

¿SON ÚTILES LOS PROBIÓTICOS EN LAS ENFERMEDADES GASTROINTESTINALES?

ARE PROBIOTICS USEFUL IN GASTROINTESTINAL DISEASES?

N. Hernanz¹, C. Martín-de Argila², A. Albillos²

¹Servicio de Gastroenterología y Hepatología. Hospital Ramón y Cajal. Madrid.

²Servicio de Gastroenterología y Hepatología. Hospital Ramón y Cajal. Universidad de Alcalá (UAH). Madrid.

RESUMEN

Se denominan probióticos a aquellos microorganismos vivos que cuando se administran en cantidades adecuadas confieren un beneficio a la salud. Existen múltiples estudios que establecen que estos compuestos pueden modificar la microbiota intestinal, y, por tanto, intervenir en la fisiopatología de distintas enfermedades que se han relacionado con una disbiosis de la microbiota intestinal. En este artículo se lleva a cabo una revisión de la evidencia disponible acerca de la utilidad de los probióticos en las enfermedades gastrointestinales.

Palabras clave: probióticos, microbiota intestinal, lactobacillus, bifidobacterium, sacharomyces.

ABSTRACT

Probiotics are those living microorganisms, which, when are prescribed in adequate amounts, confer a health benefit. Multiple studies establish that these compounds can modify the intestinal microbiota and, consequently, transform the pathophysiology of various diseases that have been associated with gut microbiota dysbiosis. This article reviews the available evidence about the usefulness of probiotics in digestive diseases.

Keywords: probiotics, gut microbiota, lactobacillus, bifidobacterium, sacharomyces.

INTRODUCCIÓN

Un gran número de especies microbianas residen en el tracto gastrointestinal. Existen estudios que relacionan la disbiosis de la microbiota intestinal con la fisiopatología de diversas enfermedades. Esto ha despertado un interés creciente en los probióticos y su utilidad en distintas patologías. El objetivo de esta revisión es recopilar la evidencia existente en el uso de los probióticos en las enfermedades gastrointestinales.

¿QUÉ ES LA MICROBIOTA INTESTINAL Y CUÁL ES SU FUNCIÓN?

Se conoce con el nombre de microbiota intestinal al conjunto de microorganismos que colonizan establemente el tracto gastrointestinal¹. Se calcula que existen más de 1.014 bacterias en el organismo humano. La relación existente es mutualista, de forma que tanto las bacterias como el organismo resultan beneficiados².

En adultos sanos la composición de la microbiota es estable, pero hay que destacar que la microbiota de cada persona es única. Dominan dos grupos de microorganismos: *Bacteroidetes* y *Firmicutes* y en menor proporción *Actinobacteria*, *Proteobacteria* y *Verrucomicrobia*³. Además, la composición de la microbiota varía a lo largo del tubo digestivo. De esta forma, en el estómago la cantidad de bacterias es menor (<103 UFC/gr) debido a la secreción ácida y el número de bacterias va aumentando hasta llegar al colon, donde se encuentran aproximadamente el 70% de las bacterias del microorganismo (1.012 UFC/gr)⁴.

TRABAJO ENVIADO: 14/02/2018

ACEPTADO PARA SU PUBLICACIÓN: 17/03/2018

CORRESPONDENCIA:

Carlos Martín de Argila
Hospital Ramón y Cajal
28034 Madrid

carlosmartindeargila@gmail.com

Se ha descrito en diversos estudios que la microbiota interviene en el metabolismo así como en el sistema inmune⁵⁻⁶ (Tabla 1).

Tabla 1. Funciones de la microbiota intestinal.

Metabolismo	Aporte de nutrientes esenciales
	Digestión de nutrientes no digeribles
Inmune	Activación local de macrófagos
	Aumento de la secreción de IgA
	Aumento de la producción de mucina
	Modulación de citoquinas
	Competición de nutrientes con patógenos
	Producción de bacterias contra patógenos

¿QUÉ SON LOS PROBIÓTICOS Y CUÁL ES SU MECANISMO DE ACCIÓN?

