáridos de la leche materna¹⁴.

Los prebióticos estimulan el incremento del número de bifidobacterias en el colon, aumento de la absorción de calcio y del peso de la materia fecal, reducción del tránsito gastrointestinal y posiblemente, de niveles de lípidos en sangre¹⁵.

3. Los simbióticos son productos que contienen probióticos y prebióticos.

Acuerdo total: 96.3%; acuerdo parcial: 3.7%.

El simbiótico al tener en forma combinada probiótico y prebiótico puede actuar modulando la microbiota intestinal¹⁶. Tiene como objetivo que al llegar al intestino los probióticos lo hagan acompañados de aquellas sustancias prebióticas, que ayuden a su crecimiento y colonización. Un ejemplo de simbiótico es la leche materna, ya que contiene tanto bacterias lácticas (lactobacilos y bifidobacterias)

como fructooligosacáridos y nucleótidos los cuales son nutrientes que favorecen su desarrollo.

4. *La cepa de un probiótico se identifica con el género, especie y la designación alfanumérica. Por ejemplo, Lactobacillus casei (L. casei) DN-114-001.*

Acuerdo total: 100%.

Existe un acuerdo en que los probióticos deben denominarse de acuerdo al Código Internacional de Nomenclatura y la clasificación de los organismos procariontes¹⁷. La identificación de un probiótico debe incluir:

1. *Género*: se refiere a un grupo de especies de microorganismos con cualidades similares como características físicas, productos o requerimientos metabólicos
2. *Especie*: es un grupo de cepas que comparten numerosas propiedades estables
3. *Cepa*: es una población de microorganismos que descenden de una única célula o de un aislamiento en cultivo puro

La importancia de conocer la nomenclatura de una cepa probiótica radica en que los beneficios para la salud de los probióticos son específicos para cada especie.

5. *Los productos farmacéuticos, alimentos, suplementos, fórmulas infantiles o consorcios bacterianos que definen el contenido microbiano de cepas específicas pueden ser considerados como probióticos. Los alimentos fermentados que no definen el contenido microbiano y el consorcio bacteriano del trasplante de microbiota fecal no son considerados como probióticos.*

Acuerdo total: 96.3%; incierto: 3.7%.

La ISAPP¹² en el consenso publicado sobre el uso del término probiótico hace las siguientes consideraciones:

Establece que si un alimento cuenta con un nivel de 1×10^9 unidades formadoras de colonias (UFC) por porción de bacterias reconocidas como probióticos, se puede considerar como que «contiene probióticos». En cambio, establece que alimentos y suplementos alimenticios que contienen microbios potencialmente benéficos, que no cubren este requisito, deben considerarse como alimentos que «contienen cultivos de bacterias vivas y activas», pero no deben llamarse probióticos.

El yogur es un producto lácteo fermentado que contiene la suma de *Streptococcus thermophilus* (*S. thermophilus*) y *Lactobacillus delbrueckii* (*L. delbrueckii*) subespecie *bulgaricus*. Existe evidencia suficiente del efecto benéfico del yogur para la salud del huésped. Por lo tanto, los yogures son probióticos¹⁸.

El consorcio bacteriano del trasplante de microbiota fecal no debe ser considerado como probiótico, ya que incluye un número desconocido de bacterias no clasificadas, hongos, parásitos y virus. Asimismo, no se conocen cuáles son los microorganismos responsables del beneficio terapéutico y los efectos a largo plazo de los mismos se desconocen¹².

6. *Los mecanismos de acción de los probióticos son múltiples y se han descrito con relación al género, especie y cepa. Los mecanismos de acción generales y comunes en los probióticos son: aumentar la resistencia a la colonización, normalizar la microbiota intestinal alterada, promover la exclusión competitiva de patógenos, aumentar*

la producción de ácidos grasos de cadena corta, regular el tránsito intestinal e incrementar el recambio de los enterocitos.

Acuerdo total: 92.59%; acuerdo parcial: 7.41%.

Las investigaciones sobre los probióticos sugieren que proporcionan una amplia gama de posibles beneficios a la salud. Sin embargo, los efectos descritos solo se pueden atribuir a la cepa o las cepas estudiadas, y no a la especie o a todo el grupo de bacterias.

En general todos los probióticos afectan al ecosistema intestinal estimulando los mecanismos inmunitarios y no inmunitarios de la mucosa a través de antagonismo y competencia con patógenos potenciales¹².

La relación que se mantiene entre intestino, microbiota e inmunidad es muy compleja, y los efectos de los probióticos dentro de este sistema pueden depender de la cepa del probiótico o de la susceptibilidad del mismo individuo¹².

7. *Los efectos benéficos para la salud del huésped de los probióticos deben haberse demostrado en humanos en ensayos clínicos controlados.*

Acuerdo total: 96.3%; acuerdo parcial: 3.7%.

El ensayo clínico controlado (ECC) es el estándar de oro entre los diferentes tipos de estudios de investigación para generar la mejor evidencia científica relativa a una intervención médica por un fármaco, alimento o producto biológico¹⁹. Los efectos de cualquiera de estos deben ser ensayados en individuos de la misma especie. Por ello, la eficacia de los probióticos en la salud humana debe investigarse mediante ECC en humanos. Cualquier efecto de los probióticos demostrado en animales no puede extrapolarse al ser humano.

8. *Los efectos benéficos demostrados de los probióticos son solo aplicables a la cepa y a la condición clínica específicas evaluadas en los ECC y revisiones sistemáticas y no puede extrapolarse a otras cepas de la misma especie o a diferentes situaciones clínicas.*

Acuerdo total: 100%.

Este enunciado enfatiza que las cepas bacterianas de una misma especie de probióticos pueden tener acciones, propiedades, características y efectos terapéuticos significativamente diferentes. Estas cualidades se engloban en el concepto de especificidad de cepa. Asimismo, los desenlaces terapéuticos con el uso de una cepa probiótica son específicos para la entidad clínica en la cual se ha ensayado dicho probiótico. Así por ejemplo: el *Lactobacillus plantarum* (*L. plantarum*) cepa 299v^{20,21} ha mostrado que mejora los síntomas del síndrome de intestino irritable (SII), mientras que *L. plantarum* MF1298 empeora los síntomas en pacientes con SII²². De la misma manera, *Lactobacillus rhamnosus* (*L. rhamnosus*) GG (LGG) es efectivo para prevenir la diarrea asociada a antibióticos (DAA)²³ pero no lo es para la prevención de infección urinaria²⁴. El desconocimiento del concepto de especificidad de cepa por el médico o consumidor de probióticos puede ocasionar una interpretación o extrapolación erróneas de la investigación científica y resultar en una mala indicación o ineficacia de un probiótico.

9. *Los efectos benéficos de una cepa probiótica observados en un grupo de población específico (por ejemplo, población pediátrica) no pueden extrapolarse a otros grupos poblacionales (población adulta) o condiciones fisiológicas (embarazo).*

Acuerdo total: 100%.

Los efectos sobre la salud deben documentarse considerando la cepa específica que se administra en un producto. Las diferentes cepas probióticas que se han usado deben contar con evidencias de efectos clínicos en por lo menos un ensayo clínico bien diseñado y con poder estadístico suficiente, que avale que la administración oral de una cepa probiótica específica es eficaz y benéfica para la salud o como tratamiento de alguna enfermedad. Por ello, no se pueden extrapolar los resultados de efectos benéficos de población adulta a pediátrica o viceversa o a mujeres embarazadas²⁵.

10. En general, los probióticos son seguros y no representan riesgos para la salud.

Acuerdo total: 88.89%; acuerdo parcial: 11.11%.

Los probióticos que se han ensayado en ECC han sido bien tolerados en humanos y solo se han reportado algunos efectos adversos menores como: cólico abdominal y flatulencia, entre otros. Los microorganismos que no se han ensayado en ECC no deben recibir el apelativo de probiótico y no hay evidencia sobre su seguridad.

En la literatura existen reportes de bacteriemia y fungemia asociadas al uso de probióticos en neonatos y en pacientes con inmunodeficiencias. Asimismo la presencia de un catéter central se considera un factor de riesgo para la translocación del probiótico a la sangre. Sin embargo los reportes son escasos²⁶.

Enunciados específicos en enfermedades digestivas

Diarrea asociada a antibióticos

La DAA se define como la aparición de diarrea inexplicable asociada temporalmente al uso de antibióticos. Puede ocurrir tempranamente a los 2-7 días del inicio del antibiótico o tardíamente, de 2-8 semanas después. Es una entidad frecuente en el paciente ambulatorio y hospitalizado con una prevalencia estimada del 5-30% en población pediátrica²⁷ y del 5-70% en adultos²⁸. El espectro clínico de la DAA puede variar de una diarrea leve a una colitis grave.

En adultos

11. La administración de cepas específicas de probióticos reduce significativamente el riesgo de DAA.

Acuerdo total: 100%.

En la revisión sistemática y metaanálisis de Hempel et al.²⁹ se incluyeron 52 de 82 ECC, con 11,811 pacientes. Los probióticos primariamente usados fueron *Lactobacillus* solos o combinados con otros géneros como *Bifidobacterias*, *Saccharomyces boulardii* (*S. boulardii*) CNCM I-745 (*cerevisiae*) o *Saccharomyces Hansen CBS 5926* como probiótico único y cepas de *Streptococcus*, *Enterococcus* y/o *Bacillus*. El riesgo relativo acumulado de los ECC en los cuales se precisó el número de pacientes mostró una asociación estadísticamente significativa de la administración de probióticos con la reducción de la DAA (RR = 0.58; IC 95%: 0.50-0.68; p = 0.001; I² = 54%) con un número necesario a tratar (NNT) = 13. Cuarenta y tres EEC reportaron la definición y desenlaces de la diarrea con resultados a favor del uso de probióticos (RR = 0.56; IC 95%: 0.47-0.68; p = 0.001; I² = 57%) y un NNT = 10. La metarregresión de los ECC del efecto de

probióticos entre niños hasta 17 años, adultos hasta 65 años y adultos mayores de 65 años no mostraron diferencias significativas.

En el metaanálisis de Videlock y Cremonini²³, se evaluaron 34 ECC con 2,921 participantes, del uso de probióticos en DAA, 24 en adultos y 10 en población pediátrica. Los resultados acumulados de los estudios en niños y en adultos mostraron un efecto a favor del uso de probióticos (RR = 0.53; IC 95%: 0.43-0.66; p = 0.0001; I² = 44%) y un NNT = 8. Los lactobacilos fueron las especies probióticas más usadas en 24 estudios, 8 de los cuales evaluaron el efecto de *Lactobacillus GG*. *S. boulardii* fue evaluado en 7 estudios y en 10 estudios se usaron bifidobacterias en combinación. Este metaanálisis en particular muestra el efecto preventivo del probiótico añadido como suplemento en la incidencia de DAA, siendo relativamente consistente en las diferentes especies y cepas probióticas utilizadas en diversos regímenes de antibióticos.

El metaanálisis de Sazawal et al.³⁰ incluyó 34 ECC que evaluaron la eficacia de los probióticos en diarrea aguda, 19 de estos en DAA, de los cuales 13 fueron en adultos. Los resultados mostraron una reducción significativa de la DAA con el uso de probióticos en un 52% (RR = 0.48; IC 95%: 0.35-0.65; I² = 53%).

Las guías de la WGO del 2011¹ otorgan un nivel de evidencia 1b a distintas cepas probióticas para la prevención de DAA que incluyen *Enterococcus faecium* LAB SF 68, *S. boulardii* cepa de *cerevisiae* (CNCM I-745), LGG, *L. casei* DN 114-001 en fermento lácteo, *Bacillus clausii* O/C, N/R, T y SIN y *Lactobacillus acidophilus* (*L. acidophilus*) CL 1285 + *L. casei* LBC 80R.

Recomendación

De acuerdo al nivel de evidencia alto a moderado observado y tomando en cuenta los beneficios y riesgos, recomendamos el uso de probióticos en la prevención de la DAA en población adulta.

En niños

11a. En niños, los probióticos son eficaces y seguros para la prevención de la DAA.

Acuerdo total: 100%.

El metaanálisis de Szajewska et al.³¹ evaluó 6 estudios controlados aleatorizados en 766 niños. Los autores concluyeron que el tratamiento con probióticos comparado con placebo redujo el riesgo de DAA del 28.5% al 11.9% (RR = 0.44; IC 95%: 0.25-0.77; p = 0.004; I² = 69.9%). El análisis de un subgrupo mostró que la reducción del riesgo de DAA estuvo asociado al uso de *S. boulardii* y LGG.

Johnston et al.³², en un metaanálisis de 15 estudios controlados aleatorizados que incluyeron 2,874 niños, mostraron que la incidencia de DAA en el grupo de niños tratado con probióticos fue del 9% comparado con el 18% en el grupo control (RR = 0.52; IC 95%: 0.38-0.72; I² = 56%). Estos estudios incluyeron tratamiento con *Bacillus* spp., *Bifidobacterium* spp., *Lactobacilli* spp., *Lactococcus* spp., *Leuconostoc cremoris*, *Saccharomyces* spp., *Streptococcus* spp., ya sea solos o en combinación.

En el metaanálisis de Vidlock y Cremonini²³ los 10 ECC evaluados en edad pediátrica mostraron una menor incidencia de DAA en el grupo tratado con probióticos con un RR=0.48 (IC 95%: 0.35-0.65; $p < 0.000$; $I^2 = 36\%$), similar al observado en los estudios en adultos. Los probióticos utilizados fueron LGG, *L. acidophilus*, *L. casei*, *S. boulardii*, *Lactobacillus reuteri* (*L. reuteri*), *Bifidobacterium lactis* (*B. lactis*), *S. thermophilus* entre otros, solos o en combinación.

Recomendación

De acuerdo al nivel de evidencia moderado observado y tomando en cuenta los beneficios y riesgos, recomendamos el uso de probióticos en la prevención de la DAA en población infantil.

en combinación con 2 o más cepas. Solo 2 estudios evaluaron el efecto en diarrea aguda infecciosa en adultos, uno en diarrea por *Escherichia coli* (*E. coli*) en 48 adultos tratados con *L. acidophilus* combinado con *L. bulgaricus* en gránulos, con una reducción cercana al 30% sin significación estadística con $p = 0.275$; y un segundo estudio en la comunidad en 502 adultos tratados con *L. casei* en yogur, del cual no se tienen datos. Los autores estimaron en este metaanálisis que el NNT fue de 4.

Recomendación

De acuerdo al nivel de evidencia moderado observado y tomando en cuenta los beneficios y riesgos, sugerimos el uso de probióticos en el tratamiento de la diarrea aguda infecciosa en población adulta.

