



TRABAJO FIN DE MÁSTER

**Máster en Microbiota, Probióticos y
Prebióticos**

**USO DE PROBIÓTICOS EN PATOLOGÍA
GASTROINTESTINAL DESDE ATENCIÓN PRIMARIA**

Autora: Alicia Ramos Pérez

Tutora: Dra. Xamila Salcedo Mora

Madrid, *Julio 2025*

ANEXO IX

Título del Trabajo: **USO DE PROBIÓTICOS EN PATOLOGÍA GASTROINTESTINAL DESDE ATENCIÓN PRIMARIA**

ÍNDICE

1. Introducción	Pág 4
2. Metodología	Pág 5
3. Desarrollo y resultados	Pág 6
1. Diarrea aguda	Pág 6
2. Diarrea asociada a antibióticos	Pág 7
3. Diarrea asociada a <i>Clostridioides difficile</i>	Pág 9
4. Diverticulosis	Pág 10
5. Enfermedad inflamatoria intestinal. Colitis ulcerosa	Pág 11
6. Erradicación <i>Helicobacter pylori</i>	Pág 13
7. Estreñimiento funcional	Pág 15
8. Lesión digestiva por antiinflamatorios	Pág 16
9. Malabsorción de la lactosa	Pág 17
10. Síndrome de intestino irritable	Pág 17
11. Prescripción	Pág 20
4. Discusión	Pág 21
5. Conclusión	Pág 24
6. Bibliografía	Pág 24

USO DE PROBIÓTICOS EN PATOLOGÍA GASTROINTESTINAL DESDE ATENCIÓN PRIMARIA

RESUMEN

Ante el creciente interés clínico por los probióticos en patología digestiva, este trabajo sintetiza y evalúa críticamente la evidencia cepa-específica y su aplicabilidad en atención primaria (AP). Se ha realizado una revisión estructurada de la guía clínica de la Organización Mundial de Gastroenterología con una búsqueda en PubMed/MEDLINE, EMBASE y Cochrane (2010–2025) de metaanálisis, revisiones sistemáticas y ensayos clínicos aleatorizados (ECA) en adultos.

Se halló evidencia alta para *L. rhamnosus GG* en diarrea asociada a antibiótico (DAA). También se halló evidencia moderada para *E. faecium SF68* en diarrea aguda; *S. boulardii CNCM I-745* en diarrea asociada a antibióticos; formulaciones multicepa en reservoritis; *L. reuteri DSM 17938 + ATCC 6475* en la erradicación de *H. pylori*; *L. reuteri DSM 17938* en estreñimiento funcional; *L. plantarum 299v* y *B. bifidum MIMBb75* en el síndrome de intestino irritable. Tras la revisión de otras guías clínicas, se han visto respaldados el uso en la DAA, reservoritis, erradicación de *H. pylori*, estreñimiento funcional y síndrome de intestino irritable.

Los probióticos pueden integrarse en AP de forma individualizada, cepa-específica y orientada a desenlaces, con la mayor solidez en prevención de DAA y situaciones concretas. Se precisan ECA robustos y mejor reporte de seguridad para estandarizar su uso.

PALABRAS CLAVE

Probióticos, gastrointestinal, atención primaria

Probiotics, gastrointestinal, primary care

1. INTRODUCCIÓN

El estudio de la microbiota humana ha ido adquiriendo una importancia creciente en el ámbito médico, especialmente por su papel en la salud digestiva y su asociación con múltiples trastornos gastrointestinales. En este ámbito concreto, la microbiota desempeña funciones esenciales en la digestión, la regulación del sistema inmunológico y la protección frente a patógenos. Cuando este equilibrio se altera, pueden desencadenarse o agravarse diversas patologías digestivas como el síndrome del intestino irritable (SII) o la enfermedad inflamatoria intestinal (EII).

Este es el motivo por el que los probióticos —microorganismos vivos que, administrados en cantidades adecuadas, confieren beneficios a la salud del huésped [1]— han despertado un gran interés como parte de la estrategia terapéutica a utilizar. Diversos estudios han documentado su capacidad para modular la microbiota intestinal, reforzar la barrera epitelial, reducir la inflamación local y mejorar los síntomas digestivos. Sin embargo, persisten dudas en la práctica clínica sobre su indicación concreta, la elección de cepas, la duración del tratamiento y su eficacia según el tipo de patología.

La consulta de atención primaria (AP) supone el primer nivel asistencial y desempeña un papel crucial en el diagnóstico y manejo inicial de las enfermedades gastrointestinales, que llegan a suponer aproximadamente un 10% [2] de todas las consultas. Por lo que los profesionales sanitarios tenemos la responsabilidad de valorar tratamientos seguros, accesibles y con evidencia científica. La posibilidad de incorporar probióticos como parte del abordaje terapéutico ofrece una alternativa interesante, especialmente en escenarios donde la terapéutica convencional es limitada o presenta efectos adversos relevantes. Además, la problemática creciente de las resistencias antibióticas demanda buscar alternativas terapéuticas que puedan contribuir a reducir la exposición innecesaria a estos fármacos, puesto que la OMS ya ha alertado de que es una de las grandes amenazas para la salud pública [3].

El presente trabajo tiene como finalidad realizar una revisión bibliográfica actualizada sobre el uso de probióticos en patología digestiva, con especial atención a su aplicabilidad desde el ámbito de la AP. Se pretende recopilar y analizar críticamente la evidencia disponible sobre su eficacia y recomendaciones de uso según cada entidad clínica. Busca proporcionar una herramienta útil para la toma de decisiones.

Este trabajo se justifica no solo por la necesidad de recopilar el conocimiento científico disponible, sino también por el creciente interés y demanda de los pacientes respecto a terapias complementarias. En un contexto sanitario en el que se promueve una atención centrada en la persona, la incorporación de probióticos como parte del manejo integral de la patología digestiva puede contribuir a una mejora significativa en el bienestar de los pacientes y a una atención más racional y sostenible desde el primer nivel asistencial.

2. METODOLOGÍA

El presente trabajo consiste en una revisión de la literatura científica de forma estructurada, permitiendo recopilar, analizar y sintetizar la bibliografía disponible sobre el conocimiento actual del uso de probióticos en patologías gastrointestinales, especialmente en el contexto de la AP.

Se utilizó como guía de referencia la publicada en 2023 por la Organización Mundial de Gastroenterología: “Directrices mundiales de la Organización Mundial de Gastroenterología. Probióticos y prebióticos” por su revisión actualizada recientemente. Con esta guía pudieron identificarse las patologías susceptibles de ser abordadas desde atención primaria. El siguiente paso fue la revisión de los probióticos recomendados con un mayor nivel de evidencia [4]:

- Nivel 1: Revisión sistemática de ensayos aleatorizados.
- Nivel 2: Ensayos aleatorizados o estudios observacionales con resultados contundentes.
- Nivel 3: Estudio de cohorte con grupo control, no aleatorizado.
- Nivel 4: series de casos, estudios de casos y controles o estudios controlados históricamente.
- Nivel 5: Razonamiento basado en mecanismos teóricos.

Para cada patología, se priorizó el uso de probióticos con nivel 1 de evidencia. En ausencia de estos, se incluyeron los de nivel 2 y, excepcionalmente, los de nivel 3. Se descartaron los productos fermentados.

Se realizó una búsqueda bibliográfica complementaria entre junio y agosto de 2025, utilizando las siguientes bases de datos: PubMed/MEDLINE, EMBASE y Cochrane Library. Además, se consultaron otras guías de práctica clínica para la discusión final.

Los criterios de inclusión fueron:

- Publicaciones entre 2010 y 2025.
- Metaanálisis (MA), revisión sistemática (RS) y ensayos clínicos aleatorizados (ECA).
- Artículos disponibles en inglés o español.
- Estudios centrados en población adulta.
- Estudios en patología digestiva susceptible de ser tratada en AP.

Los criterios de exclusión fueron:

- Estudios en pediatría.
- Estudios en animales o in vitro.
- Publicaciones con conflictos de interés evidentes (por ejemplo, financiadas por industrias de probióticos).

En el **Anexo 1** se incluyen los indicadores booleanos y la evaluación PRISMA.

