

PRODUCTOS Y EFECTOS

Keyra León (1), Huniades Urbina-Medina (2), Editza Sanchez (3), Abraham Abraham (4), Maria Teresa Artis (5)

RESUMEN

Los beneficios terapéuticos y los mecanismos de acción de los Probióticos han sido ampliamente demostrados, siendo locales y sistémicos. *Saccharomyces boulardii*, (levadura) se encuentra disponible como liofilizado y se utiliza principalmente en el tratamiento y prevención de diarrea y otras patologías gastrointestinales. El mecanismo de acción es múltiple e incluye modificación en la célula huésped, en la respuesta proinflamatoria, la secreción hidroelectrolítica, estimulación inmunológica, neutralización de las toxinas, disminución de la adherencia de las bacterias e inhibición de la translocación de los patógenos. Los *Lactobacillus*, presentes en el tracto gastrointestinal y la vagina, son bacterias Gram positivas que producen ácido láctico como principal producto de la fermentación. *Bacillus clausii*, Gram positivo formador de esporas, produce efectos beneficiosos en el tracto gastrointestinal, por medio de la liberación de compuestos antimicrobianos y modulación de la actividad inmune, aumentando la producción de inmunoglobulina A secretora. Los efectos farmacológicos de estos probióticos, son cepa específicos, por lo que su selección se debe basar de acuerdo a los efectos demostrados a cada uno.

Palabras clave: mecanismo de acción, probióticos, niños, adolescentes.

PRODUCTS AND EFFECTS

SUMMARY

The therapeutic benefits and mechanisms of action of probiotics have been demonstrated, mainly systemic and at the intestinal lumen. *Saccharomyces boulardii* (yeast) is available in a lyophilized form and is primarily used in the treatment and prevention of diarrhea and other gastrointestinal diseases. The mechanism of action is multiple and includes modification of the host cell, the pro-inflammatory response, electrolyte secretion, immune stimulation, neutralization of toxins, reduced adherence of bacteria and inhibition of translocation of pathogens. *Lactobacillus* present in the gastrointestinal tract and vagina are Gram positive bacteria that produce lactic acid as a major fermentation product. *Bacillus clausii*, spore-forming Gram positive, produce beneficial effects in the gastrointestinal tract, through the release of antimicrobial compounds and modulating immune activity, increasing the production of secretory immunoglobulin. The pharmacological effects of these probiotics, are specific strain, so its selection should be based according to their demonstrated effects.

Keywords: mechanism of action, probiotics, kids, adolescents.

INTRODUCCION

Los beneficios terapéuticos y los mecanismos de acción de los probióticos en pacientes con enfermedad gastrointestinal han sido ampliamente demostrados (1). Afectan el ecosistema intraluminal, estimulando el sistema inmune mucosal a través de antagonismo/competencia con patógenos potenciales, modifican la composición y función de la microbiota comensal y las respuestas inmunológicas y epiteliales del huésped (2). Aunque se describen diferentes mecanismos que mejoran la salud sus beneficios comprobados son cepa específicos (3).

Los mecanismos descritos para ejercer su efecto protector

se clasifican en:

- ** Efectos relacionados con el sistema inmune: reforzando la barrera epitelial, disminuyendo el acceso de los microorganismos patógenos y participando en la diferenciación del sistema inmune intestinal (4). Estos mecanismos pueden ser :
 - Locales: a nivel de la luz intestinal, con disminución de la adhesión por competitividad de los diferentes patógenos, estimulación de los genes productores de mucina y liberación de metabolitos activos antibacterianos (bacteriocinas) (5). Algunas cepas de lactobacilos y bifidobacterias, solas o en combinación, han demostrado efecto antibacteriano desplazando, compitiendo o inhibiendo ciertos patógenos (ej. *E. coli*, *Clostridium difficile*) (4).
 - Sistémicos: efectos que van más allá del intestino, tales como aumento de la Inmunoglobulina A secretora, activación de macrófagos y fagocitosis, regulación de la diferenciación de los linfocitos T y secreción de citoquinas (4).
- ** Efectos no relacionados con el sistema inmune: modificando el pH intraluminal a través del aumento de la producción de ácidos grasos de cadena corta (AGCC), los cuales permiten mantener un pH intraluminal fa-