Diarrea aguda infecciosa

La diarrea es definida por la OMS como la presencia de 3 o más evacuaciones sueltas o líquidas e incremento en el número de evacuaciones en un período de 24 h. Se considera diarrea aguda si la duración es menor de 14 días.

La diarrea aguda continúa siendo un problema de salud pública mundial especialmente en los países en desarrollo. La etiología más común es la infecciosa por diferentes microorganismos. La mayoría de los episodios son autolimitados y no requieren de la investigación del agente causal. La complicación más frecuente es la deshidratación y el manejo inicial está orientado a mejorar y mantener la hidratación. Sin embargo la rehidratación oral no reduce el volumen de las evacuaciones y no acorta la duración de los episodios de diarrea³³. Por ello diversas modalidades de tratamiento se han empleado asociadas a la rehidratación oral o intravenosa y una de ellas incluye a los probióticos^{34,35}.

En adultos

12. *Los probióticos reducen la duración y el número de evacuaciones en la diarrea aguda infecciosa.*

Acuerdo total: 93.75%; acuerdo parcial: 6.25%.

En la revisión sistemática de Cochrane de Allen et al.³⁶ sobre probióticos en diarrea aguda infecciosa se evaluaron 63 estudios, 56 en niños y 7 en adultos con un total de 8,014 participantes. El efecto de los probióticos en adultos con diarrea infecciosa no pudo ser evaluado por los autores debido a la heterogeneidad en la definición de desenlaces y en la duración de la diarrea. Los resultados globales y en el paciente pediátrico se comentan más adelante.

En el metaanálisis de Sazawal et al.³⁰ se evaluaron 21 estudios hechos en pacientes adultos para medir el efecto de los probióticos en la prevención de diarrea aguda. Los autores concluyeron que los probióticos reducen el riesgo de diarrea aguda en esta población en un 26% (RR=0.74; IC 95%: 0.59-0.93; $p = 0.011$; $I^2 = 42\%$). Este resultado incluye los estudios en diarrea aguda infecciosa, del viajero y DAA. No se observó diferencia significativa entre las cepas utilizadas que incluyeron *S. boulardii*, *Lactobacillus GG*, *L. acidophilus*, *Lactobacillus bulgaricus* (*L. bulgaricus*) solas o

En niños

12a. *S. boulardii* así como *Lactobacillus GG*, *L. casei*, *L. acidophilus*, *L. bulgaricus*, *Bifidobacterium longum* (*B. longum*), solos o en combinación reducen la duración de la diarrea aguda aproximadamente un día y disminuyen la frecuencia de las evacuaciones al segundo día de su consumo.

Acuerdo total: 83.33%; acuerdo parcial: 8.33%; desacuerdo total: 8.33%.

El metaanálisis de Szajewska et al.³⁷ incluyó 5 ECC en 619 niños sanos entre 2 meses y 12 años los cuales recibieron *S. boulardii* en dosis de 250-750 mg diarios durante 5-6 días. Los resultados mostraron una reducción de la diarrea de 1.1 días en 4 estudios (diferencia media estándar [DME] = -1.1; IC 95%: -1.3 a -0.83; $p = 0.000$; $I^2 = 0\%$) y en otro se reportó una disminución en el riesgo de la duración de diarrea por más de 7 días. En los estudios no se precisó si se incluyeron pacientes hospitalizados, ambulatorios o ambos.

En la revisión sistemática Cochrane de Allen et al.³⁶ se incluyeron 63 estudios de los cuales 56 correspondieron a 6,489 pacientes pediátricos. Cuarenta y seis estudios evaluaron solo un organismo y 17 evaluaron combinaciones de 2 a 8 organismos. El *L. casei GG* fue el más evaluado (13 estudios) seguido del *S. boulardii* (10 estudios). Se reporta una amplia variación en dosis y duración de los tratamientos. Quince estudios utilizaron dosis altas de organismos ($\geq 10^9$ UFC/día) y 26 estudios usaron dosis bajas ($\leq 10^{10}$ UFC/día). Los resultados mostraron que los probióticos redujeron el promedio de la duración de la diarrea a 24.76 h (IC 95%: -33.61 a -15.91; $p < 0.000$; $I^2 = 97\%$), así como la frecuencia de evacuaciones al día 2 (DME: -0.80; IC 95%: -1.14 a -0.45; $p < 0.000$; $I^2 = 71\%$).

L. casei GG y *S. boulardii* en forma aislada así como la combinación de *L. delbrueckii*, *L. acidophilus*, *S. thermophilus*, *Bacillus bifidum* y *S. boulardii* o la combinación de *L. acidophilus*, *L. rhamnosus*, *B. longum* y *S. boulardii* fueron los probióticos que redujeron significativamente la duración de la diarrea.

En la revisión sistemática de Applegate et al.³⁸ se evaluaron 8 ECC en los cuales se utilizaron diversas combinaciones de probióticos: a) *L. bulgaricus* con *S. thermophilus*; b) *L. acidophilus*, *L. bulgaricus*, *S. thermophilus* y *Bifidobacterium bifidum* (*B. bifidum*); c) *L. acidophilus* y

Bifidobacterium infantis (*B. infantis*); *d) Lactobacillus GG*, *L. acidophilus*, *L. casei*, *L. plantarum* y *B. infantis*. Las cepas de *Lactobacillus GG*, *S. boulardii*, *L. acidophilus*, *Bacillus clausii* y *Enterococcus faecium* se usaron en forma individual. Los resultados mostraron que algunas de las combinaciones de probióticos y *Lactobacillus GG* mostraron una reducción en la duración promedio de la diarrea en un 14% (IC 95%: -24.2 a -3.8%; $p=0.73$; $I^2=0\%$) y la frecuencia de evacuaciones al día 2 de tratamiento en un 13.1% (IC 95%: -25.3 a -0.8%; $p=0.73$; $I^2=0\%$).

En 2014 se publicó una revisión por la Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición (ESPGHAN por sus siglas en inglés)³⁹ sobre el uso de probióticos en gastroenteritis aguda, en la que se establece que los probióticos logran reducir la duración de la diarrea en aproximadamente un día. La eficacia y seguridad de los probióticos depende de la cepa y de la dosis a la que se administren. Los probióticos con mayor nivel de evidencia y mayor grado de recomendación son *Lactobacillus GG* y *S. boulardii*. Con menor grado de recomendación por evidencia escasa son *L. reuteri DSM 17938* y *L. acidophilus LB*. El resto de los probióticos no pueden ser recomendados.

Recomendación

De acuerdo al nivel de evidencia moderado a bajo observado y tomando en cuenta los beneficios y riesgos, sugerimos el uso de probióticos en el tratamiento de la diarrea aguda infecciosa en población infantil.

12b. La administración preventiva de *Lactobacillus GG*, *S. boulardii*, *L. acidophilus*, *L. bulgaricus* y *Bifidobacterium solos* o combinados a niños hospitalizados disminuye la incidencia de diarrea aguda hospitalaria de diversa etiología incluyendo rotavirus.

Acuerdo total: 91.67%; incierto: 8.33%.

En el metaanálisis de Sazawal et al.³⁰ se incluyeron 34 ensayos clínicos aleatorizados, 12 de ellos realizados en niños hospitalizados. Los resultados mostraron que la administración de *S. boulardii*, *LGG*, *L. acidophilus*, *L. bulgaricus* y *Bifidobacterium* solos o combinados disminuye la incidencia de diarrea aguda de diversa etiología en comparación con el grupo control (RR = 0.43; IC 95%: 0.29-0.65; $p < 0.001$; $I^2 = 65\%$).

Wanke⁴⁰ evaluó 6 ECC en 1,343 niños hospitalizados. El autor demostró que la administración de *LGG* disminuye la incidencia de diarrea hospitalaria aguda incluyendo la de etiología por rotavirus al compararse con el grupo control (RR = 0.37; IC 95%: 0.23-0.59; $p < 0.000$; $I^2 = 21\%$).

Recomendación

De acuerdo al nivel de evidencia alto a moderado observado y tomando en cuenta los beneficios y riesgos, recomendamos el uso de probióticos en la prevención de la diarrea aguda en niños hospitalizados.

Diarrea del viajero

La diarrea aguda es un problema de salud entre los viajeros. La incidencia estimada es del 10-40% dependiendo del destino del viaje⁴¹. El uso de probióticos en la prevención de la diarrea del viajero es aún controversial.

En adultos

13. La evidencia es insuficiente para recomendar el uso de probióticos en la prevención de la diarrea del viajero.

Acuerdo total: 100%.

Un revisión sistemática⁴² que evaluó 12 estudios aleatorizados, controlados y cegados mostró que en 6 de estos los probióticos previnieron la diarrea del viajero, uno indicó una tendencia a favor del uso de probióticos y 5 estudios no mostraron diferencia significativa entre el grupo tratado con probióticos y los controles. Cuando se analizaron los 12 estudios en conjunto, se observó un efecto benéfico a favor del uso de probióticos (RR = 0.85; IC 95%: 0.79-0.91; $p < 0.001$). *S. boulardii* y combinaciones como la mezcla de *L. acidophilus* y *B. bifidum* fueron las cepas de probióticos con eficacia para la prevención de la diarrea del viajero. Los resultados contradictorios de los ensayos clínicos pueden deberse a diferencias en la población y destinos estudiados, tipo de probiótico, dosis y duración del tratamiento. Se requiere de una mayor investigación con control de estas variables para conocer el papel de los probióticos en la prevención de la diarrea del viajero.

Recomendación

De acuerdo al nivel de evidencia moderado observado y tomando en cuenta los beneficios y riesgos, sugerimos que los probióticos no son útiles en la prevención de la diarrea del viajero en población adulta.

En niños

13a. La evidencia para el empleo de probióticos en el tratamiento de diarrea persistente y diarrea del viajero en niños es limitada.

Acuerdo total: 100%.

La revisión sistemática de Bernaola Aponte et al.⁴³ que incluyeron 4 ensayos clínicos con un total 464 pacientes, mostró que los datos no son suficientes para llegar a una conclusión sobre el uso de probióticos en diarrea persistente. En las revisiones sistemáticas actuales no se mencionan estudios que puedan apoyar el uso de probióticos en diarrea del viajero en niños^{36,38,39}.

Recomendación

De acuerdo al nivel de evidencia muy bajo observado y tomando en cuenta los beneficios y riesgos, recomendamos que los probióticos no son útiles en la prevención de la diarrea del viajero ni en el tratamiento de la diarrea persistente en población infantil.

Infección por *Clostridium difficile*

La infección por *Clostridium difficile* (ICD) ha sido reconocida como la causa más común de diarrea asociada a los cuidados de la salud. La incidencia de ICD se ha incrementado significativamente a partir del año 2000 y con mayor morbimortalidad. La edad avanzada, la hospitalización, el uso de antibióticos, la inmunosupresión, la cirugía gastrointestinal y el uso de inhibidores de bomba de protones son los principales factores de riesgo para el desarrollo de ICD⁴⁴. Los probióticos han sido evaluados para el tratamiento y la prevención de la ICD.

En adultos

14. No hay evidencia de que los probióticos sean útiles en el tratamiento de la ICD

Acuerdo total: 81.25%; acuerdo parcial: 18.75%.

Una revisión sistemática reciente⁴⁵ incluyó 4 estudios que examinaron el uso de probióticos combinados con antibióticos, 3 con *S. boulardii* y uno con *L. plantarum*, para el tratamiento de un episodio inicial o recurrencia de ICD en adultos. Los estudios incluyeron muestras pequeñas y con algunos problemas metodológicos. Solo uno de los trabajos con *S. boulardii* mostró diferencia significativa a favor de este probiótico, el cual disminuyó la duración de la diarrea (RR = 1.33; IC 95%: 1.02-1.74) y la recidiva de la misma tras suspender el tratamiento (RR = 0.59; IC 95%: 0.35-0.98).

Los otros 3 estudios no demostraron superioridad de la combinación de probióticos con antibiótico versus antibiótico solo en términos de duración o intensidad de diarrea, recurrencia, curación por análisis de toxina fecal, o eventos adversos.

Recomendación

De acuerdo al nivel de evidencia moderado a bajo observado y tomando en cuenta los beneficios y riesgos, sugerimos que los probióticos no son efectivos en el tratamiento de la ICD en población adulta.

15. Algunas cepas probióticas son útiles en la prevención de la recurrencia de ICD.

Acuerdo total: 87.50%; acuerdo parcial: 12.50%.

Se han publicado varias revisiones sistemáticas y metaanálisis en los últimos años que evaluaron el papel de los probióticos en la prevención primaria^{23,32,45-47} y secundaria de ICD^{45,48,49}. La primera incluyó 11 estudios en adultos que recibieron probiótico o placebo y cuyo desenlace primario fue prevención primaria de ICD. Los resultados mostraron que *S. boulardii* (4 estudios) y la combinación de *L. acidophilus*, *L. casei* y *L. rhamnosus* (3 estudios) tuvo un efecto a favor de los probióticos (RR = 0.39; IC 95%: 0.19-0.179; $p < 0.05$; $I^2 = 44\%$). Un subanálisis mostró que la combinación de lactobacilos se asoció con un riesgo de infección significativamente menor que con placebo, y que *S. boulardii* también tuvo un efecto protector, aunque no significativo⁴⁷. El metaanálisis de Johnston et al.³², a diferencia del de Johnson et al.⁴⁷, incluyó también población pediátrica y algunos trabajos publicados en resumen, y encontraron reducciones significativas del riesgo de ICD tanto con

S. boulardii como con la combinación de *L. acidophilus*, *L. casei* y *L. rhamnosus*, pero no con LGG.

Tres revisiones sistemáticas y metaanálisis han evaluado el uso de probióticos en ICD recurrente^{45,48,49}. Pillai y Nelson⁴⁵ demostraron que la administración de *S. boulardii* se asoció a menor recurrencia de ICD (RR = 0.59; IC 95%: 0.35-0.98). O'Horo et al.⁴⁹ incluyeron 8 ensayos clínicos, 4 con *S. boulardii*, 3 con *Lactobacillus* spp., y uno con cepa no toxigénica de *Clostridium difficile* (*C. difficile*). La mejor evidencia se obtuvo con *S. boulardii*, que mostró beneficio en 2 de 4 estudios, aunque en uno de ellos no se controló para uso de antibióticos previos, y el segundo observó beneficio solo cuando se asoció a uso de vancomicina. La evidencia con *Lactobacillus* spp. y *C. difficile* no toxigénica proviene de series y reportes de casos respectivamente. En la revisión y metaanálisis publicada por Evans y Johnson⁴⁸, se incluyeron 4 estudios controlados aleatorizados: el primero de ellos mostró que la combinación de antibióticos y *S. boulardii* fue más efectiva para prevenir un segundo episodio de ICD al comparar con solamente el uso de antibióticos (RR = 0.43; IC 95%: 0.20-0.97), el segundo estudio controló tipo y dosis de antibiótico, y no mostró beneficio al agregar *S. boulardii*, aunque un subanálisis reportó beneficio al combinarse con dosis altas de vancomicina. El cuarto trabajo sorteó *L. plantarum* 299v por 38 días o placebo al tratamiento con metronidazol por *C. difficile* recurrente, y el grado de recurrencia fue menor con el probiótico (36 vs. 67%), aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa.