Se denominan probióticos a aquellos “microorganismos vivos que, cuando se administran en cantidades adecuadas, confieren un beneficio a la salud”⁷. Se define como prebióticos a “compuestos no digeribles que estimulan el crecimiento y actividad de un número de especies bacterianas de la microbiota, confiriendo un beneficio a la salud”⁸. Simbióticos serían aquellos productos que contienen probióticos y prebióticos⁹.

La mayoría de los probióticos son bacterias, siendo los grupos más conocidos: *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*. Aunque también se han descrito otras bacterias probióticas como cepas de *Streptococcus (thermophilus)* o *E.coli* (Nissle 1917). Asimismo destaca la existencia de la levadura probiótica *Saccharomyces boulardii*¹⁰.

Existen múltiples formulaciones comerciales de probióticos, algunos etiquetados como medicamentos pero otros muchos como complementos alimenticios. Del mismo modo, cada formulación de una o distintas combinaciones de probióticos difiere tanto en la composición como en la cantidad de probiótico contenida¹¹.

Se han descrito múltiples mecanismos de acción para los distintos tipos de probióticos entre las que destacan: competición de nutrientes con patógenos, modulación de citoquinas, aumento de la resistencia a la colonización, aumento de la producción de AG de cadena corta, aumento del recambio de los enterocitos o regulación la permeabilidad intestinal modulando las uniones intercelulares¹². Sin embargo, cabe destacar que cada efecto beneficioso sólo se puede atribuir a la cepa probiótica concreta estudiada y no se debe extrapolar, por tanto, a todo el conjunto de probióticos¹².

UTILIDAD DE LOS PROBIÓTICOS EN ENFERMEDADES GASTROINTESTINALES

Se ha llevado a cabo una búsqueda bibliográfica en PubMed bajo el término “Probiotics AND” cada uno de los descriptores MeSH de las entidades revisadas.

Con todo ello, se ha revisado la evidencia disponible acerca de la utilidad de los probióticos en las distintas patologías gastrointestinales en las que se ha propuesto la utilidad de estos componentes alimenticios. Se debe destacar que los probióticos apropiados deben ser seleccionados para cada entidad de acuerdo a los estudios .

DIARREA INFECCIOSA AGUDA

Existen estudios que proponen la utilidad de los probióticos *Saccharomyces boulardii* y *Lactobacillus rhamnosus* GG en el tratamiento de la diarrea infecciosa aguda en niños¹³⁻¹⁴. En una revisión sistemática Cochrane de Allen *et al.*¹⁵ se incluyeron 63 ensayos clínicos de los cuales 56 corresponden a 6.489 pacientes pediátricos. Se concluyó que los probióticos disminuyen la duración de la diarrea aguda en 24,76 horas (IC 95%: -33,61 a -15,91) así como que reducen el riesgo global de diarrea mayor o igual a cuatro días en un 59% (RR: 0,41; IC 95%: 0,32-0,53). Hay que destacar, en primer lugar, que la mayoría de los estudios incluidos en esta revisión estaban realizados en población pediátrica y que los probióticos mayoritariamente estudiados eran *S.boulardii* y *L.rhamnosus* GG. De acuerdo a estos resultados, la guía de la European Society for Pediatric Gastroenterology (ESPGHAN) concluyó que los probióticos *Saccharomyces boulardii* y *Lactobacillus rhamnosus* GG pueden ser útiles en el tratamiento de la diarrea aguda en niños¹⁶. Sin embargo, no existe evidencia consistente acerca de la utilidad de los probióticos en el tratamiento de la diarrea infecciosa aguda en adultos¹⁷. De hecho, la guía del American College of Gastroenterology (ACG) establece que los probióticos no están recomendados en el tratamiento de la diarrea infecciosa aguda en adultos¹⁸.

Conclusión: los probióticos (*Sacharomyces boulardii* y *Lactobacillus rhamnosus* GG) pueden ser útiles en el tratamiento de la diarrea infecciosa aguda en niños. No hay clara evidencia de la utilidad de los probióticos en el tratamiento de la diarrea aguda en adultos.