Tras aplicar dichos filtros, se seleccionaron 43 documentos finales para su análisis priorizando su aplicabilidad clínica en el entorno de atención primaria.

3. DESARROLLO Y RESULTADOS

3.1 DIARREA AGUDA

La diarrea aguda, entendida como la aparición de deposiciones líquidas o de menor consistencia en un período de entre 1 – 14 días y/o aumento del número de deposiciones (al menos 3 al día), implica una alteración a nivel de la absorción y/o secreción de agua y electrolitos en la luz intestinal. Tiene como origen predominante el infeccioso, y generalmente vírico y suele ser un proceso autolimitado cuyo tratamiento principal es la reposición de líquidos.

El uso de probióticos puede formar parte de una estrategia de tratamiento segura y beneficiosa, aunque en adultos la calidad de dicha evidencia es baja ya que a pesar de encontrar una alta consistencia entre los resultados de adultos, el metaanálisis más reciente analizado -2020- evidenció también un alto riesgo de sesgo [5]. Otros metaanálisis, también recientes pero de menor tamaño muestral [6], sí que fueron más contundentes en sus conclusiones.

Desde la Guía Clínica de la Organización Mundial de Gastroenterología (GCOMG) [7] destacan la efectividad con un nivel 3 de evidencia de:

- a. *Lacticaseibacillus paracasei* B 21060 (antes *Lactobacillus paracasei*); en una dosificación 10^9 UFC 2 veces al día, durante 10 días.
- b. *Lacticaseibacillus rhamnosus* GG (antes *Lactobacillus rhamnosus*); en una dosificación 10^9 UFC 2 veces al día, durante 10 días.
- c. *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745; en una dosificación 5×10^9 UFC, 2 veces al día, de 8-10 días.
- d. *Enterococcus faecium* SF68; en una dosificación de $7,5 \times 10^7$ UFC, 3 veces al día, durante 7 días.

Sin embargo, la recomendación *a* y *b* de esta guía clínica se sustenta en un ensayo clínico que comparaba estas 2 cepas de probióticos entre sí, y no contra placebo o tratamiento convencional, y con evidente conflicto de intereses [8]. Tampoco se han encontrado estudios en los parámetros de búsqueda establecidos en este trabajo que hablen de forma individual para cada especie.

Para *S. boulardii* CNCM I-745 la guía recomienda 5×10^9 UFC, 2 veces al día, pero la revisión sistemática que menciona [9] tiene en cuenta 2 estudios pero sin llegar a realizar un análisis, ambos con dosificación diversa. En la búsqueda realizada hemos encontrado otro trabajo que apoya su uso en diarrea aguda [10] en dosificación de 600mg/día (3 cápsulas de 200mg cada 24h) durante 8 días, demostrando una mejoría sintomática entre 24 y 48h antes que el grupo placebo.

En cuanto a la revisión de *E. faecium SF68*, en el análisis de referencia [11] vemos como la resolución de la diarrea fue 24h antes en el grupo de tratamiento que en el grupo control, con mejor control de síntomas asociados y con dosis estandarizadas en todos los estudios incluidos.

Tabla 1. Uso de probióticos en diarrea aguda

Probiótico	Dosificación	Duración	Resultado principal	Nivel evidencia GRADE (Anexo 2)
<i>S. boulardii</i> CNCM I-745	5 × 10 ⁹ UFC 2 veces al día	8 días	Salazar et al [10] p < 0,03	Muy bajo
<i>E. faecium</i> SF68	7,5 × 10 ⁷ UFC 3 veces al día	7 días	Greuter et al [11] HR = 0.7363 IC 95% (0,6491 – 0,8353) p < 0.0001	Moderado

3.2 DIARREA ASOCIADA A ANTIBIÓTICOS

La diarrea asociada al uso de antibióticos (DAA) se define como la aparición de tres o más deposiciones blandas al día durante o tras la administración de un tratamiento antibiótico. Tiene una incidencia variable de entre el 5 – 35%, en función del antibiótico, su duración y el estado de salud previo entre otros factores [12]. Si bien es cierto que en la mayoría de las ocasiones se trata de un cuadro autolimitado, también es un motivo frecuente de abandono del tratamiento.

Puesto que los antibióticos actúan reduciendo la diversidad microbiana y permitiendo el sobrecrecimiento de bacterias potencialmente patógenas, el uso de probióticos se posiciona como una estrategia efectiva en múltiples metaanálisis [13] [14] [15] [16] [17]. No se han encontrado metaanálisis negativos.

En cuanto a las cepas específicas que se recomiendan utilizar, la GCOMG propone diferentes probióticos que podrían ser de interés [7] con un nivel 1 de evidencia.

- a. *Lactobacillus rhamnosus* GG; en una dosificación 10⁹ UFC 2 veces al día.
- b. *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745; en una dosificación 5 × 10⁹ UFC, 2 veces al día.

Con respecto a la duración del tratamiento, la mayoría de estudios administran el probiótico durante todo el ciclo de antibioticoterapia y 1 semana adicional, o al menos 14 días de probióticos.

Para *L. rhamnosus* GG existen varios metaanálisis que lo posicionan como favorito para prevenir la DAA. Cai et al [18] realizó un metaanálisis en red para poder realizar una comparativa entre varios probióticos saliendo beneficiada *L. rhamnosus* GG. Encontramos evidencia sobre este probiótico en

algunos metaanálisis que analizaron por subgrupos [13] [14]. Y en Países Bajos se ha publicado una guía de uso de probióticos para prevenir DAA, siendo también la principal recomendación [19].

Para *S. boulardii* CNCM I-745 encontramos el metaanálisis positivo de McFarland et al [9], y los ECA de Ehrhardt et al [20], Pozzoni et al [21] y Zhang et al [22], siendo los dos primeros no significativos. Se han encontrado metaanálisis que también realizaban análisis por subgrupos [13] [14] [18]

Tabla 2. Uso de probióticos en diarrea asociada a antibioticoterapia

Probiótico	Dosificación	Duración	Resultado principal	Nivel evidencia GRADE (Anexo 3)
<i>L. rhamnosus GG</i>	10 ⁹ UFC 2 veces al día	Duración del tratamiento + 7 días	Goodman et al [13] RR = 0.71 IC 95% (0.52 – 0.97) p = 0.03 Blaabjerg et al [14] RR = 0.29 IC 95% (0.15 – 0.57) p < 0.0003 Cai et al [18] OR = 0.28 IC 95% (0.17 – 0.47)	Alto
<i>S. boulardii</i> CNCM I-745	5 × 10 ⁹ UFC 2 veces al día	Duración del tratamiento + 7 días	McFarland et al [9] RR = 0.47 IC 95% (0.35-0.63) p < 0.001 Goodman et al [13] RR=0.63 IC 95% (0.46 – 0.86) p = 0.004 Blaabjerg et al [14] RR = 0.41 IC 95% (0.30 – 0.57) Cai et al [18] OR = 0.41 IC 95% (0.29 – 0.57) Ehrhardt et al [20]	Moderado

			HR = 1,02 IC 95% (0,55 – 1,90) p = 0,94 Pozzoni et al [21] OR = 1,16 IC 95% (0,53 – 2,56) Zhang et al [22] p < 0,05	
--	--	--	--	--

3.3 DIARREA POR *CLOSTRIDIODES DIFFICILE*

La infección por *C. difficile* (ICD) se trata de una entidad nosocomial que puede llegar a generar una colitis pseudomembranosa en su expresión más virulenta. Aunque está claramente establecido el uso de trasplante fecal para recurrencias de diarrea por *C. difficile*, en este trabajo nos centraremos en tratamientos que puedan realizarse desde la prevención primaria.

Se revisó un metaanálisis [23] de más de 30 estudios donde se confirma la prevención de diarrea por *C. difficile*, mostrando una mayor diferencia, cuanto mayor era el riesgo basal de contagio (>5%) y el número necesario a tratar (NNT) descendió de 42 a 12 cuando se pasaba de población general a población de alto riesgo. Efecto demostrado en otros metaanálisis [24] [25] [26], por lo que parece especialmente útil su asociación en pacientes de alto riesgo. Además, en otros estudios se demuestra que empezar el probiótico en las primeras 48 h se asocia con mayor efectividad [27].