Recomendación

De acuerdo al nivel de evidencia moderado observado y tomando en cuenta los beneficios y riesgos, sugerimos el uso de probióticos en la prevención de la recurrencia de la ICD en población adulta.

En niños

15a. El empleo preventivo de probióticos disminuye la incidencia de diarrea asociada a *C. difficile* por antibióticos.

Acuerdo total: 100%.

El metaanálisis de Johnston et al.⁵⁰ incluyó 20 ensayos clínicos realizados en 3,810 pacientes tratados con antibióticos, de los cuales 636 eran niños. Se administró *L. acidophilus*, *L. casei*, *L. rhamnosus*, *S. boulardii* y otros probióticos solos y combinados, se investigó la ocurrencia de diarrea asociada a ICD, demostrando que la incidencia de esta complicación fue menor en el grupo tratado con probióticos (RR = 0.4; IC 95%: 0.17-0.96) con relación al grupo control.

En la revisión de Goldenberg et al.⁴⁶ se incluyeron 4,213 pacientes niños y adultos tratados con antibióticos, se administró *L. acidophilus*, *L. casei*, *L. rhamnosus* solos o combinados. Se investigó la presencia de diarrea asociada a infección por *C. difficile*, demostrando que la incidencia de diarrea asociada a *C. difficile* fue menor en el grupo tratado con probióticos (RR = 0.36; IC 95%: 0.26-0.51; $I^2 = 0\%$). El análisis de subgrupos demostró que la eficacia de prevención se mantuvo al comparar niños y adultos.

Recomendación

De acuerdo al nivel de evidencia moderado observado y tomando en cuenta los beneficios y riesgos, sugerimos el uso de probióticos en la prevención de la recurrencia de la ICD en población infantil.

Infección por *Helicobacter pylori*

Se ha estimado que la infección por *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) afecta aproximadamente a la mitad de la población mundial⁵¹. Diversas condiciones se han asociado a la infección por *H. pylori* e incluyen úlcera péptica, MALToma y carcinoma gástrico⁵². Por ello, la erradicación de *H. pylori* es necesaria en estas condiciones y requiere del uso de antibióticos con esquemas triple, secuencial o cuádruple. Sin embargo, debido a la resistencia a los antibióticos, la falta de apego y los eventos adversos asociados al tratamiento, las fallas en los esquemas de erradicación pueden ser frecuentes. Por ello, se ha propuesto el uso de probióticos como terapia suplementaria al uso de antibióticos para mejorar las tasas de erradicación de la infección y disminuir los efectos colaterales del tratamiento.

En adultos

16. Existe evidencia limitada de que la terapia suplementaria con cepas probióticas específicas pueden incrementar las tasas de erradicación de *H. pylori*.

Acuerdo total: 93.75%; acuerdo parcial: 6.25%.

Se analizaron 6 metaanálisis que evaluaron el efecto de los probióticos combinados con antibióticos en la tasa de erradicación de la infección por *H. pylori*. Los resultados mostraron aumento en las tasas de erradicación en el análisis con intención de tratar (RR = 1.122; IC 95%: 1.086-1.159 a RR = 2.066; IC 95%: 1.3-3) Sin embargo, estos resultados se aplican a cepas específicas de lactobacilos⁵³⁻⁵⁶, de *S. boulardii*⁵⁷ y bifidobacterias⁵³. La mayoría de los estudios que se incluyeron en los metaanálisis son asiáticos, italianos y del medio oriente, pocos del resto de Europa y solo un argentino y un brasileño. No hay estudios publicados en población mexicana. Dang et al.⁵³ hacen una consideración interesante al señalar que sus resultados sugieren que el suplemento con probióticos es solamente útil cuando la terapia con antibióticos es menos efectiva (rangos de erradicación < 80%).

Recomendación

De acuerdo al nivel de evidencia moderado observado y tomando en cuenta los beneficios y riesgos, sugerimos el uso de probióticos concomitantemente con el tratamiento de erradicación del *H. pylori* en población adulta.

17. Los probióticos son útiles en la prevención y reducción de los eventos adversos gastrointestinales asociados a la terapia de erradicación del *H. pylori* y mejoran el apego al tratamiento.

Acuerdo total: 87.50%; acuerdo parcial: 6.25%; incierto: 6.25%.

Una de las principales desventajas de la terapia de erradicación para el *H. pylori* es la presencia de efectos adversos (diarrea, náuseas, vómito, dolor en epigastrio y disgeusia), que pueden presentarse en un 5-30%⁵⁷, y que pueden contribuir a un mal apego al tratamiento y por lo tanto a menores rangos de erradicación.

Se identificaron 6 metaanálisis que analizaron, además de la erradicación, el efecto de los probióticos en la prevención y reducción de los efectos adversos. Aparentemente, algunos tienen conclusiones opuestas; Zheng et al.⁵⁵ y Zou et al.⁵⁶ reportan que no encuentran reducciones significativas de los efectos colaterales en general. Sin embargo, la reducción de los eventos colaterales es del 30.84% (IC 95%: 24.82-36.86%) y del 42.24% (IC 95%: 35.89-48.59%) con placebo y probióticos, respectivamente (RM: 0.49; IC 95%: 0.24-1.02; p=0.06; I²=62%). El grupo tratado con lactobacilos tuvo menos diarrea, meteorismo y alteraciones del gusto. Zhu et al.⁵⁸ y Szajewska et al.⁵⁷ también encontraron que la diarrea es el efecto adverso que menos se presenta con el uso de probióticos (RM: 0.21; IC 95%: 0.06-0.74; p=0.000; I²=91%)⁶. Por otro lado, Wang et al.⁵⁴ reportaron que la incidencia de efectos colaterales fue significativamente menor en el grupo tratado con probióticos (RM: 0.30; IC 95%: 0.12-0.79; p=0.000; I²=72%). Dang et al.⁵³ incluyeron en su metaanálisis 20 estudios que evaluaron los efectos adversos del tratamiento de erradicación. Sus resultados mostraron que los probióticos tienen tendencia a reducir la incidencia general de efectos colaterales (RR = 0.735; IC 95%: 0.598-0.902). No se encontraron metaanálisis o revisiones sistemáticas que proporcionen evidencia para sustentar que los probióticos mejoran el apego al tratamiento de erradicación.

Recomendación

De acuerdo al nivel de evidencia observado moderado y tomando en cuenta los beneficios y riesgos, sugerimos utilizar probióticos para reducir los eventos adversos gastrointestinales asociados a la terapia de erradicación del *H. pylori* en población adulta.

En niños

17a. Existe evidencia limitada acerca del uso de probióticos para incrementar las tasas de erradicación de *H. pylori*.

Acuerdo total: 100%.

Li et al.⁵⁹, en un metaanálisis de 7 ensayos clínicos aleatorizados que incluyeron 508 pacientes pediátricos encontraron que la suplementación con probióticos de la terapia triple de erradicación de *H. pylori* tiene beneficios, principalmente sobre los efectos adversos de los antibióticos, como es la diarrea (RR = 1.96; IC 95%: 1.28-3.02).

En la revisión sistemática y metaanálisis de Szajewska et al.⁶⁰ que evaluaron 11 ensayos clínicos, se concluye que agregar *S. boulardii* a la terapia de erradicación de *H. pylori* incrementa marginalmente la tasa de erradicación, sin embargo disminuye los efectos adversos secundarios al esquema triple de erradicación.

Recomendación

De acuerdo al nivel de evidencia moderado observado y tomando en cuenta los beneficios y riesgos, sugerimos el uso de probióticos para evitar los eventos adversos asociados con la terapia de erradicación del *H. pylori* en población infantil.

Dispepsia funcional

La dispepsia funcional (DF) es un trastorno funcional digestivo que afecta al 11-29% de la población mundial⁶¹. Es definida, de acuerdo a Roma III, como llenura posprandial, saciedad temprana, dolor y ardor epigástrico en ausencia de enfermedad orgánica que explique los síntomas. El tratamiento incluye el uso de inhibidores de bomba de protones, procinéticos, moduladores del dolor visceral y medicina alternativa y complementaria⁶². Los probióticos han sido usados en el manejo del dolor abdominal asociado a este trastorno en población pediátrica.

18. *El uso de probióticos no ha demostrado ser de utilidad en niños con DF o dolor abdominal funcional (DAF)*

Acuerdo total: 100%.

En la revisión sistemática de Korterink et al.⁶³, que evaluaron 5 ECC en niños y adolescentes con dolor abdominal asociado a SII, DF y DAF, solamente se encontró un efecto benéfico de los probióticos en el dolor abdominal asociado a SII. Horvath et al.⁶⁴ en un metaanálisis evaluaron 3 ECC en 290 niños con trastornos funcionales digestivos (SII, DAF y DF) según criterios de Roma II. Dos de estos ECC fueron realizados en 103 pacientes con DAF y uno en 20 pacientes con DF. Los resultados mostraron que los suplementos con LGG no mejoraron el dolor abdominal en niños con DAF y DF (RR = 1.08, IC 95%: 0.77-1.50, $p < 0.05$, $I^2 = 57\%$; y RR = 0.83, IC 95%: 0.37-1.85, $p < 0.05$, $I^2 = 35\%$, respectivamente).

Recomendación

De acuerdo al nivel de evidencia moderado observado y tomando en cuenta los beneficios y riesgos, recomendamos que los probióticos no son efectivos en el tratamiento de la DF o DAF en población infantil.

Síndrome de intestino irritable

El SII es un trastorno funcional digestivo frecuente de fisiopatología compleja y con manifestaciones clínicas de difícil control. En su manejo se han utilizado diversos tipos de fármacos con respuestas variables e incluyen antiespasmódicos, antidiarreicos, fibra dietética, antagonistas 5HT₃, agonistas 5HT₄, agonistas de guanilatociclasa 2 y de canales de cloro tipo 2, y antidepresivos, entre otros⁶⁵. Existen evidencias de que las alteraciones en la composición microbiana de la microbiota intestinal pueden desempeñar un papel importante en la fisiopatología del SII⁶⁶. Por ello se ha propuesto el uso de antibióticos y probióticos en el manejo del mencionado síndrome.

En adultos

19. *La administración de probióticos específicos mejora la percepción global de síntomas en pacientes con SII.*

Acuerdo total: 100%.

Se identificaron 6 revisiones sistemáticas y metaanálisis que evaluaron el efecto de los probióticos en el SII. Ford et al.⁶⁷ hicieron la revisión más completa e incluyeron en su análisis 35 ECC que evaluaron la eficacia de los probióticos versus placebo en 3,452 pacientes con SII. La persistencia de síntomas o la ausencia de mejoría sintomática como desenlaces primarios fueron investigadas en 23 ECC con resultados a favor del uso de probióticos versus placebo (55.8 vs. 73.1%, respectivamente; con RR = 0.79, IC 95%: 0.70-0.89) y un NNT con probióticos de 7. El uso de combinaciones de probióticos mantuvo el efecto benéfico sobre el placebo (RR = 0.82; IC 95%: 0.69-0.98), con NNT = 8. Algunas especies y cepas específicas también mostraron un efecto positivo sobre el placebo como los *L. plantarum* (RR = 0.67; IC 95%: 0.51-0.87), *Escherichia* (RR: 0.86; IC 95%: 0.79-0.93) y *S. faecium* (RR = 0.72; IC 95%: 0.53-0.99).

Nikfar et al.⁶⁸ en un metaanálisis de 8 ECC en 1,011 pacientes con SII informaron una mejoría clínica a favor de los probióticos del 53 vs. 44.9% con placebo con un RR = 1.22 (IC 95%: 1.07-1.4, $p = 0.0042$).

Moayyedi et al.⁶⁹ en una revisión sistemática de 19 ECC en 1,650 pacientes con SII mostraron que los probióticos fueron significativamente más eficaces que el placebo con un NNT = 4.

Hoveyda et al.⁷⁰ evaluaron 14 ECC, encontrando que los probióticos producen una mejoría global de los síntomas superior al placebo con un RM:1.6 (IC 95%: 1.2-2.2; $p = 0.0007$; $I^2 = 27\%$).

McFarland y Dublin⁷¹ evaluaron 20 ECC en 1,404 pacientes con SII y sus resultados mostraron que los probióticos mejoran la percepción global de los síntomas en comparación con el placebo con un RR = 0.77, IC 95%: 0.62-0.92 y con un NNT = 7.3.

Recomendación

De acuerdo al nivel de evidencia alto a moderado observado y tomando en cuenta los beneficios y riesgos, recomendamos el uso de probióticos para el manejo global de los síntomas del SII en población adulta.

20. *Algunas cepas específicas de probióticos mejoran el dolor, la distensión abdominal y la flatulencia en pacientes con SII.*

Acuerdo total: 100%.

Las revisiones sistemáticas y metaanálisis de McFarland y Dublin⁷¹, Hoveyda et al.⁷⁰, Moayyedi et al.⁶⁹ y Ortiz-Lucas et al.⁷² mostraron que los probióticos son significativamente mejores que el placebo para el alivio del dolor abdominal, la distensión y las flatulencias pero no mejoran el pujo o la sensación de urgencia para defecar en pacientes con SII.