- (1) Pediatra Gastroenterólogo., Adjunto al servicio de Gastroenterología del Hospital Domingo Luciani. Caracas
- (2) Pediatra Intensivista, Director de Postgrado de Medicina Crítica pediátrica UCV, Hospital de Niños J.M. de los Ríos. Caracas
- (3) Pediatra Adjunto del Hospital Los Samanes, Maracay. Presidente SVPP Filial Aragua.
- (4) Pediatra Gastroenterólogo, Instituto Medico La Floresta. Caracas
- (5) Pediatra Gastroenterólogo. Adjunto al Servicio de Gastroenterología. Hospital Las Garzas, Barcelona, Estado Anzoátegui

Autor corresponsal Dra. Keira Leon

Telefono: 02129080651 / Correo electrónico: keiramara@hotmail.com

vorable para conservar eubiosis. Además los AGCC resultan fuente de energía para la replicación y maduración del enterocito, favoreciendo la integridad mucosal. Por otro lado, se comportan como reguladores del equilibrio metabólico, protegiendo contra la dislipidemias y la obesidad. (6,7).

Los mecanismos de acción de los probióticos bacterias productoras de ácido láctico del genero *Lactobacillus* o *Bifidobacterium*, de la levadura *Saccharomyces boulardii*, la bacteria *E. coli* Nissle 1917 y el *Streptococcus termophilus* también han sido ampliamente estudiados (8). A continuación se detallan las propiedades específicas de las cepas de los microorganismos más utilizadas en el espectro clínico de la enfermedad gastrointestinal.

SACCHAROMYCES BOULARDII

Es una levadura natural no modificada genéticamente aislada de la corteza del árbol litchi en Indochina. Para su efecto terapéutico, se emplea la forma liofilizada de *Saccharomyces boulardii* como principio activo (9,10).

Mecanismos de acción

Los mecanismos de acción pueden ser clasificados en tres áreas principales:

- Acción antimicrobiana
- Acción trófica
- Acción inmunoreguladora

El mecanismo de acción mediante el cual ejerce sus efectos farmacológicos es múltiple e incluye modificación en la célula huésped de las vías de señalización implicadas en la respuesta pro-inflamatoria y en la secreción hidroelectrolítica, estimulación de la inmunidad del huésped, neutralización de las toxinas bacterianas, disminución de la adherencia de las bacterias a las células epiteliales intestinales, mantenimiento de la permeabilidad de la membrana e inhibición de la translocación de los patógenos (11).

USOS CLÍNICOS

1. Profilaxis y tratamiento de la diarrea asociada a antibióticos.
2. Prevención de la enfermedad recurrente asociada a *Clostridium difficile*
3. Diarrea aguda
4. Diarrea del viajero

SACCHAROMYCES

Saccharomyces boulardii

Aparte de las indicaciones terapéuticas mencionadas, *S. boulardii* acredita suficiente evidencia científica en otras indicaciones, tales como diarrea asociada a nutrición enteral, enteropatía asociada al Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida, infección por *Helicobacter pylori* y enfermedad inflamatoria intestinal. Asimismo, hay otras patologías, tales como síndrome de intestino irritable, giardiosis y amebosis

intestinal aguda en los que *S. boulardii* también se ha investigado (12).

Presentación disponible: Cápsulas y sobres contienen: Liofilizado de *Saccharomyces boulardii*: 4 x 10⁸ a 4 x 10¹⁰ de células vivas 200mg.

Dosis recomendada: 1 cápsula o un sobre, dos veces al día.

Al ejercer un efecto local, en tubo digestivo, sin absorción a la circulación sistémica, no es necesario ningún ajuste de la dosis por razón de insuficiencia hepática o renal. No se recomienda el uso de *S. boulardii* en lactantes menores de 2 meses (13).