Tras revisar la GCOMG [7], se seleccionaron aquellos con un nivel 2 de evidencia:

- a) *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745; en dosis de 10⁹ UFC, 2 veces al día.
- b) *Lactobacillus acidophilus* CL1285 y *Lactocaseibacillus casei* LBC80R; en dosis de 10¹⁰ UFC, 1 vez al día.

La duración del tratamiento en los ensayos clínicos es similar a la prevención de diarrea asociada a antibiótico: duración del tratamiento + 7 días.

Para *S. boulardii* encontramos que aunque la mayoría de resultados mostraban una menor incidencia de ICD, los resultados no eran significativos [28] [29] [30]. Sí que resultó significativo el estudio de McFarland et al [31] (conflicto de intereses) y en el análisis por subgrupos de Almutawif et al [32]. En los ECA de Ehrhardt et al [20], Pozzoni et al [21] y Zhang et al [22], aunque no era el objetivo principal, de forma secundaria no observaron beneficio en la prevención de ICD.

Para *L. acidophilus* CL1285 y *L. casei* LBC80R los artículos revisados muestran una respuesta más homogénea, con resultados significativos en las dos publicaciones encontradas [31] [33], pero se ha incluido solo una por conflicto de intereses de McFarland et al [31].

Tabla 3. Uso de probióticos en prevención de infección por *Clostridioides difficile*

Probiótico	Dosificación	Duración	Resultado principal	Nivel evidencia GRADE (Anexo 4)
<i>S. boulardii</i> CNCM I-745	10 ⁹ UFC 2 veces al día	Duración del tratamiento + 7 días	Pozzoni et al [21] OR = 1.40 IC 95% (0.23 – 8.55) Johnson et al [28] RR = 0.70 IC 95% (0.29 – 1.69) Szajewska et al [29] RR = 0.8 IC 95% (0.47-1.34) Tariq et al [30] OR = 0.71 IC 95% (0.46 – 1.10) p = 0.124 Almutawif et al [32] OR = 0.60 IC 95% (0.43 – 0.84)	Bajo
<i>L. acidophilus</i> CL1285 y <i>L. casei</i> LBC80R	10 ¹⁰ UFC 1 vez al día	Duración del tratamiento + 7 días	Gao et al [33] p = 0,002	Moderado

3.4 DIVERTICULOSIS

La presencia de divertículos a nivel colónico es una entidad muy frecuente, que va incrementándose con la edad. Estos fondos de saco pueden generar molestias digestivas y provocar una diverticulitis.

El uso de probióticos en situación de enfermedad diverticular no complicada se ha postulado para prolongar los episodios asintomáticos y prevenir episodios de diverticulitis. Existen algunas revisiones [34] [35] [36] [37] que apuntan a un posible beneficio en su uso, pero todos están de

acuerdo en que los resultados son dudosos por los regímenes dispares, las múltiples cepas y dosificaciones empleadas, y en general, una calidad global baja-moderada de los estudios.

En la GCOMG [7], solamente un probiótico fue seleccionado con un nivel 2 de evidencia:

- a) *Lacticaseibacillus paracasei DG*; en dosis de $2,4 \times 10^{10}$ UFC, 1 vez al día; durante 10 días al mes, durante 12 meses.

Esta afirmación se basa en el ensayo de Tursi et al [38] que comparaba placebo vs mesalazina vs *L. paracasei DG* vs mesalazina + *L. paracasei DG*; todas las comparaciones ganaban contra placebo. Con los criterios de búsqueda, no se han encontrado otros estudios que evalúen esta cepa.

Tabla 4. Uso de probióticos en enfermedad diverticular

Probiótico	Dosificación	Duración	Resultado principal	Nivel evidencia GRADE (Anexo 5)
<i>L. paracasei DG</i>	$2,4 \times 10^{10}$ UFC 1 vez al día	10 días al mes durante 12 meses	Tursi et al [38] ¹ Síntomas $p = 0.000$ Diverticulitis $p = 0.003$	Bajo

3.6 ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL. COLITIS ULCEROSA

La colitis ulcerosa (CU) es una entidad propia dentro de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII). Se trata de una patología crónica que se presenta como una inflamación rectal que se extiende a los segmentos proximales del colon. Su etiología es multifactorial incluyendo predisposición genética, defectos de la barrera epitelial, alteración de la respuesta inmune y factores ambientales.

Es en la colitis ulcerosa, y más concretamente en la reservoritis, donde parece que el uso de probióticos ha demostrado efectos beneficiosos tanto en su tratamiento, como en la prevención y mantenimiento de la remisión [39] [40]. Sin embargo, con el probiótico multicepa seleccionada en nuestro estudio, únicamente podemos hablar de remisión y prevención, ya que con los criterios seleccionados no hemos encontrado beneficio durante el tratamiento.

Para la colitis ulcerosa no ha demostrado efectividad en el tratamiento de los brotes, pero sí como coadyuvante a otros tratamientos [41] pero sobre todo para mantener la remisión [42] [43] [44].

En cuanto a los probióticos recomendados, la GCOMG [7] propone en un nivel 2 de evidencia.

¹ Se han seleccionado los datos estadísticos del brazo: *L. paracasei DG* vs placebo.

RESERVORITIS:

- a) Multicepa: *Lactiplantibacillus plantarum*, *L. casei*, *L. acidophilus*, *L. delbrueckii subsp. bulgaricus*, *Bifidobacterium infantis*, *B. longum*, *B. breve* y *Streptococcus thermophilus*; en dosis de $1,8 \times 10^{12}$ UFC/día; durante 8-52 semanas.

COLITIS ULCEROSA:

- a) *Escherichia coli Nissle 1917*; en dosis de 5×10^{10} UFC, 2 veces al día; durante 8-52 semanas.
- b) Cápsula triple: *Bifidobacterium longum*, *Lactobacillus acidophilus* y *Enterococcus faecalis*; en dosis de 420-630 mg, 3 veces al día.

Para la multicepa y reservoritis encontramos estudios que aportan datos significativos manteniendo la remisión [45] [46] [47] [48]. Siendo el metaanálisis más reciente el de Xiao et al 2023 [49] muy contundente en sus efecto con un resultado de 4 veces menos episodios que el grupo control.

Para *E. coli Nissle 1917* hay estudios que parecen favorecer su uso para mantener la remisión [50] siendo equivalente a mesalazina (el comparador); aunque también se ha estudiado como parte de un brote agudo [51] para lograr la remisión, aunque el beneficio no fue significativo. En cualquier caso, el estudio se descartó por conflicto de intereses.

Para la cápsula triple se ha encontrado un único metaanálisis que avala su uso asociado a los salicilatos con una mejor respuesta clínica [52] a este tratamiento.

Tabla 5. Uso de probióticos en colitis ulcerosa y reservoritis

Probiótico	Dosificación	Duración	Resultado principal	Nivel evidencia GRADE (Anexo 6)
<i>L. plantarum</i> , <i>L. casei</i> , <i>L. acidophilus</i> , <i>L. delbrueckii subsp. bulgaricus</i> , <i>B. infantis</i> , <i>B. longum</i> , <i>B. breve</i> y <i>S. thermophilus</i>	$1,8 \times 10^{12}$ UFC/día	Entre 8 – 52 semanas	Nguyen et al [45] RR = 1.10 IC 95% (0.89 – 1.36) Poo et al [46] RR = 13.60 IC 95% (2.02 – 91.53) Shen et al [47] RR = 0.18 p < 0.00001 Lichtenstein et al [48] RR 20.24 IC 95% (4.28 – 95.81)	Moderado

			Xiao et al [49] RR = 4.14 IC 95% (1.03, 16.57) p < 0.05	
<i>E.coli Nissle 1917</i>	5 × 10 ¹⁰ UFC 2 veces al día	Entre 8 – 52 semanas	Losurdo et al [50] OR = 1,07 IC 95% (0,70 – 1,64) p = 0,74	Bajo
<i>B. longum, L. acidophilus y E. faecalis</i>		Entre 8 – 52 semanas	Chen et al [52] MEJORÍA CLÍNICA RR = 1.23 IC 95% (1.20 – 1.26) p < 0.00001 TASA DE RECAÍDA RR = 0.34 IC 95% (0.18 – 0.62) p = 0.0005	Bajo

3.6 ERRADICACIÓN DE *HELICOBACTER PYLORI*

Helicobacter pylori (HP) es una bacteria predominantemente gástrica que puede causar gastritis crónica; forma parte de la etiología de la enfermedad ulcerosa gastroduodenal y, a largo plazo, su persistencia constituye un factor de riesgo para el adenocarcinoma gástrico y el linfoma MALT [53].