Por ejemplo, los probióticos en combinación o que contienen *Bifidobacterium breve* (*B. breve*), *B. longum* o *L. acidophilus* mejoran los puntajes del dolor abdominal. La distensión mejora con las cepas de *B. infantis*, *L. casei* o *L. plantarum*. Por otra parte, las cepas de *B. breve*, *B. infantis*, *L. casei*, *L. plantarum*, *B. longum*, *L. acidophilus*,

L. bulgaricus y *Streptococcus salivarius* (*S. salivarius*) spp. *thermophilus* reducen los puntajes de flatulencias.

En la revisión sistemática y metaanálisis de Ford et al.⁶⁷ los autores evaluaron el efecto de los probióticos en dolor abdominal en 24 ECC en 2,011 pacientes con SII. Los resultados mostraron que los probióticos reducen significativamente el dolor abdominal (DME = 0.25; IC 95%: -0.36 a -0.14). Las cepas de *Lactobacillus* en 6 ECC no mostraron mejorar el dolor abdominal y 2 ECC con *Bifidobacterium* mostraron tendencia a la mejoría del dolor abdominal con probióticos (DME = -0.33; IC 95%: -0.90 a -0.24). La combinación de probióticos, en la evaluación de 15 ECC en 1,038 pacientes con SII, mejoró significativamente el dolor abdominal sobre el placebo (DME = -0.24; IC 95%: -0.37 a -0.12). En esta misma revisión, los probióticos resultaron ser significativamente superiores al placebo en la reducción de la distensión abdominal en 17 ECC (DME = -0.15; IC 95%: -0.27 a -0.03). Asimismo, los probióticos redujeron significativamente las flatulencias en 10 ECC en 741 pacientes con SII en comparación con el placebo (DME = -0.23; IC 95%: -0.38 a -0.07).

Recomendación

De acuerdo al nivel de evidencia moderado observado y tomando en cuenta los beneficios y riesgos, recomendamos el uso de probióticos específicos en el tratamiento del dolor, la distensión abdominal y la flatulencia del SII en población adulta.

En niños

20a. *La administración de probióticos es más efectiva que el placebo en el tratamiento del dolor abdominal asociado al SII.*

Acuerdo total: 100%.

Kortnerink et al.⁶³ evaluaron 5 estudios en 464 pacientes en los cuales se utilizaron diferentes cepas de probióticos que incluyeron *Lactobacillus GG*, *L. reuteri DSM 17 938* y *VSL#3* en pacientes con SII, DAF y DF. Horvath et al.⁶⁴ analizaron 3 estudios para dolor abdominal crónico con un total de 290 niños y 3 en SII en 167 niños. En ambos metaanálisis se comprobó que los probióticos son más efectivos que el placebo en el tratamiento del dolor abdominal en niños con SII.

Recomendación

De acuerdo al nivel de evidencia bajo observado y tomando en cuenta los beneficios y riesgos, sugerimos el uso de probióticos en el tratamiento del dolor abdominal en el SII en población infantil.

En adultos

21. *La administración de probióticos no mejora la consistencia de las heces ni la calidad de vida de los pacientes con SII.*

Acuerdo total: 100%.

El metaanálisis de Ortiz-Lucas et al.⁷² incluyó 16 estudios que evaluaron el efecto de los probióticos sobre la consistencia de las heces en pacientes con SII. Los resultados mostraron que los probióticos que contienen *B. breve*, *B. infantis*, *B. longum*, *L. acidophilus*, *L. bulgaricus*, *L. casei*, *L. plantarum*, o especies de *S. salivarius* spp. *thermophilus* no mejoran la consistencia de las heces.

La mejoría en la calidad de vida tras la administración de probióticos en pacientes con SII no es un parámetro que se haya evaluado de forma consistente en los estudios. Así pues, solo en 2 revisiones^{70,72} se realizó una evaluación del efecto de los probióticos sobre la calidad de vida. En el estudio de Hoveyda et al. se incluyeron 4 estudios y aunque se encontró que los pacientes que recibieron probióticos tuvieron menores puntuaciones en las escalas utilizadas (cuestionarios IBS QoL, HAD, FDD QoL o RAND de 36 preguntas) comparados con los que recibieron placebo, esta diferencia no fue estadísticamente significativa. Ortiz-Lucas et al.⁷² informaron que de 12 estudios que evaluaron el efecto de los probióticos en la calidad de vida en pacientes con SII, en 7 no encontraron mejoría significativa en esta variable.

Recomendación

De acuerdo al nivel de evidencia bajo observado y tomando en cuenta los beneficios y riesgos, sugerimos que los probióticos no son útiles para el manejo de la consistencia anormal de las evacuaciones en el SII en población adulta.

Estreñimiento crónico

El estreñimiento crónico funcional es un trastorno digestivo frecuente que afecta aproximadamente al 14% de la población mundial. A pesar del uso de fibra dietética, laxantes, procinéticos u otros agentes, aproximadamente el 47% de los pacientes estreñidos no están satisfechos con estas modalidades de tratamiento⁷³. Los probióticos por su efecto en la microbiota intestinal y la función motora del tubo digestivo han sido propuestos en el manejo del estreñimiento crónico funcional.

En adultos

22. *La administración de probióticos específicos en pacientes con estreñimiento crónico acelera el tránsito intestinal y aumenta la frecuencia de evacuaciones.*

Acuerdo total: 94%; parcial: 6%.

Se identificaron 3 metaanálisis, el primero que incluyó 14 estudios aleatorizados y controlados con un total de 1,182 pacientes⁷⁴, el segundo con 11 estudios y un total de 464 pacientes⁷⁵ y el tercero que analizó el SII con estreñimiento y el estreñimiento crónico, con un total de 245 pacientes⁶⁷, además de una revisión sistemática que incluyó 5 ensayos clínicos en 266 adultos⁷⁶.

En el primer metaanálisis se incluyeron 10 estudios donde se evaluó la frecuencia de las evacuaciones como

objetivo primario de la intervención con probióticos y se demostró que, en comparación con los grupos controles, la administración de cepas específicas de probióticos incrementan en 1.3 (IC 95%: 0.7-1.9; $p < 0.0001$; $I^2 = 90\%$) la frecuencia de evacuaciones por semana ($p = 0.00001$) siendo la cepa de *B. lactis* la que favoreció un mayor incremento, de 1.5 (IC 95%: 0.7-2.3; $p = 0.0003$). La consistencia de las evacuaciones se evaluó en 11 estudios con base en la escala de Bristol y se observó un cambio en la consistencia de heces de duras a heces blandas (RR=0.55; IC 95%: 0.27-0.82; $p = 0.0001$; $I^2 = 80\%$). En el análisis por subgrupos, *B. lactis* mejoró en mayor medida la consistencia de las evacuaciones. En el metaanálisis de Dimidi et al.⁷⁴ y Miller y Ouwehand⁷⁵ se evaluó de manera objetiva el tránsito colónico con marcadores radioopacos y se observó que la administración de probióticos disminuyó el tiempo de tránsito en un promedio de 12.4 h (IC 95%: -2.5 a -22.3; $p = 0.01$; $I^2 = 23\%$). También, *B. lactis* fue el probiótico que favoreció una mayor reducción del tiempo de tránsito, sobre todo a nivel de rectosigmoides y no así en el colon derecho o izquierdo^{74,75}.

Las cepas específicas que presentaron efectos favorables en el tránsito intestinal en sujetos con estreñimiento fueron *B. lactis* HNO19 (2 ensayos) y *B. lactis* DN-173 010 (3 ensayos). Por otra parte, el efecto solo se demostró en participantes mayores de 40 años⁷⁴.

En el metaanálisis de Ford et al.⁶⁷ se incluyó un número limitado de ensayos clínicos en sujetos con estreñimiento crónico y se concluyó que el uso de probióticos, prebióticos y simbióticos tiene un valor incierto en estreñimiento crónico. La revisión sistemática de Chmielewska y Szajewska⁷⁶ mostró un efecto favorable en adultos estreñidos del tratamiento con *B. lactis* DN-173 010, *L. casei* Shirota, y *E. coli* Nissle 1917 en la frecuencia y consistencia de las evacuaciones.

Recomendación

De acuerdo al nivel de evidencia alto a moderado observado y tomando en cuenta los beneficios y riesgos, sugerimos el uso de probióticos en el tratamiento del estreñimiento crónico en población adulta.

En niños

22a. No existe evidencia de la eficacia de los probióticos en el tratamiento del estreñimiento funcional.

Acuerdo total: 100%.

La revisión sistemática de Korterink et al.⁶³ incluyó 4 ECC en 282 pacientes pediátricos estreñidos. Los probióticos utilizados fueron LGG, *L. casei* DN 114 001, *B. lactis* DN-173 010 o *B. longum* con una duración de 3 a 12 semanas. Se concluyó que no existe evidencia que muestre que los probióticos sean más efectivos que el placebo respecto a la respuesta al tratamiento o incremento en la frecuencia de la defecación en niños estreñidos. Chmielewska y Szajewska⁷⁶ tampoco encontraron un efecto benéfico de los probióticos en niños estreñidos.

Recomendación

De acuerdo al nivel de evidencia muy bajo observado y tomando en cuenta los beneficios y riesgos, sugerimos que los probióticos no han mostrado beneficios en el tratamiento del estreñimiento crónico en población infantil.

Cólico infantil

23. La evidencia es insuficiente para recomendar el uso de probióticos en el manejo del cólico infantil.

Acuerdo total: 50%; parcial: 30%. Desacuerdo parcial: 10%; total: 10%.

La revisión sistemática de Anabrees et al.⁷⁷ evaluó 3 ECC en 209 lactantes alimentados con leche materna. El probiótico utilizado fue *L. reuteri* DSM 17938 por 21-28 días. Dos de los estudios fueron financiados por la industria. Los resultados mostraron que la suplementación con probióticos comparada con simeticona o placebo disminuyó significativa y progresivamente los períodos de llanto a 7 días logrando una meseta a las 3 semanas después del inicio del tratamiento (DME: -56.03 min; IC 95%: -59.92 a -52.15). También los probióticos comparados con el placebo aumentaron el éxito terapéutico en el cólico infantil con un RR=0.06 (IC 95%: 0.01-0.25) y un NNT=2. En contraste, en un ECC reciente, con un tamaño de muestra significativamente mayor que en los estudios previos ($n = 167$), Sung⁷⁸ mostró que al mes de tratamiento los lactantes alimentados al seno materno o con fórmula, suplementados con *L. reuteri* DSM 17938 tuvieron un tiempo de duración diaria de llanto o queja continua (desenlace primario) 49 min (IC 95%: 8-90 min; $p = 0.02$) más que el grupo tratado con placebo, especialmente en aquellos alimentados con fórmula. No hubo diferencias entre el probiótico y el placebo en los desenlaces secundarios como duración del llanto o queja continua, número de episodios de llanto o queja, duración del sueño, salud materna, funcionamiento familiar o del lactante, ni en la microbiota de los pacientes tratados.

Recomendación

De acuerdo al nivel de evidencia moderado observado y tomando en cuenta los beneficios y riesgos, sugerimos que los probióticos no han mostrado beneficios en el tratamiento del cólico del lactante.

Intolerancia a la lactosa

La absorción deficiente de lactosa es un trastorno frecuente que ocurre por la disminución de la actividad de la lactasa intestinal. La intolerancia a la lactosa se caracteriza por la presencia de síntomas abdominales como distensión, dolor, diarrea, meteorismo y flatulencia después de la ingesta de productos lácteos. El desarrollo de estos síntomas tiene relación con la dosis de lactosa, la expresión de lactasa, la microbiota intestinal y la sensibilidad del tubo digestivo. El manejo incluye la restricción en la ingesta de lácteos y

uso de lactasa. Los probióticos han sido propuestos como agentes que mejoran los síntomas asociados al consumo de lactosa.

24. *Algunas cepas específicas de probióticos mejoran los síntomas en pacientes intolerantes a la lactosa.*

Acuerdo total: 93.75%; parcial: 6.25%.

Se identificaron 2 revisiones sistemáticas y un panel de expertos. Levri et al.⁷⁹ en su revisión sistemática incluyeron 10 estudios con probióticos para analizar si la adición de probióticos a productos lácteos no fermentados disminuye la intolerancia a la lactosa. La mayoría de los estudios emplearon *L. acidophilus*. Los autores concluyen que los probióticos en general no reducen la intolerancia a la lactosa, aunque algunas concentraciones específicas podrían ser útiles. Shaukat et al.⁸⁰ en su revisión sistemática sobre el tratamiento de individuos sintomáticos con intolerancia a la lactosa, incluyeron 7 estudios con 105 pacientes tratados con probióticos. Los autores concluyeron que no hay suficiente evidencia para determinar la efectividad del yogur o los probióticos para mejorar los síntomas de la intolerancia a la lactosa.

El Panel sobre Productos Dietéticos, Nutrición y Alergias de la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA)⁸¹ evaluó si los cultivos vivos del yogur conteniendo *L. delbrueckii* subespecie *bulgaricus* y el *S. thermophilus* ayudan a la digestión de lactosa en individuos con absorción deficiente de lactosa. Con base en 14 estudios de intervención en humanos, el Panel concluyó que existe una relación causa efecto entre el consumo de yogur y la mejoría en la digestión de la lactosa en individuos con mala digestión de lactosa.

Recomendación

De acuerdo al nivel de evidencia bajo observado y tomando en cuenta los beneficios y riesgos, sugerimos usar probióticos en el tratamiento de la intolerancia a la lactosa.

Enfermedad inflamatoria intestinal

La enfermedad inflamatoria intestinal comprende la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa crónica idiopática (CUCI). Es un trastorno inflamatorio del aparato digestivo de fisiopatología compleja en donde participa una respuesta inmune anormal a la microbiota intestinal en un sujeto genéticamente susceptible⁸². El tratamiento estándar incluye antiinflamatorios, esteroides, inmunomoduladores y agentes biológicos. El interés reciente en la disbiosis asociada a la enfermedad inflamatoria intestinal ha fomentado el uso de probióticos asociados a la terapia estándar en el manejo de esta enfermedad.

En adultos

25. *El uso de probióticos no ha mostrado efectos benéficos consistentes en la inducción o mantenimiento de la remisión ni en la prevención de la recurrencia de la enfermedad de Crohn.*

Acuerdo total: 100%.

En la revisión sistemática de Cochrane⁸³ se incluyeron 7 estudios que evaluaron varias cepas de probióticos en

pacientes con enfermedad de Crohn. Los resultados mostraron que la administración de *E. coli* Nissle no es útil para inducir la remisión (RR=0.83; IC 95%: 0.25-2.80; p=0.77) ni en la prevención de recaída posquirúrgica (RR=0.43; IC 95%: 0.15-1.20). La administración de *Lactobacillus* GG no mostró inducción a la remisión (RR = 1.58; IC 95%: 0.30-8.40) ni la prevención de recurrencia de enfermedad de Crohn (RR=0.67; IC 95%: 0.13-3.30). Por otro lado, la administración de *S. boulardii* no fue efectiva para el mantenimiento de la remisión en pacientes con enfermedad de Crohn (RR=0.17; IC 95%: 0.02-1.23).

En otras 2 revisiones sistemáticas los resultados mostraron que el uso de probióticos no fue eficaz en la inducción a la remisión (RM=0.80; IC 95%: 0.04-17.20) así como tampoco en el mantenimiento en la remisión (RR=0.43; IC 95%: 0.15-1.20) en pacientes con enfermedad de Crohn^{83,84}.