Administración: es vía oral, al ser administrado de esta manera regularmente, *S. boulardii* no se instala en el tracto gastrointestinal, sino que lo recorre manteniendo su forma viable a un nivel estable de concentración a partir del 3er día de administración. La levadura desaparece de las heces 48 horas después de interrumpir la terapia (12).

Contraindicaciones: No se debe administrar *S. boulardii* con medicamentos antifúngicos orales o parenterales, ni con bebidas alcohólicas. Son pocos los casos reportados en los que se ha vinculado a *S. boulardii* con cultivos de heces positivos y fungemia. En los casos documentados, todos los pacientes tuvieron un catéter venoso central permanente y es posible que su condición inmunocomprometida haya exacerbado, en algunos casos, la expresión de los síntomas (13).

La fungemia causada por *S. boulardii* desapareció, ya sea espontáneamente con la discontinuación del producto o como consecuencia del tratamiento antimicótico, y en algunos casos también fue necesario retirar el catéter. La infección del catéter durante la manipulación de los sobres o cápsulas parece ser el mecanismo etiopatogénico más probable. En consecuencia, la administración de *S. boulardii* liofilizada fue contraindicada en los pacientes con catéter venoso central permanente (13).

Efectos adversos: entre los que han sido descritos se encuentran mayoritariamente el estreñimiento e hipersensibilidad a alguno de sus componentes (10).

Interacciones: la administración concomitante de *S. boulardii* y fármacos antifúngicos en el intestino puede disminuir su eficacia. No se recomienda su administración concomitantemente con alimentos a temperatura muy elevada (> 50° C) (10).

LACTOBACILLUS

Lactobacillales es una de las órdenes con mayor diversidad filogenética de bacterias productoras de ácido láctico. En general las bacterias ácido láctico (BAL) son cocos o bacilos de longitud variable, Gram positivos, no esporulados, no móviles, anaeróbicos, microaerófilos o aerotolerantes; producen ácido láctico como el único o principal producto de la fermentación de los carbohidratos (14).

En el grupo de las BAL, se han caracterizado más de 150 especies y subespecies aunque no en todas se ha logrado demostrar efectos terapéuticos en patologías específicas (15).

La cepa más estudiada de BAL es *Lactobacillus rhamnosus* GG, en la cual se han determinado diferentes mecanismos de acción para sus efectos benéficos en el humano. Más recientemente, se ha evaluado la respuesta del uso del *Lactobacillus reuteri* en patologías gastrointestinales en niños, especialmente el cólico infantil. Estos aun no se encuentran disponibles actualmente en Venezuela. A pesar de que se han hecho estudios con *Lactobacillus rhamnosus* Lcr35 y con *Lactobacillus acidophilus*, hasta el momento las únicas cepas con mayor nivel de recomendación en las patologías gastrointestinales más comunes en pediatría son *Lactobacillus* GG y *L. reuteri* (5).

Lactobacillus rhamnosus GG (LGG), esta cepa está registrada en la American Type Cell Collection (ATCC) con el número 53103 (Valio Ltd Finlandia), fue aislado en 1983 originalmente a partir de muestras fecales de un adulto sano por Sherwood Gorbach y Barry Goldwin, explicando sus típicas letras del apellido GG. Inicialmente clasificados como *L. acidophilus* GG posteriormente fue reclasificado como una cepa de *L. rhamnosus* (4,16).

Mecanismo de acción:

- Defensa intestinal
- Efecto de barrera
- Modulación de la respuesta inmune
- Tolerancia inmunológica