Su erradicación puede resultar compleja debido a las resistencias antimicrobianas que ha desarrollado, existiendo múltiples esquemas de tratamiento. El uso de probióticos ayuda a disminuir los efectos secundarios provocados por el uso de múltiples antibióticos, lo que facilita terminar la pauta de tratamiento. Sin embargo, su efecto más prometedor en este campo viene con el aumento de las tasas de erradicación [54] [55], aunque no siempre comprobado [56].

Según la revisión de la GCOMG [7], se proponen 3 regímenes con un nivel 2 de evidencia:

- a) *Lactiseibacillus rhamnosus GG*; en dosis de 6 × 10⁹ UFC, 2 veces al día.
- b) *Lactiseibacillus rhamnosus GG* y *Bifidobacterium animalis* subsp. *Lactis BB12*; en dosis 10⁸ – 10¹⁰ UFC respectivamente, 2 veces al día.
- c) *Limosilactobacillus* (antes *Lactobacillus*) *reuteri* DSM 17938 y *L. reuteri* ATCC 6475; en dosis 10⁸ UFC, 2 veces al día.

La guía de referencia también menciona el uso de *S. boulardii* CNCM I-745 y de *Bacillus clausii* por su mejora en los efectos secundarios de la medicación erradicadora; sin embargo no se han seleccionado, en favor de aquellos que mejoran las tasas de erradicación.

La duración del tratamiento es variable. La mayoría de estudios utilizan la administración conjunta con el antibiótico, aunque hay unos pocos que comienzan antes de la exposición al tratamiento erradicador, otros que lo prolongan 1 semana más del tratamiento, e incluso estudios que los utilizan tras haber finalizado la antibioticoterapia.

Encontramos que para *L. rhamnosus GG* la guía de referencia se basa en un metaanálisis (Yu et al, 2019) [57] que literalmente especifica "...it seemed that *Lactobacillus GG* couldn't improve the eradication rates..." ["... parece que *Lactobacillus GG* no mejoraba las tasas de erradicación..."]. Aun así, se ha buscado otra bibliografía que apoye o rechace el uso de este probiótico. Encontramos varios metaanálisis que analizaban el uso de *Lactobacillus* en general, donde suele salir bien posicionado con resultados estadísticamente significativos en la tasa de erradicación: Shi et al [58] obtiene RR = 1.99 (IC 95% 1.25 – 3.16); Gong et al [59] obtiene OR = 0.65 (IC 95% 0.44 – 0.95); Lü et al [60] obtiene RR = 1.24, (IC 95% 1.12 – 1.38), $p < 0.0001$; y Zhang et al [55] obtiene RR = 1.14 (IC 95% 1.10 – 1.18), $p < 0.001$. También encontramos un estudio no significativo para el uso de *L. rhamnosus LRa05* [61]. También hay un estudio de Wang et al [62] comparativo entre cepas, con significación estadística ($p = 0,0039$) para *L. crispatus G14-5M*. Para la cepa concreta que nuestra guía de referencia destaca con un nivel 2 de evidencia solo encontramos un resultado y fue no significativo: Marinelli et al [63], por lo que finalmente se decidió no incluir *L. rhamnosus GG* en el análisis GRADE.

La recomendación de *L. rhamnosus GG* + *B. animalis subsp. Lactis BB12* se basa en el estudio de Hauser et al [64]. Con los criterios de búsqueda empleados no se han encontrado otros artículos que respalden dicha recomendación cepa-específica; sí que se han encontrado estudios donde mezclan *Bifidobacterium* + *Lactobacillus*: Haghdoost et al [65] que obtiene $p = 0.033$, Telaku et al [66] que obtiene $p = 0.199$ y Azad [67] que obtiene $p = 0.20$.

Para *L. reuteri DSM 17938* + *L. reuteri ATCC 6475* la guía se basa en Yu et al [57], sin embargo, este metaanálisis revisa este subgrupo de probiótico que incluye estudios que hayan utilizado *L. reuteri* en general, con o sin mezcla de cepas, y eso es lo que se ha buscado en nuestro análisis, encontrando artículos en ambos sentidos [68] [69] [70] [71] [72] [73]. Estos dos últimos no se incluyeron en el análisis por conflicto de intereses.

Tabla 6. Uso de probióticos en erradicación de *H. pylori*

Probiótico	Dosificación	Duración	Resultado principal	Nivel evidencia GRADE (Anexo 7)
<i>L. rhamnosus GG</i> y <i>B. animalis</i> <i>subsp. Lactis BB12</i>	10 ⁸ – 10 ¹⁰ UFC 2 veces al día	Entre 7 – 21 días	Hauser et al [64] OR = 2,62 IC 95% (1,71–4,02) p < 0,001	Moderado
<i>L. reuteri</i>	10 ⁸ UFC 2 veces al día	Entre 7 – 21 días	L. REUTERI Yu et al [57] RR = 1.18 IC 95% (1.03 – 1.34) Li et al [68] RR = 1.10 IC 95% (1.03 – 1.17) p = 0.005 L. REUTERI DSM 17938 Ojetti et al [69] OR = 3,06 IC 95% (1,15–8,15) p = 0,026 L. REUTERI DSM 17468 Ismail et al [70] p = 0.007 L. REUTERI DSM 17938 + ATCC PTA 6475 Emara et al [71] p = 0.603	Moderado

3.7 ESTREÑIMIENTO FUNCIONAL

El estreñimiento funcional se define como esfuerzo durante la deposición, heces duras (Bristol 1–2), evacuación incompleta, obstrucción anorrectal, maniobras manuales para facilitar la evacuación y/o <3 deposiciones espontáneas por semana durante al menos 3 meses.

Aunque hay algunos estudios que parecen apoyar el uso de probióticos en este sentido [74] [75] hay una tremenda variabilidad en las cepas utilizadas en los estudios.

Desde nuestra guía de referencia, se propone el uso con un nivel 2 de evidencia de:

a) *Lactocaseibacillus reuteri DSM 17938*; en dosis 10^8 UFC, 2 veces al día.

Esa afirmación se basa en los estudios de Ojetti et al [76] y Riezzo et al [77]. Y con nuestra búsqueda bibliográfica son los únicos resultados que respaldan el uso de este probiótico.

Tabla 7. Uso de probióticos en estreñimiento funcional

Probiótico	Dosificación	Duración	Resultado principal	Nivel evidencia GRADE (Anexo 8)
<i>L. reuteri DSM 17938</i>	10^8 UFC 2 veces al día	Al menos 4 semanas	Ojetti et al [76] $p = 0.046$ Riezzo et al [77] $p = 0,0085$	Moderado

3.8 LESIÓN DIGESTIVA POR ANTIINFLAMATORIOS

El uso de antiinflamatorios de forma crónica, como es el ácido acetilsalicílico (AAS), es un tratamiento de elección en múltiples patologías cardiovasculares con demostrada efectividad tanto en el aumento de la supervivencia como en la prevención secundaria. También el uso de antiinflamatorios no esteroideos (AINes) y corticoides es muy amplio.

Sin embargo, su uso no está exento de riesgos digestivo, por lo que se suele acompañar de un fármaco inhibidor de la bomba de protones (IBP), que tampoco están exentos de efectos secundarios y aumenta la polifarmacia de estos pacientes. Por lo que plantear una alternativa segura y con menos reacciones adversas genera interés médico. Aunque la evidencia en este caso todavía es muy limitada [78] [79] [80] [81], dada la alta prevalencia del uso de antiinflamatorios parece interesante conocer esta nueva perspectiva.