DIARREA ASOCIADA A ANTIBIÓTICOS

En el caso de la prevención de la diarrea asociada a antibióticos existen diversos metaanálisis que proponen la eficacia del *Sacharomyces boulardii* y el *Lactobacillus rhamnosus* GG¹⁸⁻¹⁹. *Lactobacillus rhamnosus* GG demostró su eficacia en niños, no siendo significativos los resultados en adultos; si bien

sí que demostró eficacia en un subgrupo de adultos que recibían tratamiento antibiótico para la erradicación de *Helicobacter pylori*²⁰. Atendiendo a estos hallazgos, la guía de la ACG recomienda el uso de probióticos en este contexto¹⁸. No obstante, hacen falta más estudios para establecer la dosis y duración recomendada.

Conclusión: los probióticos (*Lactobacillus rhamnosus GG* y *Sacharomyces boulardii*) pueden ser útiles para disminuir el riesgo de diarrea asociada a antibióticos.

SÍNDROME DE INTESTINO IRRITABLE (SII)

Existen múltiples estudios acerca del uso de probióticos en esta entidad. Sin embargo, la mayoría son estudios muy heterogéneos y comparan probióticos con composiciones y posología muy diferentes lo que hace que no sea posible extraer conclusiones robustas. Así mismo, la metodología de algunos de los estudios no parece del todo adecuada y los resultados son contradictorios²¹⁻²³.

Actualmente, el manejo terapéutico del síndrome de intestino irritable se dirige a tratar de acuerdo al síntoma predominante. En esta estrategia terapéutica, cuando el síntoma que destaca es la diarrea los probióticos no han demostrado utilidad²³⁻²⁵. En cuanto al uso de probióticos para el control del dolor y de la distensión abdominal, el metaanálisis de Ford *et al.* concluyó que estos compuestos podrían ser eficaces²⁵. No obstante, la heterogeneidad de los probióticos incluidos en los estudios hacen que no se puedan extraer resultados concluyentes. En este ámbito, por tanto, son necesarios más estudios para esclarecer qué probiótico y a qué dosis puede ser útil para cada uno de los síntomas predominantes del síndrome de intestino irritable.

Conclusión: los probióticos podrían ser útiles en el dolor y distensión abdominal en pacientes con SII. Sin embargo, no hay suficiente evidencia a la hora de recomendar un determinado probiótico para un determinado síntoma predominante del SII.

INFECCIÓN POR *Helicobacter pylori*

La utilidad de los probióticos en el tratamiento de la infección por *Helicobacter pylori* radica, por una parte, en tratar de disminuir la tasa de efectos secundarios de los tratamientos erradicadores y, por otro, en tratar de aumentar la tasa de erradicación²⁶⁻²⁷. En un metaanálisis reciente²⁸ que incluye 30 ensayos clínicos con un total de 4.302 pacientes se concluía que la adición de probióticos al tratamiento erradicador disminuye la aparición de los principales síntomas asociados a los tratamientos: náuseas (RR: 0,6 (0,52-0,70) $p < 0,0001$), vómitos (RR: 0,72 (0,53-0,98) $p = 0,04$), diarrea

(RR: 0,55 (0,39-0,77) $p = 0,01$) y dolor epigástrico (RR: 0,81 (0,72-0,90) $p < 0,0001$). Del mismo modo, concluía que aumentaba la tasa de erradicación en un 12,2% (RR: 1,12, IC 95%: 1,09-1,15, $p < 0,001$). En este estudio se incluyeron múltiples probióticos y no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ellos. Sin embargo, la mayor evidencia disponible de la utilización de probióticos en la infección por *Helicobacter pylori* proviene de estudios con el probiótico *Saccharomyces boulardii*. En el metaanálisis de Szajewska *et al.*²⁹, que incluye once ensayos clínicos con un total de 2.200 pacientes, se concluye que el probiótico *Saccharomyces boulardii* lograba disminuir la aparición de efectos adversos asociados a la terapia erradicadora (RR: 0,44, IC 95%: 0,31-0,64) así como aumentar la tasa de erradicación (RR: 1,11, IC 95%: 1,06-1,17). Estudios más recientes con *Lactobacillus reuteri* ofrecen también datos interesantes del beneficio de este probiótico en el tratamiento de la infección por *Helicobacter pylori* y en la disminución de los efectos secundarios de las terapias erradicadoras³⁰⁻³¹.