El *Lactobacillus rhamnosus* GG se ha aislado de una microbiota intestinal humana sana, se adhieren temporalmente a la membrana mucosa y permanecen en el sitio durante una semana. También puede ser encontrado en el tracto urinario y genital. La colonización no es permanente, porque genera una respuesta inmunitaria en la mucosa que previene la colonización permanente, con el incremento de linfocitos con los cuales interactúan a nivel de los receptores linfocitarios de la inmunidad innata y otras subpoblaciones de linfocitos. Esto conlleva a la síntesis de citoquinas reguladoras con capacidad de favorecer tolerancia inmunológica e inducir una respuesta inmune frente a patógenos intestinales no comensales de la microbiota intestinal normal. Su permanencia en el tracto intestinal por más tiempo, facilita la resistencia inespecífica del huésped y la exclusión de patógenos del intestino. A estos mecanismos que contribuyen en la defensa intestinal se denominan efecto de barrera, que modifican la respuesta a los antígenos, aumenta la secreción de IgA específica frente a rotavirus. Produce además, enzimas hidrolíticas que previene o disminuye la inflamación y muerte celular programada del revestimiento de las células epiteliales intestinales. También al adherirse a las células de la mucosa, pueden competir por los nutrientes y produce una sustancia que inhibe las bacterias y cambios fecales β -glucuronidasa, que puede ser un marcador de metabolismo bacteriano intestinal. LGG induce la producción de óxido nítrico, afectando los mecanismos de la diarrea (4, 17).

En conclusión, LGG puede suprimir el crecimiento intestinal de un patógeno y reducir su translocación a la circu-

lación sanguínea y los órganos, mejorar las respuestas inmunitarias sistémica y local, estabilizar la barrera mucosa durante una infección, reduciendo así las infecciones y mejorando la recuperación.

Usos clínicos y dosis: Ha sido una de las cepas probióticas más ampliamente estudiada, utilizadas en una variedad de productos probióticos comercialmente disponibles. Los efectos beneficiosos de esta cepa han sido ampliamente estudiados en ensayos clínicos y estudios de intervención humana (18).

La dosis diaria suficiente de *L. rhamnosus* GG para provocar efectos en la salud es entre 10⁸ y 10¹⁰ ufc/día, en función del parámetro de resultados que se considere.

Diarrea aguda, asociada a menudo a rotavirus, a dosis de 3 x 10⁹ unidades formadoras de colonias (UFC), dos veces al día por un máximo de 6 días (19). También se han postulado dosis de 10¹⁰⁻¹¹ UFC dos veces al día, 200 mg cada 8 horas o de 5 a 40 x 10⁹ UFC. LGG ha sido suspendido en las formas de leche, solución de rehidratación oral o agua, por vía oral dos veces por día o ad libitum (según la demanda) en formulas infantiles, administradas a los pacientes, durante siete días o hasta la salida del hospital. (4, 20)

Diarrea aguda asociada a antibióticos (DAA) puede ser prevenida si se comienza en forma precoz, sin efectos secundarios destacables en niños previamente sanos a una dosis alta (entre 5 x 10⁹ y 40 x 10⁹ UFC/día). No existen datos que sugieran que los probióticos sean eficaces en el tratamiento de la DAA una vez establecida. Para la diarrea (*Clostridium difficile*), se informó el uso de 5 x 10⁹ bacterias de LGG vivas por gramo de polvo liofilizado por vía oral en una dosis de 125 miligramos dos veces por día durante dos semanas (20-23)

Manifestaciones alérgicas de alergia, eccema y atopia: Hay estudios que avalan la disminución de dermatitis atópica, cese de la presencia de hematoquecia en las heces, acelerar la adquisición de tolerancia a la proteína leche de vaca cuando *Lactobacillus* GG (1.4x10⁷ UFC/100 ml) fue incorporado a una fórmula con su proteína extensamente hidrolizada. También hay estudios que demuestran la disminución de la dermatitis atópica en lactantes cuando las madres recibieron una cápsula que contenía 1 x 10⁹ UFC de *Lactobacillus* GG, 2 a 4 semanas previas al parto y que se continuaba durante 6 meses después del nacimiento en casos de alto riesgo de alergia (4, 24, 25).

Dolor abdominal funcional: 3 x 10⁹ de LGG por vía oral dos veces por día durante cuatro semanas (20).

Síndrome de intestino irritable: 10¹⁰ – 10¹¹ UFC, dos veces al día por 4 a 8 semanas (18,20).

Puede ser útil para disminuir el riesgo de enfermedades respiratorias en los niños que concurren a guarderías infantiles o en quienes están expuestos al riesgo de infecciones nosocomiales y también los niños que reciben 100 ml de una fórmula que contenía 10⁹ UFC de *Lactobacillus* GG. Se están haciendo estudios evaluando la posibilidad de disminuir las exacerbaciones respiratorias en pacientes con fibrosis quística. (4, 23, 26).