Recientemente se publicó un ensayo clínico, doble ciego y controlado con placebo que empleó una mezcla de 8 diferentes especies de probióticos llamado VSL#3 (4 cepas de *Lactobacillus*, 3 cepas de *Bifidobacterium*, y una cepa de *S. salivarius* subespecie *thermophilus*) en el que solo se observó una tendencia a la significación para reducir la recurrencia posquirúrgica de enfermedad Crohn en el 20.5% del grupo VSL#3 iniciado inmediatamente después de la cirugía comparado con el 42.1% del grupo VSL#3 iniciado un año después de la cirugía (p<0.05)⁸⁵.

Recomendación

De acuerdo al nivel de evidencia moderado a bajo observado y tomando en cuenta los beneficios y riesgos, sugerimos que los probióticos no son útiles en la inducción o mantenimiento de la remisión en pacientes con enfermedad de Crohn en población adulta.

En adultos

26. *Algunas cepas específicas de probióticos son útiles para inducir y mantener la remisión en pacientes con CUCI con actividad leve o moderada.*

Acuerdo total: 93.7%; incierto: 6.3%.

En un metaanálisis de 20 estudios clínicos controlados en los que utilizaron diversas cepas de probióticos, en especial el VSL#3, se mostró una respuesta clínica favorable con RR=1.72 (IC 95%: 1.35-2.20; p=0.43; I²=0%) y en el mantenimiento de la remisión (RR=1.56; IC 95%: 0.95-2.56; p=0.047; I²=58%) en pacientes con CUCI⁸⁶.

En otro metaanálisis que incluyó 13 estudios clínicos controlados que utilizaron diversas cepas de probióticos en pacientes con CUCI, en 7 de estos se demostró que la tasa de inducción a la remisión en el grupo de probióticos tuvo un RR=2 (IC 95%: 1.35-2.96). En 8 estudios que evaluaron el mantenimiento de la remisión en pacientes con CUCI que recibieron tratamiento durante al menos 12 meses con probióticos se reportó un RR=1.36 (IC 95%: 1.07-1.73; I²=62%). En especial la administración de *B. bifidum* disminuyó la tasa de recaída con RR=0.25 (IC 95%: 0.12-0.50)⁸⁷.

Finalmente, en el último metaanálisis publicado que analizó 23 estudios clínicos controlados con un total de 1,763 pacientes con CUCI se documentó aumento significativo

en las tasas de inducción a la remisión (RR=1.51; IC 95%: 1.10-2.06; $p=0.01$). El mantenimiento de la remisión fue significativamente superior en el grupo de probióticos (RR=1.80; IC 95%: 1.36-2.39; $p=0.0001$; $I^2=4\%$). En el análisis por subgrupos por cepas de probióticos, solo se confirmó que el VSL#3 tuvo incremento significativo en las tasas de remisión comparado con el grupo control (RR=1.74; IC 95%: 1.19-2.55; $p=0.004$; $I^2=60\%$), así como también en el mantenimiento de la remisión o reducción de las recaídas (RR=0.18; IC 95%: 0.10-0.34; $p<0.001$)⁸⁸.

Recomendación

De acuerdo al nivel de evidencia alto a moderado observado y tomando en cuenta los beneficios y riesgos, sugerimos el uso de probióticos, concomitantemente con la terapia estándar, en la inducción o mantenimiento de la remisión en la CUCI leve o moderada en población adulta.

27. *Algunas cepas específicas de probióticos son efectivas para el mantenimiento de la remisión de la pouchitis después del tratamiento con antibióticos.*

Acuerdo total: 93.75%; parcial: 6.25%.

En la revisión sistemática de Cochrane⁸⁹ de 13 estudios que incluyeron 517 pacientes, se demostró que la administración de VSL#3 fue efectiva en el 85% de los pacientes comparado con el 3% del grupo placebo, para el mantenimiento de la remisión de la pouchitis crónica de 9-12 meses en pacientes con proctocolectomía y reservorio ileal (RR=20.24; IC 95%: 4.28-95.8).

Por otro lado, 2 estudios doble ciego, controlados con placebo demostraron la eficacia de VSL#3 a dosis de 450,000 millones de bacterias para mantener la remisión en pacientes con pouchitis crónica. En uno de ellos, 40 pacientes que presentaron la remisión clínica y endoscópica después de un mes de tratamiento de antibiótico combinado (rifaximina 2 g/día + ciprofloxacina 1 g/día), fueron aleatorizados para recibir VSL#3, 6 g/día ($18 \times 1,011$ bacterias/día) o placebo durante 9 meses⁹⁰. Todos los pacientes que recibieron placebo sufrieron alguna recaída, mientras que solo el 85% (17/20) fueron tratados con VSL#3 y se mantuvieron en remisión clínica y endoscópica al final del estudio comparado con el grupo placebo ($p<0.001$). En el otro estudio, 36 pacientes con pouchitis refractaria crónica que alcanzaron la remisión (índice de actividad de pouchitis=0) después de un mes de tratamiento de antibiótico combinado (metronidazol + ciprofloxacina) recibieron 6 g/día de VSL#3 o placebo durante un año. La tasa de remisión fue del 85% a un año en el grupo tratado con VSL#3 comparado con el 6% del grupo placebo ($p<0.001$)⁹¹.

Recomendación

De acuerdo al nivel de evidencia alto a moderado observado y tomando en cuenta los beneficios y riesgos, sugerimos el uso de probióticos, después del tratamiento con antibióticos, en la inducción o mantenimiento de la remisión de la pouchitis en población adulta.

En niños

27a. *La evidencia para el uso de probióticos en la inducción de la remisión o mantenimiento de la enfermedad de Crohn, CUCI y pouchitis en pacientes pediátricos es insuficiente.*

Acuerdo total: 90%; parcial: 10%.

El metaanálisis de Li et al.⁵⁹ valuó 13 estudios de alta calidad metodológica, considerando pacientes adultos y niños, y concluyó que el uso de probióticos no generó un beneficio adicional en la terapia de inducción a la remisión en la colitis ulcerosa. Sin embargo, se menciona que los probióticos en el tratamiento de mantenimiento de colitis ulcerosa fueron mejores en comparación con placebo.

Shen et al.⁸⁸ en su revisión sistemática concluyeron, con base en la evaluación de 23 estudios aleatorizados con un total de 1,763 participantes, que hubo una mayor tasa de remisión en los pacientes con pouchitis y colitis ulcerosa tratadas con la mezcla de probióticos VSL#3, al igual que una menor tasa de recurrencia de la enfermedad.

Ambos metaanálisis tienen población muy heterogénea por lo que en niños no puede establecerse ninguna recomendación en el manejo de la enfermedad inflamatoria intestinal.

Recomendación

De acuerdo al nivel de evidencia bajo observado y tomando en cuenta los beneficios y riesgos, sugerimos que el uso de probióticos no ha mostrado beneficios en la inducción o mantenimiento de la remisión en la enfermedad inflamatoria intestinal en población infantil.

Enfermedad diverticular del colon

El espectro de la enfermedad diverticular del colon incluye la diverticulosis asintomática, la diverticulitis aguda y la enfermedad diverticular sintomática no complicada. Diversas modalidades terapéuticas han sido ensayadas para prevenir los episodios de diverticulitis aguda y mejorar los síntomas en la enfermedad diverticular sintomática no complicada e incluyen fibra dietética, antiinflamatorios, antibióticos y probióticos⁹².

28. *No existe evidencia suficiente para recomendar el uso de probióticos como monoterapia en la enfermedad diverticular sintomática no complicada ni en la prevención de la diverticulitis aguda.*

Acuerdo total: 93.75%; parcial: 6.25%.

No hay ECC de calidad que evalúen el efecto de los probióticos en la enfermedad diverticular. Maconi et al.⁹³ en una revisión sistemática de 31 estudios clínicos encontraron que en solo 4 de estos estudios se utilizaron probióticos para tratamiento o profilaxis en pacientes con enfermedad diverticular del colon. Estos 4 estudios abiertos, sin grupo placebo, que incluyeron un total de 235 pacientes demostraron un beneficio de la terapia combinada con mesalazina o balsalazida con un probiótico (*L. casei* o VSL#3) con ausencia de síntomas a 12 meses en el 90.5% de los pacientes; comparado con el 84.9% de los que recibieron mesalazina o balsalazida solas y el 75% de los que recibieron probióticos solos.

Estos mismos 4 estudios no mostraron diferencias significativas entre los diferentes tratamientos para prevenir episodios de diverticulitis aguda.

Recomendación

De acuerdo al nivel de evidencia bajo observado y tomando en cuenta los beneficios y riesgos, recomendamos que los probióticos no han mostrado beneficios en el tratamiento de la enfermedad diverticular sintomática no complicada ni para la prevención de diverticulitis aguda.

Enteritis por radiación

29. *La evidencia actual no apoya el uso de probióticos en la prevención y tratamiento de la enteritis por radiación.*

Acuerdo total: 93.75%; parcial 6.25%.

En la revisión sistemática de Fuccio et al.⁹⁴ evaluaron 3 ECC en 632 pacientes con enteritis postradioterapia. Los resultados no mostraron diferencias significativas en el manejo de la diarrea entre el grupo tratado con probióticos y los controles (RM=0.47; IC 95%: 0.13-1.67). Suadoni⁹⁵ evaluó 4 ECC en 1,457 pacientes, predominantemente mujeres. Tres de estos estudios mostraron un efecto a favor de los probióticos en el manejo de la diarrea por radiación y uno de ellos no mostró beneficio con el uso de probióticos. Los estudios incluidos mostraron gran heterogeneidad con diferencias en la indicación de la radiación y los desenlaces terapéuticos.

La revisión sistemática y metaanálisis de Hamad et al.⁹⁶ evaluó 10 estudios en 1,449 pacientes con enteritis por radiación. En 8 se comparó el uso de probióticos contra placebo o ningún tratamiento, y en 2 se compararon 2 tratamientos con probióticos. Los resultados agrupados de 6 de los 10 estudios mostraron beneficio a favor del uso de probióticos en el manejo de la diarrea (RM=0.44; IC 95%: 0.21-0.92; p=0.03; I²=77%) aunque con heterogeneidad significativa en estos estudios. No hubo diferencias significativas en la disminución del uso de loperamida (RM=0.29; IC 95%: 0.01-6.80; p=0.44; I²=93%) ni en la incidencia de evacuaciones líquidas (RM=0.36; IC 95%: 0.05-2.81; p=0.33; I²=84%) con el uso de probióticos.

Recomendación

De acuerdo al nivel de evidencia moderado observado y tomando en cuenta los beneficios y riesgos, sugerimos que los probióticos no son útiles en el tratamiento de la enteritis por radiación.

Enterocolitis necrosante

30. *Independientemente de la edad gestacional y el estadio de la enterocolitis necrosante (ECN), el uso de probióticos podría reducir significativamente el riesgo de ECN en recién nacidos prematuros.*

Acuerdo total: 100%.

Wang et al.⁹⁷ en un metaanálisis evaluaron 20 ensayos clínicos, con un total de 3,861 prematuros. Los resultados mostraron una disminución del riesgo de presentar ECN en el grupo suplementado con probióticos (RR=0.33; IC 95%: 0.24-0.46; p<0.00001; I²=0%). Bernardo et al.⁹⁸ en una revisión sistemática concluyen que los probióticos pueden prevenir la ECN en prematuros. En la revisión de Cochrane realizada por Alfaleh y Anabrees⁹⁹ se incluyeron 19 ensayos clínicos con un total de 1,650 prematuros. Los autores concluyeron que la suplementación con probióticos previene la presentación de enterocolitis en prematuros. Yang et al.¹⁰⁰ en el metaanálisis incluyeron a 6,655 niños pretérmino, concluyendo que independientemente de la edad gestacional, la suplementación con probióticos reduce el riesgo de ECN, sin que se presenten diferencias en la presencia de sepsis como efecto adverso. Dilli et al.¹⁰¹ realizaron un estudio en pacientes de muy bajo peso al nacimiento, concluyendo que *B. lactis* puede disminuir la presencia de ECN.

Recomendación

De acuerdo al nivel de evidencia alto a moderado observado y tomando en cuenta los beneficios y riesgos, sugerimos el uso de probióticos en la prevención de ECN en niños prematuros.

Alergia alimentaria

31. *La evidencia para recomendar el uso preventivo de probióticos en niños para enfermedades alérgicas o hipersensibilidad a alimentos es insuficiente.*

Acuerdo total: 100%.

La revisión Cochrane de Osborn y Sinn¹⁰² incluyó 12 estudios, de los cuales 6 se evaluaron para desenlace de hipersensibilidad alimentaria, con un total de 2,080 lactantes, y reporte de evolución en 1,549 lactantes. El metaanálisis de 5 estudios que reportaron la evolución de 1,477 lactantes mostró una reducción significativa de eczema infantil (RR=0.82; IC 95%: 0.70-0.95), con heterogeneidad importante entre los estudios. Al restringir el análisis a los estudios que valoraron eczema atópico (confirmado con pruebas cutáneas de hipersensibilidad inmediata o IgE específica) los hallazgos ya no fueron significativos (RR=0.80; IC 95%: 0.21-1.02). Un metaanálisis¹⁰³, que incluyó 29 estudios de probióticos suplementados a mujeres embarazadas, con lactancia materna y lactantes, mostró que los probióticos redujeron el riesgo de eczema, pero no encontraron evidencias de efectos en otras alergias.

Recomendación

De acuerdo al nivel de evidencia bajo observado y tomando en cuenta los beneficios y riesgos, sugerimos que los probióticos no han sido beneficios en la prevención de enfermedades alérgicas o hipersensibilidad a alimentos en población infantil.

32. La administración prenatal o posnatal de probióticos no previene la alergia alimentaria

Acuerdo total: 100%.

En un metaanálisis de 10 ECC que incluyeron 2,701 casos Kong et al.¹⁰⁴ mostraron que el efecto preventivo de la suplementación prenatal o posnatal de probióticos en la prevención de alergias alimentarias no fue significativo, con un RR=0.88 (IC 95%: 0.76-1.03; p=0.11; I²=33%).

En el metaanálisis de Zuccotti et al.¹⁰⁵ se encontró un efecto de reducción de frecuencia de eczema en lactantes tratados con probióticos, pero no hubo diferencias en términos de prevención de asma (RR=0.99; IC 95%: 0.77-1.27; p=0.95) sibilancias (RR=1.02; IC 95%: 0.89-1.17; p=0.76) o rinoconjuntivitis (RR=0.91; IC 95%: 0.67-1.23; p=0.53).