Sin embargo, conviene destacar que parece que el beneficio en las tasas de erradicación que ofrece la adición de determinados probióticos al tratamiento antibiótico frente a *Helicobacter pylori* es mayor cuanto menos eficaz sea el tratamiento antibiótico erradicador que se emplee. Dang *et al.* sugieren que la adición de probióticos a la terapia antibiótica es solamente útil cuando la terapia con antibióticos obtiene tasas de erradicación menores del 80%³².

Se debe tener en cuenta que la gran mayoría de los estudios que han evaluado la eficacia del empleo de agentes probióticos junto al tratamiento erradicador de *Helicobacter pylori* se han efectuado en tratamientos con terapias triples. Por tanto, aún no hay evidencia disponible del beneficio de estos compuesto en las nuevas terapias cuádruples recomendadas en las nuevas guías de práctica clínica para el tratamiento de esta infección^{33,34}. Sin embargo, es probable que si se ha demostrado utilidad de los probióticos con las terapias triples (especialmente en la disminución de los efectos adversos de los tratamientos), este efecto se mantenga e incluso aumente con las nuevas terapias cuádruples que combinan más agentes antibacterianos.

Conclusión: determinados probióticos (en particular *Saccharomyces boulardii* y *Lactobacillus reuteri*) parece que pueden ser útiles asociados a la terapia erradicadora de *Helicobacter pylori*, ya que pueden disminuir los efectos secundarios de los tratamientos erradicadores e incluso aumentar las tasas de erradicación. Sin embargo, no existe evidencia de su eficacia al administrarlos asociados a las nuevas terapias cuádruples, por lo que su indicación debe ser individualizada y habrá que esperar a estudios con estos tratamientos.

ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

Existen estudios que relacionan la enfermedad inflamatoria intestinal con una respuesta inmunológica inapropiada a las bacterias intestinales y con una disrupción en el balance de la microbiota intestinal en un huésped genéticamente susceptible. Es por ello, que se ha prestado especial interés en el uso de los probióticos en este aspecto. La posibilidad del efecto beneficioso de los probióticos en la enfermedad inflamatoria intestinal varía en función de sus distintas entidades.

RESERVORITIS

Las mayores evidencias científicas en cuanto al uso de probióticos en la enfermedad inflamatoria intestinal se disponen en la reservoritis. Está bien establecido el papel de las bacterias intestinales en la esta entidad y de ello radica la buena respuesta clínica con el uso de antibióticos. Existen tres ensayos clínicos con una duración de entre nueve meses y un año³⁵⁻³⁷ que concluyen que la administración de la mezcla de probióticos contenida en la preparación comercial VSL#3® (*Lactobacillus casei*, *L. plantarum*, *L. acidophilus*, *L. delbrueckii* subespecie *bulgaricus*, *Bifidobacterium longum*, *B. breve*, *B. infantis*, *Streptococcus salivarius* subespecie *thermophilus*) es eficaz en el mantenimiento de la remisión de la reservoritis. Del mismo modo, un metanálisis³⁸ que incluye tres ensayos clínicos con este preparado y una revisión sistemática de la Cochrane³⁹ concluyen que VSL#3® disminuye la tasa de recaída en el mantenimiento de la remisión de la reservoritis (RR: 0,18; IC 95%: 0,10-0,34).

Conclusión: VSL#3® puede ser útil en el mantenimiento de la remisión de reservoritis.

COLITIS ULCEROSA

En cuanto a la utilidad de los probióticos en la colitis ulcerosa existen múltiples estudios de características muy heterogéneas. La mayoría de los estudios con probióticos en la colitis ulcerosa se han realizado con VSL#3® y con *E. coli* (Nissle 1917⁴⁰⁻⁴¹). Un metanálisis reciente de Shen *et al.*³⁸ concluyó que los probióticos aumentaban la tasa de remisión de la enfermedad (RR: 1,8, $p < 0,0001$). Sin embargo, al realizar un análisis por subgrupos de probióticos, únicamente VSL#3® mostró una eficacia estadísticamente significativa (RR: 1,74; p : 0,004). En estudios más antiguos, se concluía que el probiótico *E. coli* (Nissle 1917) era tan eficaz como una dosis baja de 5-ASA en la prevención de la recaída de la colitis ulcerosa^{42,43}. Sin embargo, en un metanálisis reciente³⁸ los resultados no fueron estadísticamente significativos (RR: 0,99; IC 95%: 0,79-1,24). Dos revisiones sistemáticas de Cochrane^{44,45} concluyen que no existe evidencia suficiente para

recomendar el uso de los probióticos en la inducción ni en el mantenimiento de la remisión de la colitis ulcerosa.