Se han presentados trabajos sobre el uso de LGG para disminuir: la frecuencia de caries dentales, disminución de actividad clínica en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (28), recuperación inmunonutricional de niños desnutridos graves (28).

Presentación: Se consumen en muchos tipos de productos, por ejemplo en forma de cápsula (2,5, 6, 10, 15, 20 y 30 x 10¹² x UFC) así como en tabletas masticables (1,5 y 2,5 x 10¹² UFC y con recubrimiento entérico, sobres con polvo liofilizado (5 x 10¹² UFC y 6 x 10⁹ UFC), contenidos en yogur y quesos, leches fermentadas o fórmulas extensamente hidrolizadas (1.4x10⁷ UFC/100 ml).

Seguridad: La seguridad de *L. rhamnosus GG* se ha estudiado más extensamente que la de cualquier otra bacteria probiótica. *L. rhamnosus GG* tiene un seguro historial de uso, incluso en comidas y esto se ha documentado repetidamente en estudios experimentales y clínicos. Precaución en pacientes inmunosuprimidos y en aquellos con intestino corto (18, 24).

LACTOBACILLUS REUTERI

Fue descubierto en la leche de una madre peruana y clasificado erróneamente como una cepa de *L. fermentum*. En 1980 fue identificado como una especie distinta y se le asignó el nombre de reuteri en recuerdo a su descubridor, Gerhardt Reuter. *L. reuteri* se caracteriza por sintetizar una molécula con estructura química simple a partir del glicerol, el β-proionaldehído, que recibió el nombre de reuterina y posee potente actividad antibacteriana para numerosos enteropatógenos pero que no alteraría la microbiota residente del intestino (4).

En 2008, análisis del genoma de *L. reuteri* ATCC 55730 determinó que era portador en su ADN cromosómico de un gen para una beta-lactamasa, pero que, adicionalmente, era capaz de transferir esta resistencia a antibióticos a otras bacterias de la microbiota. Posteriormente se obtuvo una cepa derivada, la cual recibió la denominación de *L. reuteri* DSM 17938. Pruebas adicionales in vitro confirmaron que las características de la cepa original de *L. reuteri*, incluso aquellas que la caracterizaban como un probiótico, se mantenían en la nueva cepa (4).

Mecanismo de acción y usos: Entre sus características más importantes es que posee resistencia a los antibióticos. Además mejora la respuesta inmune en el tracto intestinal, tiene efecto terapéutico en los pacientes con diarrea aguda y disminuye los efectos secundarios asociados a la terapia antibiótica para *Helicobacter pylori* (29). Su uso más importante se ha descrito en los pacientes con cólico infantil, donde su efecto parece estar relacionado con la inhibición del crecimiento de la microbiota coliforme productora de gas, mejorando el vaciamiento gástrico y modificando la percepción del dolor por mecanismos que aun no se encuentran bien definidos (30,31).

Presentaciones disponibles y administración: *L. reuteri* DSM 17938 se distribuye a nivel mundial en presentación de

0,2x10⁸ UFC por gota y la dosis es 5 gotas al día por 28 días (32). Hasta ahora no está disponible en Venezuela.

Efectos secundarios: Se considera inocuo. Solo se ha reportado flatulencia como efecto secundario a su uso.

BACILLUS CLAUSII

Es un germen Gram-positivo, estrictamente aeróbico que tolera el medio alcalino, no patógeno, móvil, flagelar, formador de esporas y como la mayoría de las bacterias del género *Bacillus*, lo hace en forma de barras o listones con márgenes filamentosos de aspecto blanco cremoso. De presencia ubicua incluyendo el intestino humano, está rodeado por una pared celular de buen espesor cuyo componente es un peptidoglicano. Existe en forma de bacilo incluyendo el intestino humano y en forma de spora, altamente resistente a condiciones físicas y químicas adversas. La temperatura óptima de crecimiento 40°C y pH 9,0 y se encuentra en las deposiciones del 80% de los sujetos sanos, pero en concentraciones mucho más bajas que otras bacterias intestinales, lo cual sugiere es un componente menor de la microbiota intestinal (33-35).