Desde la GCOMG) [7] destacan la efectividad con un nivel 3 de evidencia de:

a) *Bifidobacterium breve Bif195*; en dosis de 5×10^{10} , 2 veces al día.

Para *B. breve Bif195* encontramos datos de su uso asociado a AAS tanto a nivel gástrico [82] como intestinal [83]. Sin embargo, los datos deben ser tomados con cautela, entre los dos estudios hay un total de 100 sujetos.

Tabla 8. Uso de probióticos en lesión digestiva por antiinflamatorios

Probiótico	Dosificación	Duración	Resultado principal	Nivel evidencia GRADE (Anexo 9)
<i>B. breve Bif195</i>	5×10^{10} UFC	Mientras se use	Løn et al [82]	Bajo

	2 veces al día	antiinflamatorio	OR = 7,2 IC 95% (1,72 – 30,08) p = 0,009 Mortensen et al [83] p = 0,0376	
--	----------------	------------------	--	--

3.9 MALABSORCIÓN DE LA LACTOSA

El déficit de lactasa (enzima encargada de la digestión del azúcar lactosa) puede ser primario (etnia o herencia genética) o secundario (daño de la mucosa intestinal como una gastroenteritis o fármacos, pudiendo ser temporal).

Si bien esta malabsorción no siempre es sintomática, cuando aparecen las molestias abdominales, las flatulencias o las deposiciones diarreas pueden incomodar en el consumo de ciertos alimentos o fármacos (la lactosa es un excipiente habitual).

El uso de probióticos podría mejorar los síntomas [84] [85], siendo el género más utilizado el *Lactobacillus*. La guía de referencia menciona con un nivel 3 de referencia el uso de:

- a) *Lactobacillus acidophilus DDS-1*; en dosificación 1×10^{10} UFC, una vez al día
- b) *Pediococcus acidilactici CECT 7483*, *Lactiplantibacillus plantarum CECT 7484*, *L. plantarum CECT 7485*; en dosificación 3×10^9 UFC, una vez al día

Sin embargo, la recomendación *a* se basa en el estudio de Pakdaman et al [86], que estuvo patrocinado por el fabricante de la cepa *DDS-1: Nebraska Cultures*, y una parte de los autores tenían vínculos laborales con el patrocinador. No se han encontrado otros estudios para el uso de esta cepa en este sentido; por lo que fue descartada.

Para la triple cepa (*b*) la GCOMG se basa en la recomendación de Cano-Contreras et al [87] también estuvo financiado por el fabricante de dicho probiótico: *AB-Biotics S.A.* y dos de los autores tenían relación laboral en dicha empresa. Mediante nuestra búsqueda bibliográfica no hemos encontrado otros artículos que avalen su uso, por lo que también se descartó.

3.10 SÍNDROME DE INTESTINO IRRITABLE

El Síndrome de Intestino Irritable (SII) es una patología heterogénea crónica y benigna que se define como un trastorno funcional que clínicamente incluye dolor abdominal, hinchazón y alteración en el hábito deposicional (estreñimiento, diarrea o ambos). Estos síntomas generan un alto impacto en la calidad de vida de quienes lo padecen.

El uso de probióticos parece ayudar con el dolor abdominal, la distensión abdominal, hábito deposicional y calidad de vida en general [88] [89]. Aunque hay una importante heterogeneidad en estudios [90] que dificulta determinar de forma exacta la cepa.

En la GCOMG las cepas que destacan con nivel 2 de evidencia son:

- a) *Lactiplantibacillus plantarum 299v* (DSM 9843); en una dosificación de 1×10^{10} UFC, 1 vez al día.
- b) *Bifidobacterium bifidum MIMBb75*; en una dosificación de 1×10^9 UFC, 1 vez al día.
- c) *Bifidobacterium longum subsp. infantis 35624* (antes *Bifidobacterium infantis*); en una dosificación de 1×10^{10} UFC, 1 vez al día.
- d) *Lactiseibacillus rhamnosus GG*, *L. rhamnosus LC705*, *Propionibacterium freudenreichii ssp. shermanii JS DSM 7067*, *Bifidobacterium animalis ssp. lactis Bb12 DSM 15954*; en una dosificación 1×10^{10} UFC, 1 vez al día.

Parece que duraciones cortas de tratamiento (entre 8 y 12 semanas) son más efectivas [91].

Para *L. plantarum 299v* encontramos resultados contradictorios a favor [92] y en contra [93] en estudios individuales, pero sale beneficiado en todos los metaanálisis por subgrupos [94] [95] [96] [97] [98].

Para *B. bifidum MIMBb75* hemos encontrado un único estudio de uso [99] con un beneficio claro. El otro estudio que menciona la GCOMG no se ha incluido por tratarse de microorganismos no viables [100]; pero también múltiples metaanálisis lo estudian en contra [94] o a favor [95] [97].

Para *B. longum subsp. infantis 35624* no hemos encontrado con nuestros parámetros estudios individuales, pero sí metaanálisis por cepas que valoran su uso en contra [96] o a favor [95] [98].

Para la última recomendación y única multicepa, la GCOMG se basa en [96], pero no ofrece dichos datos, y no hemos encontrado ningún artículo que utilice dicha combinación específica.

Tabla 9. Uso de probióticos en síndrome de intestino irritable

Probiótico	Dosificación	Duración	Resultado principal	Nivel evidencia GRADE (Anexo 10)
<i>L. plantarum 299v</i>	1×10^{10} UFC	Entre 8 y 12 semanas	Ducrotté et al [92]	Moderado

	1 vez al día		<p>p < 0.01</p> <p>Stevenson et al [93] p < 0.9</p> <p>Goodoory et al [94] RR = 0.73 IC 95% (0.59 – 0.92) p = 0.007</p> <p>Zhang et al [95] OR = 15.62 IC 95% (2.90 – 84.21)</p> <p>Ford et al [96] RR = 0.67 IC 95% (0.51 – 0.87)</p> <p>Xie et al [97] SMD = –14.79 IC 95% (–29.11 – – 0.48)</p> <p>McFarland et al [98] RR = 4.6 IC 95% (1.9 – 11.0) p = 0.001</p>	
<i>B. bifidum</i> MIMBb75	1 × 10 ⁹ UFC 1 vez al día	Entre 8 y 12 semanas	<p>Goodoory et al [94] RR = 0.69 IC 95% (0.46 – 1.04) p = 0.07</p> <p>Zhang et al [95] OR = 24.02 IC 95% (2.04 – 283.25)</p> <p>Xie et al [97] MD = –29.83 IC 95% (–48.24 – – 11.42)</p>	Moderado

			Guglielmetti et al [99] MC = -0.88 IC 95% (-1.07 -- 0.69) p < 0.0001	
<i>B. longum subsp. infantis</i> 35624	1 × 10 ¹⁰ UFC 1 vez al día	Entre 8 y 12 semanas	Zhang et al [95] SMD = -0.74 IC 95% (-1.47 -- -0.01) Ford et al [96] SMD = -0.33 IC 95% (-0.90 -- 0.24) McFarland et al [98] SMD = -9.4 IC 95% (-13.0 -- -5.8) p < 0.001	Bajo

3.11 PRESCRIPCIÓN

La prescripción de estos probióticos en una consulta médica precisa que ya estén comercializados, por lo que parte del objetivo de este trabajo incluye una revisión de marcas comerciales que incluyan los probióticos aquí recomendados. No obstante, la no financiación de estos productos por parte del sistema sanitario de salud limita su uso extendido a la población.

Solamente se han incluido aquellas presentaciones comerciales que incluyan la cepa específica y su contenido.