Conclusión: aunque hay datos prometedores, no existe aún evidencia suficiente para recomendar el uso de probióticos en la colitis ulcerosa.

ENFERMEDAD DE CROHN

Por su parte, los resultados del uso de los probióticos en la enfermedad de Crohn no son beneficiosos en la inducción de la remisión⁴⁶ (RM: 0,80; IC 95%: 0,04-17,2) ni el mantenimiento de la remisión⁴⁷ (RR: 0,43; IC 95%: 0,15-1,20), así como tampoco en la prevención de la recurrencia postquirúrgica (RR: 1,41; IC 95%: 0,59-3,36)⁴⁸.

Conclusión: los probióticos no parecen ser útiles en la inducción de la remisión, en el tratamiento de mantenimiento ni en la prevención de la recurrencia postquirúrgica de la enfermedad de Crohn.

CONCLUSIONES

Existe un interés creciente en la microbiota y en la utilidad de los probióticos como posibles agentes moduladores de diversos mecanismos patogénicos en distintas enfermedades gastrointestinales. Hasta la fecha existen múltiples estudios publicados en la literatura en pacientes con enfermedades gastrointestinales, pero la mayoría incluyen un reducido número de enfermos, son muy heterogéneos y poseen importantes limitaciones metodológicas. Además, los distintos estudios emplean en las diferentes enfermedades diferentes probióticos (incluso combinaciones de ellos), a diferentes dosis y con distintas duraciones del tratamiento lo que complica aún más la evaluación de su verdadera eficacia. Los posibles efectos beneficiosos demostrados para una cepa probiótica específica no pueden ser extrapolables a otras cepas y, por tanto, una cepa microbiana con categoría de probiótico por haber demostrado eficacia en una indicación concreta no es necesariamente válida para otras indicaciones. Además, las múltiples diferencias en la composición y dosis entre las distintas preparaciones comerciales de probióticos dificulta su adecuada prescripción.

De acuerdo a la evidencia disponible determinados probióticos pueden ser beneficiosos en el tratamiento de la diarrea infecciosa aguda en niños, en la prevención la de diarrea asociada a antibióticos, en el tratamiento de la infección por *Helicobacter pylori* y en la prevención de los efectos secundarios de las terapias erradicadoras, así como en el mantenimiento de la remisión de reservoritis en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (Tabla 2).

Tabla 2. Entidades en las que determinados probióticos parecen eficaces

Entidad	Probióticos
Diarrea infecciosa agua en niños	<i>Lactobacillus rhamnosus GG</i> <i>Saccharomyces boulardii</i>
Prevención de diarrea asociada a antibióticos	<i>Lactobacillus rhamnosus GG</i> <i>Saccharomyces boulardii</i>
Tratamiento de la infección por <i>Helicobacter pylori</i> y prevención de los efectos secundarios de las terapias erradicadoras	<i>Lactobacillus reuteri</i> <i>Saccharomyces boulardii</i>
Mantenimiento de la remisión de reservoritis	VSL#3®

En cualquier caso, son necesarios ensayos clínicos controlados y multicéntricos de mayor tamaño y metodológicamente más precisos para aclarar la utilidad de determinados probióticos en las distintas enfermedades gastrointestinales.