Recomendación

De acuerdo al nivel de evidencia moderado observado y tomando en cuenta los beneficios y riesgos, sugerimos que los probióticos no son útiles en la prevención de alergia alimentaria en niños.

Pancreatitis aguda

La pancreatitis aguda origina un estado catabólico y promueve la aparición de respuesta inflamatoria sistémica y deterioro nutricional, por lo que el aporte de nutrientes es una maniobra terapéutica importante. Se sabe que los casos graves se benefician de recibir apoyo nutricioenteral. Este reduce significativamente la mortalidad, falla orgánica, infecciones y necesidad de intervenciones comparado con el apoyo parenteral, por lo que debe considerarse su uso en todos los casos de pancreatitis aguda grave que requieran apoyo nutricio¹⁰⁶.

Existen diferentes fórmulas enterales, algunas de ellas adicionan componentes inmunomoduladores, incluso probióticos.

33. El uso de la alimentación enteral enriquecida con probióticos no ha demostrado utilidad en la pancreatitis aguda.

Acuerdo total: 93.7%; acuerdo parcial: 6.25%.

Una revisión Cochrane¹⁰⁷ que evaluó diferentes fórmulas de nutrición enteral en pancreatitis aguda encontró resultados inconsistentes y contrarios entre los estudio evaluados, especialmente en relación con la ocurrencia de eventos adversos y complicaciones lo que pone en duda su seguridad. Los desenlaces evaluados fueron: a) Mortalidad (n=666; 6 estudios: RR=1.13; IC 95%: 0.66-1.91), b) Respuesta inflamatoria sistémica (n=223; 3 estudios: RR=1.07; IC 95%: 0.9-1.27), c) Falla orgánica (n=644; 5 estudios: RR=0.84; IC 95%: 0.67-1.04) y d) Eventos adversos (n=133; 2 estudios: RR=1.18; IC 95%: 0.33-4.2).

Un subgrupo de 9 pacientes que recibieron probióticos fallecieron debido a isquemia intestinal en comparación con ninguno del grupo control (n=298; un estudio de muy baja calidad).

Estos hallazgos no apoyan la administración o el uso de fórmulas de nutrición enteral enriquecidas con probióticos

en pacientes con pancreatitis aguda que requieran de apoyo nutricio.

Recomendación

De acuerdo al nivel de evidencia bajo observado y tomando en cuenta los beneficios y riesgos, recomendamos que las fórmulas enterales con probióticos no son útiles en pacientes con pancreatitis aguda.

Enfermedades hepáticas

Hígado graso y esteatohepatitis no alcohólica

Se considera que el desarrollo de esteatohepatitis no alcohólica requiere de 2 eventos, primero la presencia de resistencia a la insulina que produce esteatosis hepática; y segundo, un evento que produzca estrés oxidativo y que desencadene y amplifique la cascada inflamatoria hepática. Existe evidencia tanto en modelos animales como en individuos con obesidad y esteatosis de que estos presentan frecuentemente sobrepoblación bacteriana intestinal; y que está estrechamente ligada al hígado graso no alcohólico^{108,109}. El mecanismo involucra la producción de etanol, incremento en la permeabilidad intestinal a otras bacterias y ciertos lipopolisacáridos los cuales son inductores de la cascada inflamatoria mencionada. Además se ha documentado que el uso de antibióticos como metronidazol o tetraciclina disminuye el daño hepático inducido por la sobrepoblación bacteriana en animales y en individuos sometidos a derivación gastroyeyunal por obesidad mórbida^{110,111}. La administración de probióticos en estos individuos, con el objetivo de lograr una inhibición competitiva de las cepas patógenas, buscaría disminuir el daño ocasionado por estas, así como una disminución en la permeabilidad intestinal anómala.

34. El uso de probióticos específicos mejora la inflamación hepática en esteatohepatitis no alcohólica y tiende a reducir los niveles de colesterol y la resistencia a la insulina en pacientes con hígado graso y esteatohepatitis no alcohólica.

Acuerdo total: 100%.

Se identificó un metaanálisis¹¹² de 4 ECC que evaluó el efecto del uso de probióticos en hígado graso no alcohólico con diferentes cepas probióticas en 134 pacientes. Fue posible observar que hubo una disminución significativa en los parámetros indirectos de inflamación hepática tales como ALT (IC 95%: -33.46 a -13.95; p<0.00001), AST (IC 95%: -32.55 a -7; p=0.002), además de disminución en los niveles de factor de necrosis tumoral alfa (IC 95%: -0.48 a -0.17; p<0.0001) y colesterol total (IC 95%: -0.55 a -0.01; p=0.04), además de una disminución en el índice de resistencia a la insulina HOMA-IR (IC 95%: -0.73 a -0.19; p=0.0008). Cabe destacar que 3 de los 4 estudios tuvieron documentación histológica basal, pero solo uno posterior al tratamiento. Los probióticos utilizados fueron lactobacilos, bifidobacterium y estreptococos (*L. bulgaricus*, *S. thermophilus*, *Lactobacillus GG*, *B. longum*) y en 2 de ellos se agregaron fructooligosacáridos. La duración de la administración varió desde algunas semanas hasta

algunos meses y uno de los 4 estudios fue realizado en población pediátrica. Finalmente cabe mencionarse que el tamaño de la muestra de pacientes fue pequeño.

Recomendación

De acuerdo al nivel de evidencia bajo observado y tomando en cuenta los beneficios y riesgos sugerimos el uso de probióticos en el paciente adulto con esteatohepatitis y esteatohepatitis no alcohólica con el objeto de mejorar la inflamación hepática y la resistencia a la insulina.

35. *Los probióticos mejoran las formas ocultas de encefalopatía hepática, la calidad de vida y reducen las concentraciones de amonio.*

Acuerdo total: 100%.

Se identificaron 8 estudios metodológicamente adecuados¹¹³⁻¹²⁰. Los probióticos se asociaron con mejora en las formas ocultas de encefalopatía hepática y profilaxis a formas manifiestas de encefalopatía (RR = 1.52%; IC 95%: 1-2.33).

Los estudios con probióticos mostraron disminución en los niveles de amonio (DME = -0.32; IC 95%: -0.54 a -0.11).

Los probióticos mejoraron el perfil psicosocial, la actividad física y la calidad de vida (DME = -3.13; IC 95%: -4.1 a -2.17).

Recomendación

De acuerdo al nivel de evidencia moderado a bajo observado y tomando en cuenta los beneficios y riesgos, sugerimos el uso de probióticos en el tratamiento de la encefalopatía hepática oculta (EHO).

36. *Algunas cepas específicas de probióticos mejoran y previenen el desarrollo de la encefalopatía hepática manifiesta, pero no influyen sobre la mortalidad asociada a la enfermedad hepática.*

Acuerdo total: 100%.

Se identificaron 5 estudios clínicos aleatorizados con diferentes cepas de probióticos. Dhiman et al.¹²¹ estudiaron en pacientes con episodio previo de encefalopatía hepática manifiesta el uso de probióticos: VSL#3 mostró una recaída menor a un cuadro nuevo de encefalopatía hepática (34.8% con probióticos vs. 51.6% con placebo) (RR = 0.65; IC 95%: 0.38-1.11; p = 0.12); menor número de hospitalizaciones por encefalopatía hepática (19.7 vs. 42.2%, respectivamente) (RR = 0.45; IC 95%: 0.23-0.87; p = 0.02) o complicaciones de cirrosis (24.2 vs. 45.3%) (RR = 0.52; IC 95%: 0.28-0.95; p = 0.034)¹⁰.

Liu et al.¹¹³ estudiaron a 55 cirróticos con EHO confirmada por pruebas neuropsicológicas y potenciales auditivos. Se administró un tratamiento simbiótico por 30 días consistente en *Pediococcus pentosaceus*, *Leuconostoc mesenteroides*, *Lactobacillus paracasei* subspecies *paracasei* 19 y *L. plantarum* 2592, a dosis de 10¹⁰ UFC combinado con 10 g de fibra fermentable (beta glucan, 2.5 g; inulina, 2.5 g; pectina, 2.5 g; y fibra fermentable 2.5 g). Los pacientes cirróticos con encefalopatía presentaron mejoría substancial en la

microbiota intestinal, manifestado por descenso en cepas de *E. coli* y *Staphylococcus*. El tratamiento simbiótico incrementó el contenido fecal de especies de *Lactobacillus* no productores de ureasa. Hubo una reducción en los niveles de amonio y corrección de las formas ocultas de encefalopatía hepática en el 50% de los casos. Además, hubo una reducción significativa en los niveles circulantes de endotoxinas y mejoría en el estadio Child-Pugh en la mitad de los casos tratados con simbióticos. No se observaron cambios significativos en estas variables en el grupo de tratamiento con fibra fermentable y grupo placebo.

Bajaj et al.¹¹⁴ en un estudio de 25 pacientes asignando 17 a tratamiento con yogur y a 8 con placebo por 60 días en pacientes con cirrosis compensada Child A y EHO. Los pacientes en tratamiento con yogur mejoraron la EHO (71 vs. 0%; p = 0.003), con mejora en las pruebas neuropsicológicas. Durante el seguimiento el 25 vs. 0% de los pacientes presentaron encefalopatía clínicamente evidente. La adherencia al tratamiento fue del 80%¹¹. Sharma et al.¹¹⁵ estudiaron a 105 pacientes cirróticos con EHO, el 37.4% Child A, el 37.9% Child B y el 24.7% Child C. Aleatoriamente recibieron lactulosa (grupo A) vs. probióticos (una cápsula 3 veces al día, la cual contenía *Streptococcus faecalis* 60 millones, *Clostridium butyricum* 4 millones, *Bacillus mesentericus* 2 millones, bacilos ácido láctico 100 millones (grupo B), y un tercer grupo de lactulosa más probióticos (grupo C). El tratamiento se administró por 30 días. La normalización en las pruebas psicométricas y en los potenciales evocados fue evidente en el grupo tratado con probióticos.

Sharma et al.¹¹⁹ evaluaron a 206 pacientes cirróticos, 124 (60.19%) con EHO. Entre los pacientes con EHO (87), el 70.16% tenían frecuencia crítica de parpadeo (conocida como flicker en inglés) < 39 Hz, 112 (90.32%) tenían pruebas neuropsicológicas alteradas y 75 (60.48%) ambas pruebas alteradas. Se administró tratamiento con rifaximina al grupo A, probióticos al grupo B, L ornitina L aspartato al grupo C, y placebo al grupo D.

El grupo en tratamiento con probióticos recibió cápsulas con *L. acidophilus*, *L. rhamnosus*, *L. plantarum*, *L. casei*, *B. longum*, *B. infantis*, *B. breve*, *S. boulardii* y *S. thermophilus*. El tratamiento se administró por 2 meses y se evidenció mejoría del 50% (16/32), con p < 0.05 cuando se comparó con el grupo placebo⁹.

Recomendación

De acuerdo al nivel de evidencia moderado observado y tomando en cuenta los beneficios y riesgos, sugerimos el uso de probióticos en la prevención y tratamiento la encefalopatía hepática manifiesta.

Nutrición infantil

37. *Los datos científicos disponibles sugieren que la administración de probióticos en fórmulas infantiles no plantea preocupaciones de seguridad con respecto a efectos adversos. Sin embargo, en la actualidad, hay datos insuficientes para recomendar el uso rutinario de fórmulas infantiles suplementadas con probióticos.*

Acuerdo total: 100%.

Una revisión sistemática de Mugambi et al.¹²² incluyó 3 estudios con simbióticos (n=475), 10 estudios con probióticos (n=933) y 12 estudios con prebióticos (n=1,563). Los probióticos en fórmulas infantiles no tuvieron un efecto significativo en el crecimiento, frecuencia y consistencia de evacuaciones y no redujeron la incidencia de diarrea, cólico, regurgitaciones, llanto, inquietud o vómito, por lo que concluyen que la suplementación de las fórmulas infantiles con probióticos para recién nacidos y lactantes de término no se asocia a un incremento en el crecimiento o a efectos clínicos favorables.

Otra revisión sistemática de Mugambi et al.¹²³, sobre uso de fórmulas infantiles para lactantes pretérmino o de bajo peso al nacimiento, incluyó 4 estudios con probióticos (n=2,112) y 4 con prebióticos (n=126). En el grupo suplementado con probióticos no se encontraron diferencias significativas en el incremento de peso (DME = 1.96; IC 95%: -2.64 a 6.56), alimentación enteral máxima (DME = 35.20; IC 95%: -7.61 a 78.02) y el número de evacuaciones por día aumentó significativamente (DME = 1.60; IC 95%: 1.20-2).

La ESPGHAN publicó en 2011¹²⁴ una revisión sistemática en la que concluye que los datos científicos disponibles indican que: a) la suplementación de probióticos en fórmulas infantiles para niños sanos no plantea preocupaciones de seguridad con respecto al crecimiento y los efectos adversos, b) la administración de probióticos en fórmulas infantiles en lactantes pequeños (≤ 4 meses de edad) no tiene efectos clínicos claros, y c) aunque algunos probióticos adicionados a fórmulas infantiles en forma aislada o en combinación pueden tener efectos clínicos benéficos, no se recomienda el uso rutinario de fórmulas suplementadas con probióticos para lactantes.

Recomendación

De acuerdo al nivel de evidencia bajo observado y tomando en cuenta los beneficios y riesgos, sugerimos que las fórmulas infantiles suplementadas con probióticos no aportan beneficios para los lactantes.

38. *El uso de probióticos en mujeres embarazadas que amamantan a sus bebés puede reducir el riesgo de eczema en los niños. Sin embargo, la evidencia es insuficiente.*

Acuerdo total: 91%; acuerdo parcial: 8.33%; incierto 8.33%.

El metaanálisis de Cuello-García et al.¹⁰³ incluyó 29 estudios de probióticos suplementados a mujeres embarazadas, con lactancia materna y en lactantes. Los probióticos redujeron el riesgo de eczema cuando fueron usados en el tercer trimestre del embarazo (RR=0.71; IC 95%: 0.60-0.84), en madres que amamantaban a sus pequeños (RR=0.57; IC 95%: 0.47-0.69) o cuando se administraron a lactantes (RR=0.80; IC 95%: 0.47-0.69). No se encontraron evidencias de efectos en otras alergias, estado nutricional o incidencia de efectos adversos.