Tabla 10. Probióticos comercializados

Probiótico	Cepa	Nombre comercial	Dosis
<i>B. bifidum</i>	MIMBb75	<i>Kijimea colon irritable</i> ®	0,5x10 ⁹ UFC/cápsula
<i>B. longum subsp. infantis</i>	35624	<i>Alflorex</i> ®	10 ⁹ UFC/cápsula
<i>E. coli</i>	Nissle 1917	<i>ECN</i> ®	2,5x10 ⁹ UFC/cápsula
<i>E. faecium</i>	SF68	<i>Bioflorin</i> ® cápsulas	7,5 × 10 ⁷ UFC/cápsula
<i>L. paracasei</i>	DG	<i>Enterolactis plus</i> ® sobres	2,4 × 10 ¹⁰ UFC/sobre
<i>L. plantarum</i>	299v	<i>Protransitus LP</i> ® cápsulas	10 ¹⁰ UFC/cápsula
<i>L. plantarum</i>	CECT 7484	<i>i3.1</i> ®	3x10 ⁹ UFC/cápsula

<i>L. plantarum</i>	CECT 7485		
<i>P. acidilactici</i>	CECT 7483		
<i>L. reuteri</i>	DSM 17938	<i>Casenbiotic</i> [®] sobres, comprimidos o gotas	10 ⁸ UFC/sobre/comprimido/5 gotas
		<i>Reuteri</i> [®] gotas	10 ⁸ UFC/5 gotas
	DSM 17938 + ATCC 6475	<i>Gastrus</i> [®] comp.	10 ⁸ UFC/comprimido
<i>L. rhamnosus</i>	GG	<i>Bivos</i> [®] en gotas o sobres	9x10 ⁹ UFC/9 gotas o 6 x 10 ⁹ UFC/sobre
		<i>Kaleidon</i> [®] en gotas o disolución o comprimidos	10 ¹⁰ UFC/10 gotas o 1,2x10 ¹⁰ UFC/disolución o 6x10 ⁹ UFC/comprimido
		<i>NS FloraBiotic Recuperador Instant</i> [®]	10 ¹⁰ UFC/sobre
<i>S. boulardii</i>	CNCM I-745	<i>Ultra-levura</i> [®] § en sobres o cápsulas	250mg/sobre o cápsula
<i>S. thermophilus</i>	BT01 / DSM24731	<i>Lactiplus VSL#3</i> ^{® 2} <i>Vivomixx</i> ^{® 2}	4,5x10 ¹¹ UFC/sobre o 1,12 × 10 ¹¹ UFC/cápsula
<i>B. breve</i>	BB02 / DSM24732		
<i>B. longum</i>	BL03 / DSM24736		
<i>B. longum subsp. infantis</i>	BI04 / DSM24737		
<i>L. acidophilus</i>	BA05 / DSM24735		
<i>L. plantarum</i>	BP06 / DSM24730		
<i>L. paracasei</i>	BP07 / DSM24733		
<i>L. delbrueckii subsp. bulgaricus</i>	BD08 / DSM24734		

§ Es el único clasificado como medicamento, con eficacia clínica para tratar/prevenir una patología, y regulado por la AEMPS. El resto es considerado complemento alimenticio, ya que no puede atribuirse a sí mismo prevención o tratamiento de una enfermedad, son regulados por la AESAN.

Los probióticos no encontrados en su forma comercial y con un GRADE moderado o alto son:

- *Lactobacillus acidophilus* CL1285 y *Lacticaseibacillus casei* LBC80R
- *Lacticaseibacillus rhamnosus* GG y *Bifidobacterium animalis* subsp. *Lactis* BB12

² Coinciden todos a nivel de especie, pero no son la misma cepa: en Vivomixx[®] están identificadas por DSM/NCIMB, mientras que en VSL#3[®] aparecen con códigos internos (BT/BB/BL/BI/BA/BP/BD), por lo que no puede asumirse equivalencia clínica entre ambas formulaciones porque las cepas no son las mismas.

4. DISCUSIÓN

El uso de probióticos en patología gastrointestinal ha generado un interés creciente en la práctica clínica, especialmente en AP, donde muchas de estas afecciones se abordan inicialmente. A partir de la literatura actual, la indicación más clara sigue siendo la DAA, siempre bajo un enfoque cepa-específico. En cambio, en entidades como la diverticulosis o la enteropatía inducida por AINEs la evidencia es todavía limitada y heterogénea: hay resultados prometedores, pero insuficientes para emitir recomendaciones generales.

Para completar el análisis se revisaron la “Guía de actuación y documento de consenso sobre el manejo de preparados con probióticos y/o prebióticos en la farmacia comunitaria” elaborada conjuntamente por la Sociedad Española de Farmacia Familiar y Comunitaria (SEFAC) con la Sociedad Española de Probióticos y Prebióticos (SEPyP) (SEFAC+SEPyP) [101], la “Primera guía clínica basada en la evidencia médica para la suplementación con probióticos en la farmacia comunitaria española” elaborada por la SEFAC y que clasifica en niveles de evidencia de la A a la D (SEFAC) [102]; la “Guía de práctica clínica sobre el papel de los probióticos en el manejo de los trastornos gastrointestinales” de la Asociación Americana de Gastroenterología (AGA) [103]. Se comprobaron qué probióticos coincidían en la recomendación de nuestro análisis GRADE, aumentando la solidez. No se utilizó la guía de “Terapéutica en gastroenterología y hepatología” de la Asociación Española de Gastroenterología (AEG), ya que su última edición es de pago.

En diarrea aguda, es clave distinguir etiologías (infecciosa vs no infecciosa). Es posible que una proporción relevante de los cuadros en adultos en AP sea no infecciosa, lo que podría diluir el efecto global y explicar una señal de eficacia menos clara que en población pediátrica. En el ECA que confirmó etiología infecciosa por PCR, *S. boulardii* se asoció a beneficio clínico [10]. A pesar del gran número de publicaciones, resultó difícil identificar metaanálisis exclusivamente en adultos, lo que subraya la necesidad de evaluación por grupo etario y etiología. La SEFAC+SEPyP también recomienda el uso de *S. boulardii*.

Para la DAA la solidez de la recomendación parece bien establecida, teniendo en cuenta que la utilidad terapéutica una vez instaurada la diarrea está escasamente evaluada. Por lo que el mensaje para AP es iniciar el primer día del antibiótico y mantener unos días tras finalizarlo. Tanto la guía de la SEFAC+SEPyP como de la SEFAC (nivel A de recomendación) avalan el uso de *L. rhamnosus GG* y de *S. boulardii CNCM I-745*.

En prevención de C. difficile, la señal es más consistente en prevención primaria durante la exposición a antibióticos y la decisión debe basarse en riesgo basal (edad, comorbilidad, antibióticos de alto riesgo).

Tanto la SEFAC (nivel A de recomendación) como la AGA (recomendación débil a favor) avalan el uso de *S. boulardii*.

En enfermedad diverticular, la evidencia sugiere posible prolongación del período asintomático, pero para los desenlaces de diverticulitis/complicaciones no muestran reducciones consistentes; en AP puede considerarse con expectativas modestas y reevaluación periódica.

Para la EII hay señales de beneficio como coadyuvantes en colitis ulcerosa y reservoritis en mantenimiento de la remisión. Su uso debería coordinarse con Digestivo y teniendo clara la indicación. La guía de SEFAC+SEPyP recomiendan *E. coli Nissle* y la multicepa para colitis ulcerosa (no específica para reservoritis). La guía de SEFAC también recomienda con un nivel A de evidencia la multicepa para colitis ulcerosa en general. La AGA no recomienda el uso de probióticos en colitis ulcerosa, pero sí da una recomendación muy débil a favor de la multicepa.

Respecto a erradicación de *H. pylori*, coexisten múltiples combinaciones de cepas y regímenes antibióticos. En conjunto, los probióticos parecen mejorar la tolerabilidad e incrementar las tasas de erradicación; no obstante, la señal depende de la cepa concreta y de la pauta antibiótica empleada. Esto hace que la heterogeneidad de los estudios sea muy elevada. La guía de SEFAC+SEPyP también avala el uso de *L. reuteri DSM 17938* solo o de forma conjunta con *L. reuteri ATCC 6475*; y también el uso de *B. lactis BB-12* con *L. acidophilus LA-5*.

En estreñimiento funcional, los efectos en adultos son modestos a diferencia de pediatría; pueden plantearse tras optimizar fibra, hidratación y medidas conductuales, con metas objetivas y suspensión si no hay respuesta. Tanto la guía de la SEFAC+SEPyP como la de la SEFAC (nivel A de recomendación) avalan a *L. reuteri DSM 17938*.

Para la lesión digestiva por antiinflamatorios, faltan ECA robustos con desenlaces clínicos (sangrado, úlceras); no se recomienda su uso sistemático y la estrategia principal sigue siendo la deprescripción cuando sea posible.