BIBLIOGRAFÍA

- Lynch S, Pedersen O. The human intestinal microbiome in health and disease. *N Engl J Med* 2016 375;24: 2369-2379.
- Blaser MJ, Falkow S. What are the consequences of the disappearing human microbiota?. *Nat Rev Microbiol* 2009; 7(12):887-94.
- Eckburg PB, Bik EM, Bernstein CN, Purdom E, Dethlefsen L, Sargent M, et al. Diversity of the human intestinal microbial flora. *Science* 2005; 308: 1635-8.
- Jonkers D, Stockbrügger R. Review article: Probiotics in gastrointestinal and liver diseases. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007; 26 Suppl 2:133-48.
- Isolauri E, Salminen S. Probiotics, gut inflammation and barrier function. *Gastroenterol Clin North Am* 2005; 34: 437-450.
- Macpherson AJ, Uhr T. Induction of protective IgA by intestinal dendritic cells carrying commensal bacteria. *Science* 2004; 303: 1662-1665.
- Hill C, Guarner F, Reid G, Gibson GR, Merenstein DJ, Pot B, et al. Expert consensus document. The International scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2014; 11: 506-14.
- Corzo N, Alonso JL, Azpiroz F, Calvo MA, Cirici M, Leis R, et al. Prebióticos: concepto, propiedades y efectos beneficiosos. *Nutr hosp* 2015; 31(Supl I): 99-118.
- Valdovinos MA, Montijo E, Abreu AT, Heller S, González-Garaye A, Bacarreza D, et al. Consenso mexicano sobre probióticos en gastroenterología. *Revista de Gastroenterología de México* 2016.
- Guarner F, Khan AG, Garisch J, Eliakim R, Gangl A, Thomson A, et al. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines. Probiotics and Prebiotics. *J Clin Gastroenterol* 2012; 46: 468-481.
- Passariello A, Agricole P, Malferheiner P. A critical appraisal of probiotics (as drugs of food supplements) in gastrointestinal diseases. *Curr Med Res Opin* 2014; 30: 1055-64.
- Ouwehand AC, Salminen S, Isolauri E. Probiotics: an overview of beneficial effects. *Antonie van Leeuwenhoek* 2002; 82: 279-89.
- Van Niel C, Feudtner C, Garrison M, Dimitri A. Lactobacillus therapy for acute infectious diarrhea in children: a meta-analysis. *Pediatrics* 2002; 109: 678-84.
- Szajewska H, Skorka A, Dylag M. Meta-analysis: Saccharomycesboulardii for treating acute diarrhoea in children. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25:257-64.
- Allen SJ, Martinez EG, Gregorio GV, Dans LF. Probiotics for treating acute infectious diarrhoea (Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2010 Nov 10;(11):CD003048.
- Guarino A, Ashkenazi S, Gendrel D, Lo Vecchio A, Shamir R, Szajewska H, 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. *JPGN* 2014; 59: 132-152.
- Sazawal S, Hiremath G, Dhingra U. Efficacy of probioticsin prevention of acute diarrhoea: A meta-analysis of mas-ke-d, randomised, placebo-controlled trials. *Lancet Infect Dis* 2006; 6:374-82.
- Riddle MS, DuPont HL, Connor BA. ACG Clinical Guideline: Diagnosis, Treatment, and Prevention of Acute Diarrheal Infections in Adults. *Am J Gastroenterol* 2016; 111(5): 602-22.
- Sazawal S, Hiremath G, Dhingra U. Efficacy of probiotics in prevention of acute diarrhoea: A meta-analysis of mas-ke-d,