Taxonomía

Pertenece a la familia de los Firmicutes, de la clase Bacilos cuya orden pertenece a los Bacillales. Familia: Bacillaceae, género: *Bacillus*, especie: *Clausii*, cepa: KSM-K16. Su secuenciación genética tiene un nivel de calidad 6 y está concluido (36).

Farmacocinética.

B. clausii tiene mucha afinidad por sustancias o medios alcalinos –se les denomina alcalifílicas- y produce una clase de enzimas llamadas subtilisinas conocidas como proteasas de alto poder básico (37). Justamente, la naturaleza alcalifílica del organismo ha demostrado ser útil en la prevención y el tratamiento de diversos trastornos gastrointestinales (38).

B. clausii durante la esporulación puede conducir a efectos positivos en el tracto gastrointestinal. Se encontró que las cepas liberan compuestos antimicrobianos y modulan la actividad inmune aumentando la producción de inmunoglobulina A secretora.

La resistencia de las esporas a los antibióticos hace que sea especialmente útil para su uso en conjunto con el tratamiento antimicrobiano. Las esporas y sus formas vegetativas son resistentes a antibióticos como penicilinas, cefalosporinas, aminoglucósidos, macrólidos, clindamicina, tetraciclina, rifampicina y cloranfenicol (39,40).

Este microorganismo se puede encontrar en muchos ambientes alcalinos, incluyendo el suelo y el hábitat marino. Sin embargo, en forma de esporas resiste el medio ácido artificial y humano por lo menos durante 2 horas a una temperatura de 37°C, por lo que pasan al duodeno en ese lapso de tiempo, intactas. También resisten las sales biliares por 24 horas y al calor húmedo a 100°C por 20 a 30 minutos y al calor seco la supervivencia es 1000 veces mayor (41).

Usos Clínicos: Coadyuvante en el tratamiento de diarrea

provocada por alteraciones de la microbiota intestinal.

Presentación comercial disponible: Vial y cápsulas duras. Esporas de *Bacillus clausii*: 2 billones UFC. Vehículo 5ml cbp.

Dosis recomendadas: 1 vial cada 12 horas en lactantes y menores de 12 años. Mayores de 12 años y adultos: 1 vial o 1 capsula 3 veces al día.

Administración: Sólo vía oral.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a algunos de los componentes de la fórmula.

Precaución general: Ninguna en particular

Efectos adversos: Se han reportado reacciones de hipersensibilidad, erupciones cutáneas y urticaria.

Interacciones medicamentosas: No se conocen medicamentos o alimentos que modifiquen su efecto.