Para malabsorción de lactosa, las mejoras son pequeñas por lo que la enzima lactasa, la reducción de carga de lactosa y la educación dietética siguen siendo primera línea.

En el síndrome de intestino irritable la heterogeneidad de cepas, dosis y criterios de respuesta limita la extrapolación; aun así, algunas cepas muestran mejoría de síntomas globales. La aproximación debe ser individualizada y cepa-específica, con periodos acotados y desenlace clínico predefinido, interrumpiendo si no hay beneficio. Tanto la guía de la SEFAC+SEPyP como la de la SEFAC (nivel A de

recomendación) avalan el uso de *B. infantis* 35624 y *L. plantarum* 299v. La AGA no recomienda el uso de probióticos en este contexto.

En seguridad, los probióticos muestran un perfil generalmente favorable; sin embargo, en inmunodeprimidos, pacientes críticos o portadores de catéter venoso central existe un riesgo infrecuente de fungemia/bacteriemia [104] [105]. En embarazo/lactancia usar probióticos puede ser seguro y útil en contextos concretos priorizando productos con evidencia específica en estas poblaciones, pero en obesas gestantes debe monitorizarse el riesgo de preeclampsia [106]. Sobre interacciones, se recomienda escalonar 2–3 h la toma respecto a antibióticos cuando se empleen bacterias o antifúngicos cuando se empleen levaduras como *S. boulardii*.

Una limitación transversal de esta revisión es la heterogeneidad: especies y cepas distintas, dosis y duraciones variables, y diferencias metodológicas entre ensayos complican la extrapolación directa a la consulta. Además, identificamos conflictos de interés frecuente (financiación o fabricación de productos), y en la GCOMG algunos ejemplos de recomendaciones están sustentadas en revisiones subóptimas. Esto refuerza la necesidad de lectura crítica.

5. CONCLUSIONES

En general, la revisión sugiere que los probióticos pueden aportar beneficios clínicamente relevantes en indicaciones digestivas concretas, con evidencia variable y cepa-dependiente: hallamos evidencia moderada para *E. faecium* SF68 (*Bioflorin*®) en diarrea aguda; evidencia alta para *L. rhamnosus* GG (*Bivos*®, *Kaleidon*®, *NS FloraBiotic Recuperador Instant*®) y moderada para *S. boulardii* CNCM I-745 (*Ultra-levura*®) en diarrea asociada a antibióticos; evidencia moderada en reservoritis para formulaciones multicepa (*Lactiplus VSL#3*®, *Vivomixx*®); evidencia moderada para *L. reuteri* DSM 17938 + ATCC 6475 (*Gastrus*®) en la erradicación de *H. pylori*; evidencia moderada para *L. reuteri* DSM 17938 solo (*Casenbiotic*®, *Reuteri*®) en estreñimiento funcional; y evidencia moderada para *L. plantarum* 299v (*Protransitus LP*®) y *B. bifidum* MIMBb75 (*Kijimea colon irritable*®) en el síndrome de intestino irritable.

Desde la perspectiva de AP, la integración de probióticos debe ser individualizada, cepa-específica y orientada al desenlace clínicamente relevante más que al uso indiscriminado. La adopción de criterios de calidad metodológica y la actualización periódica facilitarán una incorporación segura, eficaz y coste-efectiva a la práctica, evitando tanto el infratratamiento en indicaciones con evidencia sólida como el sobreuso en escenarios aún inciertos.

6. BIBLIOGRAFÍA

1. 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 Aug;11(8):506–14.
2. Jones R. Primary care research and clinical practice: gastroenterology. *Postgrad Med J*. 2008; 84(995): 454-8.
3. World Health Organization. (2019, abril). Ten threats to global health in 2019 [Spotlight]. Recuperado de <https://www.who.int/es/news-room/spotlight/ten-threats-to-global-health-in-2019>
4. Jeremy Howick, Iain Chalmers, Paul Glasziou, Trish Greenhalgh, Carl Heneghan, Alessandro Liberati, Ivan Moschetti, Bob Phillips, and Hazel Thornton. “Explanation of the 2011 Oxford Centre for Evidence-Based Medicine (OCEBM) Levels of Evidence (Background Document)”. Oxford Centre for Evidence-Based Medicine. <https://www.cebm.ox.ac.uk/resources/levels-of-evidence/ocebmllevels-of-evidence>
5. Collinson S, Deans A, Padua-Zamora A, Gregorio GV, Li C, Dans LF, Allen SJ. Probiotics for treating acute infectious diarrhoea. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2020, Issue 12. Art. No.: CD003048. DOI: 10.1002/14651858.CD003048.pub4. Accessed 03 August 2025.
6. Ansari F, Pashazadeh F, Nourollahi E, et al. A Systematic Review and Meta-Analysis: The Effectiveness of Probiotics for Viral Gastroenteritis. *Curr Pharm Biotechnol*. 2020;21(11):1042-1051. doi:10.2174/1389201021666200416123931. PMID:32297578.
7. Organización Mundial de Gastroenterología. (2023). Directrices mundiales: Probióticos y prebióticos.
8. Grossi E, Buresta R, Abbiati R, Cerutti R. Clinical trial on the efficacy of a new symbiotic formulation, Flortec, in patients with acute diarrhea: a multicenter, randomized study in primary care. *J Clin Gastroenterol*. 2010 Sep;44(Supplement 1):S35–41.
9. McFarland LV. Systematic review and meta-analysis of *Saccharomyces boulardii* in adult patients. *World J Gastroenterol*. 2010 May 14;16(18):2202–22.
10. Salazar-Parra, M.A., Cruz-Neri, R.U., Trujillo-Trujillo, X.A. et al. Effectiveness of *Saccharomyces Boulardii* CNCM I-745 probiotic in acute inflammatory viral diarrhoea in adults: results from a single-centre randomized trial. *BMC Gastroenterol* 23, 229 (2023). <https://doi.org/10.1186/s12876-023-02863-8>
11. Greuter T, Michel MC, Thomann D, Weigmann H, Vavricka SR. Randomized, placebocontrolled, double-blind and open-label studies in the treatment and prevention of acute diarrhea with *Enterococcus faecium* SF68. *Front Med*. 2020;7:276.
12. McFarland, L. V. (2008). Antibiotic-Associated Diarrhea: Epidemiology, Trends and Treatment. *Future Microbiology*, 3(5), 563–578. <https://doi.org/10.2217/17460913.3.5.563>
13. Goodman C, Keating G, Georgousopoulou E, et al. Probiotics for the prevention of antibiotic-associated diarrhoea: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2021;11:e043054. doi: 10.1136/bmjopen-2020-043054