Otro metaanálisis¹⁰⁵ incluyó 17 estudios y reportó datos de 4,755 niños (2,381 en el grupo probiótico y 2,374 en el grupo control). Los lactantes tratados con probióticos tuvieron un RR significativamente más bajo para eczema comparado con los controles (RR=0.78; IC 95%: 0.69-0.8;

p=0.0003). No hubo diferencias en términos de prevención de asma (RR=0.99; IC 95%: 0.77-1.27; p=0.95), sibilancias (RR=1.02; IC 95%: 0.89-1.17; p=0.76), o rinoconjuntivitis (RR=0.9; IC 95%: 0.67-1.23; p=0.53). Los resultados del metaanálisis muestran que la suplementación de probióticos previene el eczema infantil.

La Organización Mundial de Alergias (WAO por sus siglas en inglés) publicó en 2015¹²⁵ una guía del uso de probióticos en la prevención de enfermedad alérgica en la que sugiere: a) usar probióticos en mujeres embarazadas con alto riesgo de tener un hijo alérgico, b) usar probióticos en mujeres que amamantan a niños con alto riesgo de desarrollar alergia, y c) usar probióticos en lactantes con alto riesgo de desarrollar alergia.

Recomendación

De acuerdo al nivel de evidencia moderado observado y tomando en cuenta los beneficios y riesgos, sugerimos el uso de probióticos en mujeres durante la lactancia o en lactantes con alto riesgo de desarrollar alergia.

Conclusiones

Los probióticos, por sus múltiples mecanismos de acción, han demostrado ser efectivos en la prevención de enfermedades infecciosas, inflamatorias y funcionales del aparato digestivo. La especificidad de cepa y la indicación en la entidad clínica precisa evaluada en los ECC son determinantes para el uso adecuado de los probióticos. El grupo de consenso mexicano sobre probióticos recomienda su uso en los siguientes trastornos gastrointestinales: en la prevención de la DAA, en el tratamiento de la diarrea aguda infecciosa, en la prevención de ICD y ECN, para disminuir los eventos adversos de la terapia de erradicación del *H. pylori*, para el alivio de los síntomas del SII, en el estreñimiento funcional del adulto, para inducir y mantener la remisión en pacientes con CUCI y pouchitis del adulto y en el tratamiento de la EHO y manifiesta.

Financiación

Agradecemos al Instituto Danone el apoyo económico para la realización de la reunión inicial de los integrantes del consenso. Esta organización no influyó en el diseño y conducción del consenso, ni en la recopilación, manejo, análisis, o interpretación de los resultados, tampoco en la preparación y redacción del documento para publicación.

Conflicto de intereses

Miguel A. Valdovinos es miembro del Consejo Asesor de Biocodex, Mayoly-Spindler, Takeda y Commonwealth. Es conferencista para Takeda, Ferrer, Mayoly-Spindler, Danone, Columbia, Biocodex. Ha recibido apoyo para el desarrollo académico de Takeda, Alfa Wassermann, Danone.

Ericka Montijo es conferencista para Mead Johnson, Danone y Biocodex.

Ana Teresa Abreu y Abreu es miembro del Consejo Asesor de laboratorios Sanofi, Takeda, Mayoly-Spindler, Almirall. Conferencista para Takeda, Sanofi, Mayoly-Spindler, Alfa Wassermann, Almirall, Carnot, Biocodex. Ha recibido apoyo para el desarrollo académico de Takeda, Sanofi, Asofarma, Biocodex, Danone.

Sollange Heller es miembro del Consejo Asesor de Mayoly-Spindler, conferencista de Mead Johnson Nutricionales, Novamil (Bayer), Mayoly-Spindler, Biocodex.

María Victoria Bielsa Fernández es conferencista para Alfa-Wassermann y Almirall. Miembro de Consejo Asesor de Alfa-Wassermann.

Francisco Bosques-Padilla es miembro del Consejo Asesor de Laboratorios Takeda y ponente para laboratorios Abvie, Janssen y Bristol-Myers Squibb México

Ramón Carmona-Sánchez es miembro del Consejo Asesor de Mayoly-Spindler. Ponente para Mayoly-Spindler y Asofarma.

Alejandra Consuelo es miembro del Consejo Asesor de Laboratorios Sanofi y conferencista de Sanofi y Mead Johnson Nutrition.

Enrique Coss-Adame es ponente de Laboratorios Takeda de México. Ha sido consultante y colabora con Laboratorios Asofarma de México.

José Antonio Chávez Barrera es miembro del Consejo Asesor de Mayoly-Spindler, Nestlé, Mead Johnson, Aspen, Sanfer, Carnot, Italmex y Takeda. Conferencista para laboratorios Nestlé, Aspen, Mead Johnson, Bayer, Sanfer, Astra Zeneca, Carnot, Italmex, Mayoly-Spindler y Takeda.

Mauricio de Ariño es conferencista para Takeda.

Octavio Gómez Escudero es miembro del Consejo Asesor de Laboratorios Almirall y conferencista para laboratorios Takeda, Astra-Zéneca, Almirall, Asofarma, Alfa-Wassermann.

María Sarai González-Huezo es miembro del Consejo Asesor de Bayer, Bristol, Roche y Janssen Cilag. Es conferencista para Bayer, Roche, Janssen, Merck.

María Eugenia Icaza Chávez es miembro del Consejo Asesor de Mayoly-Spindler. Conferencista para Mayoly-Spindler y Asofarma.

Miguel Morales Arámbula es conferencista para Takeda y Almirall.

Jaime Ramírez-Mayans es conferencista para Biocodex.

José María Remes-Troche es miembro del Consejo Asesor de Takeda Pharmaceuticals, Alfa-Wassermann y Almirall. Ponente para Takeda, Asofarma, Alfa-Wassermann, Almirall y Astra-Zeneca.

Eric Toro es conferencista para Sanofi y Mead Johnson Nutricionales.

Aldo Torre Delgadillo es conferencista de Merz Pharma y recibe apoyo para la investigación de Medix.

Rodrigo Vázquez Frías es conferencista y ha recibido apoyo para la investigación de Alexión, Mayoly-Spindler, Nestlé y Sanofi

Jesús Kazuo Yamamoto Furusho es miembro del Consejo Asesor de Takeda, Abbvie, Schering, MSD, Ferring, Pfizer, Janssen y Hospira. Es conferencista para Takeda, Abbvie, Schering, MSD, Janssen, Danone, Farmasa, Ferring, Novartis, Astra. Ha sido investigador y recibido fondos para la investigación por los laboratorios Bristol, Icon y Pfizer.

Francisco Guarner es miembro del Comité Científico del Instituto Danone en España y miembro del Consejo Asesor de Biocodex y Clasado. Ha participado en eventos educativos financiados por Danone, Biocodex, Sanofi, Stada, Casen-Recordati, Ferring y Abbvie.

Alejandro González Garay, Dante Bacarreza, María del Carmen Bojórquez-Ramos, Ana I. Burguete-García, Judith Flores-Calderón, Alfredo Larrosa Haro, Chiharu Murata, Mario Peláez Luna, Martha Eugenia Urquidi Rivera declaran no tener conflicto de intereses.

Referencias

1. Guarner F, Khan AG, Garisch J, et al. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines: Probiotics and prebiotics October 2011. *J Clin Gastroenterol.* 2012;46:468–81.
2. Floch MH, Walker WA, Sanders ME, et al. Recommendations for probiotic use-2015 update: Proceedings and consensus opinion. *J Clin Gastroenterol.* 2015;49 Suppl 1:S69–73.
3. Ritchie ML, Romanuk TN. A meta-analysis of probiotic efficacy for gastrointestinal diseases. *PLoS One.* 2012;7:e34938.
4. Cruchet S, Furnes R, Maruy A, et al. The use of probiotics in pediatric gastroenterology: A review of the literature and recommendations by Latin-American experts. *Paediatric Drugs.* 2015;17:199–216.
5. Valdovinos-García LR, Abreu AT, Valdovinos-Díaz MA. Uso de probióticos en la práctica clínica: resultados de una encuesta nacional dirigida a gastroenterólogos y especialistas en nutrición. *Rev Gastroenterol Mex.* 2015;80:19.
6. Fink A, Kosecoff J, Chassin M, et al. Consensus methods: Characteristics and guidelines for use. *Am J Public Health.* 1984;74:979–83.
7. Brouwers M, Kho ME, Browman GP, et al., On behalf of the AGREE Next Steps Consortium. AGREE II: Advancing guideline development, reporting and evaluation in healthcare. *Can Med Assoc J.* 2010;182:E839–42.
8. Higgins JP, Altman DG, Gøtzsche PC, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ.* 2011;343:d5928.
9. Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, et al. Development of AMSTAR: A measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC Med Res Methodol.* 2007;7:10.
10. Sanabria A, Rigau D, Rotaeche R, et al. Sistema GRADE: metodológica para la realización de recomendaciones para la practica clínica. *Aten Primaria.* 2015;47:48–55.
11. Morelli L, Capurso L. FAO/WHO guidelines on probiotics: 10 years later. *J Clin Gastroenterol.* 2012; 46 Suppl:S1–2.
12. Hill C, Guarner F, Reid G, 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.
13. Gibson GR, Roberfroid MB. Dietary modulation of the human colonic microbiota: Introducing the concept of prebiotics. *J Nutr.* 1995;125:1401–12.
14. Corzo N, Alonso JL, Azpiroz F, et al. Prebiotics: concepto, propiedades y efectos beneficiosos. *Nutr Hosp.* 2015; 31 (Supl I):99-118.
15. Bindels LB, Delzenne NM, Cani PD, et al. Towards a more comprehensive concept for prebiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2015;12:303–10.
16. Pandey KR, Naik SR, Vakil BV. Probiotics, prebiotics and synbiotics- a review. *J Food Sci Technol.* 2015;52:7577–87.
17. Brenner DJ, Staley JT, Krieg NR. Classification of procaryotic organisms and the concept of bacterial speciation. *Bacteriology iBsMoS*, editor: Baltimore: Williams and Wilkins; 2001.

18. Guarner F, Perdigon G, Corthier G, et al. Should yoghurt cultures be considered probiotic? *Br J Nutr.* 2005;93:783–6.
19. Chalmers TC, Smith H Jr, Blackburn B, et al. A method for assessing the quality of a randomized control trial. *Control Clin Trials.* 1981;2:31–49.
20. 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;13:1143–7.
21. Ducrotte P, Sawant P, Jayanthi V. Clinical trial: *Lactobacillus plantarum* 299v (DSM 9843) improves symptoms of irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol.* 2012;18:4012–8.
22. Ligaarden SC, Axelsson L, Naterstad K, et al. A candidate probiotic with unfavourable effects in subjects with irritable bowel syndrome: A randomised controlled trial. *BMC Gastroenterol.* 2010;10:16.
23. Videlock EJ, Cremonini F. Meta-analysis: Probiotics in antibiotic-associated diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012;35:1355–69.
24. Kontiokari T, Sundqvist K, Nuutinen M, et al. Randomised trial of cranberry-lingonberry juice and *Lactobacillus GG* drink for the prevention of urinary tract infections in women. *BMJ.* 2001;322:1571.
25. Guarner F, Requena T, Marcos A. Consensus statements from the Workshop “Probiotics and Health: Scientific evidence”. *Nutr Hosp.* 2010;25:700–4.
26. Doron S, Snyderman DR. Risk and safety of probiotics. *Clin Infect Dis.* 2015;60 Suppl 2:S129–34.
27. Alam S, Mushtaq M. Antibiotic associated diarrhea in children. *Indian Pediatr.* 2009;46:491–6.
28. McFarland LV. Systematic review and meta-analysis of *Saccharomyces boulardii* in adult patients. *World J Gastroenterol.* 2010;16:2202–22.
29. Hempel S, Newberry SJ, Maher AR, et al. Probiotics for the prevention and treatment of antibiotic-associated diarrhea: A systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2012;307:1959–69.
30. Sazawal S, Hiremath G, Dhingra U. Efficacy of probiotics in prevention of acute diarrhoea: A meta-analysis of masked, randomised, placebo-controlled trials. *Lancet Infect Dis.* 2006;6:374–82.
31. Szajewska H, Ruszczynski M, Radzikowski A. Probiotics in the prevention of antibiotic-associated diarrhea in children: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Pediatr.* 2006;149:367–72.
32. Johnston BC, Goldenberg JZ, Vandvik PO, et al. Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;CD004827.
33. Guarino A, Ashkenazi S, Gendrel D, et al. [European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/European Society for Pediatric Infectious Diseases evidence-based guidelines for the management of acute gastroenteritis in children in Europe: Update 2014]. *Zhonghua Er Ke Za Zhi.* 2015;53:499–509.
34. Gottlieb T, Heather CS. Diarrhoea in adults (acute). *BMJ Clin Evid.* 2011, 2011.
35. Guarino A, Dupont C, Gorelov AV, et al. The management of acute diarrhea in children in developed and developing areas: From evidence base to clinical practice. *Expert Opin Pharmacother.* 2012;13:17–26.
36. Allen SJ, Martinez EG, Gregorio GV, et al. Probiotics for treating acute infectious diarrhoea. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;CD003048.
37. Szajewska H, Skorka A, Dylag M. Meta-analysis: *Saccharomyces boulardii* for treating acute diarrhoea in children. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007;25:257–64.
38. Applegate JA, Fischer Walker CL, Ambikapathi R, et al. Systematic review of probiotics for the treatment of community-acquired acute diarrhea in children. *BMC Public Health.* 2013;13 Suppl 3:S16.
39. Szajewska H, Guarino A, Hojsak I, 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.
40. Wanke CA. Do probiotics prevent childhood illnesses? *BMJ.* 2001;322:1318–9.
41. Steffen R, Hill DR, DuPont HL. Traveler’s diarrhea. *JAMA.* 2015;313:71.
42. McFarland LV. Meta-analysis of probiotics for the prevention of traveler’s diarrhea. *Travel Med Infect Dis.* 2007;5:97–105.
43. Bernaola Aponte G, Bada Mancilla CA, Carreazo NY, et al. Probiotics for treating persistent diarrhoea in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;8:CD007401.
44. Gerding DN, Lessa FC. The epidemiology of *Clostridium difficile* infection inside and outside health care institutions. *Infect Dis Clin North Am.* 2015;29:37–50.
45. Pillai A, Nelson R. Probiotics for treatment of *Clostridium difficile*-associated colitis in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;CD004611.
46. Goldenberg JZ, Ma SS, Saxton JD, et al. Probiotics for the prevention of *Clostridium difficile*-associated diarrhea in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;5:CD006095.
47. Johnson S, Maziade PJ, McFarland LV, et al. Is primary prevention of *Clostridium difficile* infection possible with specific probiotics? *Int J Infect Dis.* 2012;16:e786–92.
48. Evans CT, Johnson S. Prevention of *Clostridium difficile* infection with probiotics. *Clin Infect Dis.* 2015;60 Suppl 2:S122–8.
49. O’Horo JC, Jindai K, Kunzer B, et al. Treatment of recurrent *Clostridium difficile* infection: A systematic review. *Infection.* 2014;42:43–59.
50. Johnston BC, Ma SS, Goldenberg JZ, et al. Probiotics for the prevention of *Clostridium difficile*-associated diarrhea: A systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2012;157:878–88.
51. Go MF. Review article: Natural history and epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther.* 2002;16 Suppl 1:3–15.
52. Malfertheiner P, Megraud F, O’Morain CA, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection—the Maastricht IV/Florence Consensus Report. *Gut.* 2012;61:646–64.
53. Dang Y, Reinhardt JD, Zhou X, et al. The effect of probiotics supplementation on *Helicobacter pylori* eradication rates and side effects during eradication therapy: A meta-analysis. *PLoS One.* 2014;9:e111030.
54. Wang ZH, Gao QY, Fang JY. Meta-analysis of the efficacy and safety of *Lactobacillus*-containing and *Bifidobacterium*-containing probiotic compound preparation in *Helicobacter pylori* eradication therapy. *J Clin Gastroenterol.* 2013;47:25–32.
55. Zheng X, Lyu L, Mei Z. *Lactobacillus*-containing probiotic supplementation increases *Helicobacter pylori* eradication rate: Evidence from a meta-analysis. *Rev Esp Enferm Dig.* 2013;105:445–53.
56. Zou J, Dong J, Yu X. Meta-analysis: *Lactobacillus* containing quadruple therapy versus standard triple first-line therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Helicobacter.* 2009;14:97–107.
57. Szajewska H, Horvath A, Piowarczyk A. Meta-analysis: The effects of *Saccharomyces boulardii* supplementation on *Helicobacter pylori* eradication rates and side effects during treatment. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010;32:1069–79.
58. Zhu R, Chen K, Zheng YY, et al. Meta-analysis of the efficacy of probiotics in *Helicobacter pylori* eradication therapy. *World J Gastroenterol.* 2014;20:18013–21.
59. Li S, Huang XL, Sui JZ, et al. Meta-analysis of randomized controlled trials on the efficacy of probiotics in