REFERENCIAS

1. Ng S, Hart AL, Kamm M, Stagg A, Knight S. Mechanisms of action of probiotics: recent advances. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15:300–310
2. Sander M, Guarner F, Guerrant R, Holt P, Quigley E, Sartor R, et al. An update on the use and investigation of probiotics in health and disease. *Gut* 2013; 62:787-796.
3. Mugambi M, Musekiwa A, Lombart M, Young T, Blaauw R. Synbiotics, probiotics or prebiotics in infant formula for full term infants: a systematic review. *Nutr J* 2012; Oct (4) 11- 81.
4. Datillo A, Saavedra J. Probiotics in pediatrics: A review of concepts, mechanisms, and benefits. *Clin Nutr Highligths* 2009;5 (1):
5. Cruchet S, Furnes R, Maruy A, Hebel E, Palacios J, Medina F, et al. The Use of Probiotics in Pediatric Gastroenterology: A Review of the Literature and Recommendations by Latin-American Experts. *Pediatr Drugs* 2015; 17 (3): 199-216.
6. Sanchez M, Panahi S, Tremblay A, Childhood Obesity: A Role for Gut Microbiota? *Int J Environ Res Public Health* 2015;12 (1): 162-175
7. Escobedo G, Lopez-Ortiz R, Torres-Castro I. Gut microbiota as a key player in triggering obesity, systemic inflammation and insulin resistance. *Rev Invest Clin* 2014; 66 (5): 450-459
8. Belisario J, Napolitano M. Human microbiomes and their roles in dysbiosis, common diseases, and novel therapeutic approaches. *Front Microbiol* 2015; 6: 1050
9. McFarland LV. Systematic review and meta-analysis of saccharomyces boulardii in adult patients. *World J Gastroenterol* 2010; 16(18):2202-2222.
10. Dossier Hospitalario Ultra-Levura. *Saccharomyces Boulardii* [en línea]. 2011 Disponible en: <http://www.elprobiotico.com/wpcontent/uploads/2013/10/dossier-hospitalari-ul-final>. [Fecha de consulta: 03 Jun 2015].
11. Tormo Carnicé R. Probióticos. Concepto y mecanismos de acción. *An Pediatr* 2006; 4(1):30-41. Disponible en: <http://www.analesdepediatría.org/es/probioticos-concepto-mecanismos-accion/13092364>. [Fecha de consulta 03 Jun 2015];
12. Buts JP. Ejemplo de un medicamento probiótico: *Saccharomyces boulardii* liofilizada. *Rev Gastroenterol* 2005; 25:176-188.
13. Berni R, Cucchiara S, Cuomo R, Pace F, Papale F. *Saccharomyces boulardii*: a summary of the evidence for gastroenterology clinical practice in adults and children. *Europ Rev Med Pharm Sci* 2011; 15:809–822.
14. Akhondi-Meybodi M, Rahimian M, Salmanroghani H, Ambirbeigy M, Baghbanian M, Ghelmani S. Study of the effect of probiotic *saccharomyces boulardii* on the treatment of irritable bowel syndrome. *J Biol Today's World* 2014; 3(7):152–156.
15. Ramírez J, Rosas P, Velasquez M, Ulloa J, Arce M. Bacterias lácticas: importancia en alimentos y sus efectos en la salud. *Rev Fuente* 2011; 2 (7): 1-16.
16. Brunser O. Las posibilidades del empleo de lactobacilos en la gastroenterología y la nutrición humana. *Rev Chil Nutr* 2013; 40 (3): 290 – 302.
17. Goldstein E, Tyrrell L, Citron D. *Lactobacillus* Species: Taxonomic Complexity and Controversial Susceptibilities. *Clin Infect Dis* 2015;60 (Suppl. 2): S98-S107
18. Chauhan SB, Chauhan R. Role of *Lactobacillus Rhamnosus* GG & *Saccharomyces Boulardii* in Antibiotic Associated Diarrhea. *J Prob Health* 2015; (131): 2- 5.
19. Vandenaspl Y, Huys G, Daube G. Probiotics: an update. *J Pediatr* 2015;91:6-21.
20. Ahmadi E, Alizadeh-Navaei R, Sadegh M. Efficacy of probiotic use in acute rotavirus diarrhea in children: A systematic review and meta-analysis. *Caspian J Intern Med* 2015;6(4):187-195
21. Panisello J. Probióticos y prebióticos en la edad pediátrica: de la evidencia a la práctica clínica. *Form Act Pediatr Atenc Prim* 2014;7(4):196 – 207
22. Pérez C. Probióticos en la diarrea aguda y asociada al uso de antibióticos en Pediatría, *Nutr Hosp* 2015;31 (Supl. 1):64-67
23. Szajewska H and Kotodziej M. Systematic review with meta-analysis: *Lactobacillus rhamnosus* GG in the prevention of antibiotic - associated diarrhea in children and adults. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 42: 1149 – 1157
24. Michail S, Boutros A. Harb R. An Update on Probiotic Safety and Efficacy. *Ann Pediatr Child Health* 2015; 3(2):1042-1049
25. Martínez V. Uso de probióticos y prebióticos en las fórmulas infantiles. *Nutr Hosp* 2015;31(Supl. 1):72-77
26. Canani R, Di Costanzo M, Pezzella V, Cosenza L, Granata V, Terrin G, et al. The Potential Therapeutic Efficacy of *Lactobacillus* GG in Children with Food Allergies *Pharmaceuticals* 2012; 5: 655-664
27. De Araujo GV, de Oliveira J, Peixoto DM, Sarinho ES. Probiotics for the treatment of upper and lower respiratory-tract infections in children: systematic review based on randomized clinical trials. *J Pediatr* 2015; 91:413-427.
28. Owaga E, Hsieh R, Mugendi B, Masuku S, Shih C, Chang J. Th17 Cells as Potential Probiotic Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Diseases *Int J Mol Sci* 2015 16: 20841-20858
29. Sevilla R. Zalles L, Erostequi C, Olguin A, Sevilla G. Efecto del *Lactobacillus rhamnosus* GG en la recuperación inmunonutricional de niños desnutridos graves. *Gac Med Bol* 2011; 34 (2): 71-75
30. Ojetti V, Bruno G, Ainora ME, Gigante G, Rizzo G, Roccarina D, Gasbarrini A. Impact of *Lactobacillus reuteri* Supplementation on Anti-*Helicobacter pylori* Levofloxacin-Based Second-Line. *Ther Gastroenterol Res Pract Ther* 2012. doi:10.1155/2012/740381
31. Savino F, Cordisco L, Tarasco V, Locatelli E, Di Gioia D, Oggero R, et al. Antagonistic effect of *Lactobacillus* strains against gas-producing coliforms isolated from colicky infants. *BMC Microbiol* 2011;11:157, 1- 7
32. Indrio F, Riezzo G, Raimondi F, Bisceglia M, Cavallo L, Francavilla R. Effects of probiotic and prebiotic on gastrointestinal motility in newborns. *J Physiol Pharmacol* 2009; 60(Suppl. 6):27–31.
33. Sung V, Hiscock H, Tang ML, Mensah FK, Nation ML, Satzke