- randomised, placebo-controlled trials. *Lancet Infect Dis* 2006; 6: 374-82.
20. Videlock EJ, Cremonini F. Meta-analysis: Probiotics in antibiotic-associated diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 35:1355-69.
 21. Brenner DM, Moeller MJ, Chey WD, Schoenfeld PS. The utility of probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome: a systematic review. *Am J Gastroenterol.* 2009; 104(4): 1033-49.
 22. Nikfar S, Rahimi R, Rahimi F, Derakhshani S, Abdollahi M. Efficacy of probiotics in irritable bowel syndrome: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Dis Colon Rectum* 2008; 51(12): 1775-80.
 23. McFarland LV, Dublin S. Meta-analysis of probiotics for the treatment of irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol* 2008; 7;14(17): 2650-61.
 24. Hungin AP, Mulligan C, Pot B, Whorwell P, Agréus L, Fracasso P, et al. Systematic review: probiotics in the management of lower gastrointestinal symptoms in clinical practice - an evidence-based international guide. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 38(8):864-86.
 25. Ford AC, Quigley EM, Lacy BE3, Lembo AJ, Saito YA, Schiller LR, 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(10): 1547-61.
 26. 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(1):25-32.
 27. Zhang MM, Qian W, Qin YY, He J, Zhou YH. Probiotics in Helicobacter pylori eradication therapy: a systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2015; 14;21(14): 4345-57.
 28. Lau CS, Ward A, Chamberlain RS. Probiotics improve the efficacy of standard triple therapy in the eradication of Helicobacter pylori: a meta-analysis. *Infect Drug Resist* 2016; 7;9: 275-289.
 29. Szajewska H, Horvath A, Kołodziej M. Systematic review with meta-analysis: Saccharomyces boulardii supplementation and eradication of Helicobacter pylori infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 41: 1237-45.
 30. 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
 31. Francavilla R, Polimeno L, Demichina A, Maurogiovanni G, Principi B, Scaccianoce G, et al. Lactobacillus reuteri strain combination in Helicobacter pylori infection: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Gastroenterol* 2014;48(5):407-13.
 32. Dang Y, Reinhardt JD, Zhou X, Zhang G. The effect of probiotics supplementation on Helicobacter pylori eradication rates and side effects during eradication therapy: A meta-analysis. *PLoSOne.*2014; 9: e111030.
 33. Gisbert JP, Calvet X, Bermejo F, Boixeda D, Borye F, Bujanda L, et al. III Conferencia Española de Consenso sobre la infección por Helicobacter pylori. *Gastroenterol Hepatol* 2013;36(5):340-74.
 34. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Gisbert JP, Kuipers EJ, Axon AT, et al. Management of Helicobacter Pylori Infection-The Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut* 2016 66 (1), 6-30.
 35. Gionchetti P, Rizzello F, Venturi A, Brigidi P, Matteuzzi D, Bazzocchi G, et al. Oral Bacteriotherapy as Maintenance Treatment in Patients with Chronic Pouchitis: A Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Gastroenterology* 2000; 119: 305-309.
 36. Gionchetti P, Rizzello F, Helwig U, Venturi A, Lammers KM, Brigidi P, et al. Prophylaxis of Pouchitis Onset with Probiotic Therapy: A Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Gastroenterology* 2003; 124: 1202-1209.
 37. Mimura T, Rizzello F, Helwig U, Poggioli G, Schreiber S, Talbot IC, et al. Once daily high dose probiotic therapy (VSL#3) for maintaining remission in recurrent or refractory pouchitis. *Gut.* 2004; 53(1): 108-14.
 38. 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.
 39. Singh S, Stroud AM, Holubar SD, Sandborn WJ, Pardi DS. Treatment and prevention of pouchitis after ileal pouch-anal anastomosis for chronic ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015; 23 (11):CD001176.
 40. Sood A, Midha V, Makharia GK, Ahuja V, Singal D, Goswami P, et al. The probiotic preparation, VSL#3 induces remission in patients with mild-to-moderately active ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7:1202.

41. Tursi A, Brandimarte G, Papa A, Giglio A, Elisei W, Giorgetti GM, et al. Treatment of relapsing mild-to-moderate ulcerative colitis with the probiotic VSL#3 as adjunctive to a standard pharmaceutical treatment: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Am J Gastroenterol* 2010; 105:2218.
42. Rembacken BJ, Snelling AM, Hawkey PM, Chalmers DM, Axon AT. Non-pathogenic *Escherichia coli* versus mesalazine for the treatment of ulcerative colitis: a randomised trial. *Lancet* 1999; 354:635.
43. Kruis W, Frick P, Pokrotnieks J, Lukás M, Fixa B, Kascák M, et al. Maintaining remission of ulcerative colitis with the probiotic *Escherichia coli* Nissle 1917 is as effective as with standard mesalazine. *Gut* 2004; 53:1617.
44. Naidoo K, Gordon M, Fagbemi AO, Thomas AG, Akobeng AK. Probiotics for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; :CD007443.
45. Mallon P, McKay D, Kirk S, Gardiner K. Probiotics for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; :CD005573.
46. Butterworth AD, Thomas AG, Akobeng AK. Probiotics for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; :CD006634.
47. Rolfe VE, Fortun PJ, Hawkey CJ, Bath-Hextall F. Probiotics for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; :CD004826.
48. Doherty GA, Bennett GC, Cheifetz AS, Moss AC. Meta-analysis: targeting the intestinal microbiota in prophylaxis for post-operative Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;31:802-9.