- Helicobacter pylori* eradication therapy in children. *Eur J Pediatr.* 2014;173:153–61.
60. Szajewska H, Horvath A, Kolodziej M. Systematic review with meta-analysis: *Saccharomyces boulardii* supplementation and eradication of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015;41:1237–45.
 61. Mahadeva S, Goh KL. Epidemiology of functional dyspepsia: A global perspective. *World J Gastroenterol.* 2006;12:2661–6.
 62. Talley NJ. Functional gastrointestinal disorders in 2007 and Rome III: Something new, something borrowed, something objective. *Rev Gastroenterol Disord.* 2007;7:97–105.
 63. Korterink JJ, Ockeloen L, Benninga MA, et al. Probiotics for childhood functional gastrointestinal disorders: A systematic review and meta-analysis. *Acta Paediatr.* 2014;103:365–72.
 64. Horvath A, Dziechciarz P, Szajewska H. Meta-analysis: *Lactobacillus rhamnosus* GG for abdominal pain-related functional gastrointestinal disorders in childhood. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;33:1302–10.
 65. Chey WD, Kurlander J, Eswaran S. Irritable bowel syndrome: A clinical review. *JAMA.* 2015;313:949–58.
 66. Rajilic-Stojanovic M, Jonkers DM, Salonen A, et al. Intestinal microbiota and diet in IBS: Causes, consequences, or epiphenomena? *Am J Gastroenterol.* 2015;110:278–87.
 67. Ford AC, Quigley EM, Lacy BE, et al. Efficacy of prebiotics, probiotics, and synbiotics in irritable bowel syndrome and chronic idiopathic constipation: Systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2014;109:1547–62, quiz 6, 62.
 68. Nikfar S, Rahimi R, Rahimi F, et al. Efficacy of probiotics in irritable bowel syndrome: A meta-analysis of randomized, controlled trials. *Dis Colon Rectum.* 2008;51:1775–80.
 69. Moayyedi P, Ford AC, Talley NJ, et al. The efficacy of probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome: A systematic review. *Gut.* 2010;59:325–32.
 70. Hoveyda N, Heneghan C, Mahtani KR, et al. A systematic review and meta-analysis: Probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome. *BMC Gastroenterol.* 2009;9:15.
 71. McFarland LV, Dublin S. Meta-analysis of probiotics for the treatment of irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol.* 2008;14:2650–61.
 72. Ortiz-Lucas M, Tobias A, Saz P, et al. Effect of probiotic species on irritable bowel syndrome symptoms: A bring up to date meta-analysis. *Rev Esp Enferm Dig.* 2013;105:19–36.
 73. Johanson JF, Kralstein J. Chronic constipation: A survey of the patient perspective. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007;25:599–608.
 74. Dimidi E, Christodoulides S, Fragkos KC, et al. The effect of probiotics on functional constipation in adults: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr.* 2014;100:1075–84.
 75. Miller LE, Ouwehand AC. Probiotic supplementation decreases intestinal transit time: Meta-analysis of randomized controlled trials. *World J Gastroenterol.* 2013;19:4718–25.
 76. Chmielewska A, Szajewska H. Systematic review of randomised controlled trials: Probiotics for functional constipation. *World J Gastroenterol.* 2010;16:69–75.
 77. Anabrees J, Indrio F, Paes B, et al. Probiotics for infantile colic: A systematic review. *BMC Pediatr.* 2013;13:186.
 78. Sung V. Probiotic interventions in infantile colic. *Curr Opin Clin Nutr.* 2015;18:307–11.
 79. Levri KM, Ketvertis K, Deramo M, et al. Do probiotics reduce adult lactose intolerance? A systematic review. *J Fam Pract.* 2005;54:613–20.
 80. Shaikat A, Levitt MD, Taylor BC, et al. Systematic review: Effective management strategies for lactose intolerance. *Ann Intern Med.* 2010;152:797–803.
 81. EFSA panel on Dietetic Products NaAN. Scientific opinion on the substantiation of health claims related to live yoghurt cultures and improved lactose digestion (ID 1143, 2976) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006. *EFSA J.* 2010;8:1763.
 82. Sartor RB. Mechanisms of disease: Pathogenesis of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol.* 2006;3:390–407.
 83. Rolfe VE, Fortun PJ, Hawkey CJ, et al. Probiotics for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006:CD004826.
 84. Butterworth AD, Thomas AG, Akobeng AK. Probiotics for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008:CD006634.
 85. Fedorak RN, Feagan BG, Hotte N, et al. The probiotic VSL#3 has anti-inflammatory effects and could reduce endoscopic recurrence after surgery for Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015;13, 928-35.e2.
 86. Fujiya M, Ueno N, Kohgo Y. Probiotic treatments for induction and maintenance of remission in inflammatory bowel diseases: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin J Gastroenterol.* 2014;7:1–13.
 87. Sang LX, Chang B, Zhang WL, et al. Remission induction and maintenance effect of probiotics on ulcerative colitis: A meta-analysis. *World J Gastroenterol.* 2010;16:1908–15.
 88. Shen J, Zuo ZX, Mao AP. Effect of probiotics on inducing remission and maintaining therapy in ulcerative colitis, Crohn's disease, and pouchitis: Meta-analysis of randomized controlled trials. *Inflamm Bowel Dis.* 2014;20:21–35.
 89. Singh S, Stroud AM, Holubar SD, et al. Treatment and prevention of pouchitis after ileal pouch-anal anastomosis for chronic ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;11:CD001176.
 90. Gionchetti P, Rizzello F, Venturi A, et al. Oral bacteriotherapy as maintenance treatment in patients with chronic pouchitis: A double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology.* 2000;119:305–9.
 91. Mimura T, Rizzello F, Helwig U, et al. Once daily high dose probiotic therapy (VSL#3) for maintaining remission in recurrent or refractory pouchitis. *Gut.* 2004;53:108–14.
 92. Spiller RC. Changing views on diverticular disease: impact of aging, obesity, diet, and microbiota. *Neurogastroenterol Motil.* 2015;27:305–12.
 93. Maconi G, Barbara G, Bosetti C, et al. Treatment of diverticular disease of the colon and prevention of acute diverticulitis: a systematic review. *Dis Colon Rectum.* 2011;54:1326–38.
 94. Fuccio L, Guido A, Eusebi LH, et al. Effects of probiotics for the prevention and treatment of radiation-induced diarrhea. *J Clin Gastroenterol.* 2009;43:506–13.
 95. Suadoni MT. Are probiotics more efficacious than placebo at preventing radiotherapy-induced diarrhoea in adults with cancer. *J Radiother Pract.* 2013;13:226–35.
 96. Hamad A, Fragkos KC, Forbes A. A systematic review and meta-analysis of probiotics for the management of radiation induced bowel disease. *Clin Nutr.* 2013;32:353–60.
 97. Wang Q, Dong J, Zhu Y. Probiotic supplement reduces risk of necrotizing enterocolitis and mortality in preterm very low-birth-weight infants: An updated meta-analysis of 20 randomized, controlled trials. *J Pediatr Surg.* 2012;47:241–8.
 98. Bernardo WM, Aires FT, Carneiro RM, et al. Effectiveness of probiotics in the prophylaxis of necrotizing enterocolitis in preterm neonates: A systematic review and meta-analysis. *J Pediatr (Rio J).* 2013;89:18–24.
 99. AlFaleh K, Anabrees J. Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Evid Based Child Health.* 2014;9:584–671.
 100. Yang Y, Guo Y, Kan Q, et al. A meta-analysis of probiotics for preventing necrotizing enterocolitis in preterm neonates. *Braz J Med Biol Res.* 2014;47:804–10.
 101. Dilli D, Aydin B, Fettah ND, et al. The pro-pre-save study: Effects of probiotics and prebiotics alone or combined on

- necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. *J Pediatr*. 2015;166, 545-51.e1.
102. Osborn DA, Sinn JK. Probiotics in infants for prevention of allergic disease and food hypersensitivity. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;CD006475.
 103. Cuello-Garcia CA, Brozek JL, Fiocchi A, et al. Probiotics for the prevention of allergy: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;136:952-61.
 104. Kong XY, Yang Y, Guan J, et al. Probiotics' preventive effect on pediatric food allergy: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Chin Med Sci J*. 2014;29:144-7.
 105. Zuccotti G, Meneghin F, Aceti A, et al. Probiotics for prevention of atopic diseases in infants: Systematic review and meta-analysis. *Allergy*. 2015;70:1356-71.
 106. Al-Omran M, Albalawi ZH, Tashkandi MF, et al. Enteral versus parenteral nutrition for acute pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;CD002837.
 107. Poropat G, Giljaca V, Hauser G, et al. Enteral nutrition formulations for acute pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;CD010605.
 108. Cope K, Risby T, Diehl AM. Increased gastrointestinal ethanol production in obese mice: Implications for fatty liver disease pathogenesis. *Gastroenterology*. 2000;119:1340-7.
 109. Wigg AJ, Roberts-Thomson IC, Dymock RB, et al. The role of small intestinal bacterial overgrowth, intestinal permeability, endotoxaemia, and tumour necrosis factor alpha in the pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis. *Gut*. 2001;48:206-11.
 110. Drenick EJ, Fisler J, Johnson D. Hepatic steatosis after intestinal bypass-prevention and reversal by metronidazole, irrespective of protein-calorie malnutrition. *Gastroenterology*. 1982;82:535-48.
 111. Lichtman SN, Keku J, Schwab JH, et al. Hepatic injury associated with small bowel bacterial overgrowth in rats is prevented by metronidazole and tetracycline. *Gastroenterology*. 1991;100:513-9.
 112. Ma YY, Li L, Yu CH, et al. Effects of probiotics on nonalcoholic fatty liver disease: A meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2013;19:6911-8.
 113. Liu Q, Duan ZP, Ha DK, et al. Synbiotic modulation of gut flora: Effect on minimal hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. *Hepatology*. 2004;39:1441-9.
 114. Bajaj JS, Saeian K, Christensen KM, et al. Probiotic yogurt for the treatment of minimal hepatic encephalopathy. *Am J Gastroenterol*. 2008;103:1707-15.
 115. Sharma P, Sharma BC, Puri V, et al. An open-label randomized controlled trial of lactulose and probiotics in the treatment of minimal hepatic encephalopathy. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2008;20:506-11.
 116. Mittal VV, Sharma BC, Sharma P, et al. A randomized controlled trial comparing lactulose, probiotics, and L-ornithine L-aspartate in treatment of minimal hepatic encephalopathy. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2011;23:725-32.
 117. Saji S, Kumar S, Thomas V. A randomized double blind placebo controlled trial of probiotics in minimal hepatic encephalopathy. *Trop Gastroenterol*. 2011;32:128-32.
 118. Bajaj JS, Heuman DM, Hylemon PB, et al. Randomised clinical trial: Lactobacillus GG modulates gut microbiome, metabolome and endotoxemia in patients with cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;39:1113-25.
 119. Sharma K, Pant S, Misra S, et al. Effect of rifaximin, probiotics, and L-ornithine L-aspartate on minimal hepatic encephalopathy: A randomized controlled trial. *Saudi J Gastroenterol*. 2014;20:225-32.
 120. Zhao XH, Feng Q, Zhang J. A randomized-controlled trial to compare the effect of lactulose and probiotics on treatment of minimal hepatic encephalopathy. *Pract J Clin Med*. 2013;10:61-73.
 121. Dhiman RK, Rana B, Agrawal S, et al. Probiotic VSL#3 reduces liver disease severity and hospitalization in patients with cirrhosis: A randomized, controlled trial. *Gastroenterology*. 2014;147:1327-37, e3.
 122. Mugambi MN, Musekiwa A, Lombard M, et al. Synbiotics, probiotics or prebiotics in infant formula for full term infants: A systematic review. *Nutr J*. 2012;11:81.
 123. Mugambi MN, Musekiwa A, Lombard M, et al. Probiotics, prebiotics infant formula use in preterm or low birth weight infants: A systematic review. *Nutr J*. 2012;11:58.
 124. Braegger C, Chmielewska A, Decsi T, et al. Supplementation of infant formula with probiotics and/or prebiotics: a systematic review and comment by the ESPGHAN committee on nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2011;52:238-50.
 125. Fiocchi A, Pawankar R, Cuello-Garcia C, et al. World Allergy Organization-McMaster University Guidelines for Allergic Disease Prevention (GLAD-P): Probiotics. *World Allergy Organ J*. 2015;8:4.