- C, et al. Probiotics to improve outcomes of colic in the community: protocol for the Baby Biotics randomised controlled trial. *BMC Pediatrics* 2012;12:135: 1-11
34. Hoa NT1, Baccigalupi L, Huxham A, Smertenko A, Van PH, Ammendola S, Ricca E, Cutting AS. Characterization of *Bacillus* species used for bacteriotherapy and bacteriophylaxis of gastrointestinal disorders. *Appl Env Microbiol* 2000;66 (12): 5241-5247
 35. Dugas B1, Mercenier A, Lenoir-Wijnkoop I, Arnaud C, Dugas N, Postaire E Immunity and probiotics. *Inmunol Today* 1998; 20 (9): 387-390.
 36. Dugas B, Mercenier A, Lenoir-Wijnkoop I, Arnaud C, Dugas N, Postaire E. Immunity and probiotics. *Immunol Today* 1999; 20(9): 387-390.
 37. Hecht G. Innate mechanism of epithelial host defense. Spotlight on intestine. *Am J Physiol-Cell Physiol* 1999, 277 (3)C351-C358
 38. Kageyama Y, Takaki Y, Shimamura S, Nishi S, Nogi Y, Uchimura K, et al. Intragenomic diversity of the V1 regions of 16S rRNA genes in high-alkaline protease-producing *Bacillus clausii* spp. *Extremophiles* 2007 Jul;11(4):597-603.
 39. Senesi S, Celandroni F, Tavanti A, Ghelardi E. Molecular characterization and identification of *Bacillus clausii* strains marketed for use in oral bacteriotherapy. *Appl Environ Microbiol* 2001; 67: 834-839.
 40. Kobayashi T, Hakamada Y, Adachi S, Hitomi J, Yoshimatsu T, Koike K, et al. Purification and properties of an alkaline protease from alkalophilic *Bacillus* sp. KSM-K16. *Appl Microbiol Biotechnol* 1995; 43:473-481.
 41. Nielsen P, Fritze D, Priest G. Phenetic diversity of alkaliphilic *Bacillus* strains: proposal for nine new species. *Microbiology* 1995; 141: 1745-1761.