14. Blaabjerg S, Artzi DM, Aabenhus R. Probiotics for the Prevention of Antibiotic-Associated Diarrhea in Outpatients - A Systematic Review and Meta-Analysis. *Antibiotics* (Basel). 2017 Oct 12;6(4):21. doi: 10.3390/antibiotics6040021. PMID: 29023420; PMCID: PMC5745464.
15. Liao W, Chen C, Wen T, Zhao Q. Probiotics for the Prevention of Antibiotic-associated Diarrhea in Adults: A Meta-Analysis of Randomized Placebo-Controlled Trials. *J Clin Gastroenterol*. 2021 Jul 1;55(6):469-480. doi: 10.1097/MCG.0000000000001464. PMID: 33234881; PMCID: PMC8183490.
16. Zhang, L., Zeng, X., Guo, D. et al. Early use of probiotics might prevent antibiotic-associated diarrhea in elderly (>65 years): a systematic review and meta-analysis. *BMC Geriatr* 22, 562 (2022). <https://doi.org/10.1186/s12877-022-03257-3>
17. Long B, Gottlieb M. Probiotics for Preventing Antibiotic-Associated Diarrhea. *Am Fam Physician*. 2021 Dec 1;104(6):Online. PMID: 34913660.
18. Cai, J., Zhao, C., Du, Y., Zhang, Y., Zhao, M. and Zhao, Q. (2018), Comparative efficacy and tolerability of probiotics for antibiotic-associated diarrhea: Systematic review with network meta-analysis. *UEG Journal*, 6: 169-180. <https://doi.org/10.1177/2050640617736987>
19. Agamennone V, Krul CAM, Rijkers G, Kort R. A practical guide for probiotics applied to the case of antibiotic-associated diarrhea in The Netherlands. *BMC Gastroenterol*. 2018 Aug 6;18(1):103. doi: 10.1186/s12876-018-0831-x. PMID: 30078376; PMCID: PMC6091175.
20. Ehrhardt S, Guo N, Hinz R, Schoppen S, May J, Reiser M, Schroeder MP, Schmiedel S, Keuchel M, Reisinger EC, Langeheinecke A, de Weerth A, Schuchmann M, Schaberg T, Ligges S, Eveslage M, Hagen RM, Burchard GD, Lohse AW. *Saccharomyces boulardii* to Prevent Antibiotic-Associated Diarrhea: A Randomized, Double-Masked, Placebo-Controlled Trial. *Open Forum Infect Dis*. 2016 Jan 29;3(1):ofw011. doi: 10.1093/ofid/ofw011. PMID: 26973849; PMCID: PMC4785405.
21. Pozzoni P, Riva A, Bellatorre AG, Amigoni M, Redaelli E, Ronchetti A, Stefani M, Tironi R, Molteni EE, Conte D, Casazza G, Colli A. *Saccharomyces boulardii* for the prevention of antibiotic-associated diarrhea in adult hospitalized patients: a single-center, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Gastroenterol*. 2012 Jun;107(6):922-31. doi: 10.1038/ajg.2012.56. Epub 2012 Apr 3. PMID: 22472744.
22. Zhang DM, Xu BB, Yu L, Zheng LF, Chen LP, Wang W. A prospective control study of *Saccharomyces boulardii* in prevention of antibiotic-associated diarrhea in the older inpatients. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*. 2017 Jun 1;56(6):398-401. Chinese. doi: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2017.06.003. PMID: 28592037.
23. Goldenberg JZ, Yap C, Lytvyn L, Lo CKF, Beardsley J, Mertz D, Johnston BC. Probiotics for the prevention of *Clostridium difficile*-associated diarrhea in adults and children. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, Issue 12. Art. No.: CD006095. DOI: 10.1002/14651858.CD006095.pub4. Accessed 05 July 2025.
24. Al Sharaby A, Abugoukh TM, Ahmed W, Ahmed S, Elshaikh AO. Do Probiotics Prevent *Clostridium difficile*-Associated Diarrhea? *Cureus*. 2022 Aug 2;14(8):e27624. doi: 10.7759/cureus.27624. PMID: 36072190; PMCID: PMC9437377.

25. Mills JP, Rao K, Young VB. Probiotics for prevention of Clostridium difficile infection. *Curr Opin Gastroenterol*. 2018 Jan;34(1):3-10. doi: 10.1097/MOG.0000000000000410. PMID: 29189354; PMCID: PMC6335148.
26. Johnston BC, Lytvyn L, Lo CK, Allen SJ, Wang D, Szajewska H, Miller M, Ehrhardt S, Sampalis J, Duman DG, Pozzoni P, Colli A, Lönnemark E, Selinger CP, Wong S, Plummer S, Hickson M, Pancheva R, Hirsch S, Klarin B, Goldenberg JZ, Wang L, Mbuagbaw L, Foster G, Maw A, Sadeghirad B, Thabane L, Mertz D. Microbial Preparations (Probiotics) for the Prevention of Clostridium difficile Infection in Adults and Children: An Individual Patient Data Meta-analysis of 6,851 Participants. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2018 Jul;39(7):771-781. doi: 10.1017/ice.2018.84. Epub 2018 Apr 26. Erratum in: *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2018 Jul;39(7):894. doi: 10.1017/ice.2018.120. PMID: 29695312.
27. Shen NT, Maw A, Tmanova LL, Pino A, Ancy K, Crawford CV, et al. Timely use of probiotics in hospitalized adults prevents Clostridium difficile infection: a systematic review with metaregression analysis. *Gastroenterology*. 2017 Jun;152(8):1889-1900.e9
28. Johnson S, Maziade PJ, McFarland LV, Trick W, Donskey C, Currie B, et al. Is primary prevention of Clostridium difficile infection possible with specific probiotics? *Int J Infect Dis*. 2012 Nov;16(11):e786-792.
29. Szajewska H, Kołodziej M. Systematic review with meta-analysis: Saccharomyces boulardii in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015 Oct;42(7):793-801. doi: 10.1111/apt.13344. Epub 2015 Jul 27. PMID: 26216624.
30. Tariq, R., Tahir, M. W., Hayat, M., Pardi, D. S., & Khanna, S. (2022). Systematic review and meta-analysis: Safety and efficacy of Saccharomyces boulardii for prevention of Clostridioides difficile infection. *Journal of Gastrointestinal Infections*, 12(2), 94–100. <https://doi.org/10.1055/s-0043-1760738>
31. McFarland, L. V. (2015). Probiotics for the Primary and Secondary Prevention of C. difficile Infections: A Meta-analysis and Systematic Review. *Antibiotics*, 4(2), 160-178. <https://doi.org/10.3390/antibiotics4020160>
32. Almutawif, Y.A., Najim, M.A. & Khan, N.U. Evaluation of probiotics efficiency for the prevention of Clostridioides difficile infection in hospitalized patients: a systematic review and meta-analysis. *Infection* (2025). <https://doi.org/10.1007/s15010-025-02580-2>
33. Gao XW, Mubasher M, Fang CY, Reifer C, Miller LE. Dose-response efficacy of a proprietary probiotic formula of Lactobacillus acidophilus CL1285 and Lactobacillus casei LBC80R for antibiotic-associated diarrhea and Clostridium difficile-associated diarrhea prophylaxis in adult patients. *Am J Gastroenterol*. 2010 Jul;105(7):1636-41. doi: 10.1038/ajg.2010.11. Epub 2010 Feb 9. PMID: 20145608.
34. Marasco G, Buttitta F, Cremon C, Barbaro MR, Stanghellini V, Barbara G. The role of microbiota and its modulation in colonic diverticular disease. *Neurogastroenterol Motil*. 2023 Dec;35(12):e14615. doi: 10.1111/nmo.14615. Epub 2023 May 27. PMID: 37243442.
35. Lahner E, Bellisario C, Hassan C, Zullo A, Esposito G, Annibale B. Probiotics in the Treatment of Diverticular Disease. A Systematic Review. *J Gastrointest Liver Dis*. 2016 Mar;25(1):79-86. doi: 10.15403/jgld.2014.1121.251.srw. PMID: 27014757.

36. Ojetti V, Petruzzello C, Cardone S, Saviano L, Migneco A, Santarelli L, Gabrielli M, Zaccaria R, Lopetuso L, Covino M, Candelli M, Gasbarrini A, Franceschi F. The Use of Probiotics in Different Phases of Diverticular Disease. *Rev Recent Clin Trials*. 2018;13(2):89-96. doi: 10.2174/1574887113666180402143140. PMID: 29607785.
37. Cuomo R, Cargioli M, Androzzì P, Zito FP, Sarnelli G. Rationale and evidences for treatment of symptomatic uncomplicated diverticular disease. *Minerva Gastroenterol Dietol*. 2017 Jun;63(2):130-142. doi: 10.23736/S1121-421X.16.02357-6. Epub 2016 Dec 14. PMID: 27973463.
38. Tursi A, Brandimarte G, Elisei W, Picchio M, Forti G, Pianese G, Rodino S, D'Amico T, Sacca N, Portincasa P, Capezzuto E, Lattanzio R, Spadaccini A, Fiorella S, Polimeni F, Polimeni N, Stoppino V, Stoppino G, Giorgetti GM, Aiello F, Danese S. Randomised clinical trial: mesalazine and/or probiotics in maintaining remission of symptomatic uncomplicated diverticular disease--a double-blind, randomised, placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013 Oct;38(7):741-51. doi: 10.1111/apt.12463. Epub 2013 Aug 19. PMID: 23957734.
39. Ashraf, Imran MD; Sohail, Umair MD; Arif, Murtaza MD; Siddique, Sameer MD; Bechtold, Matthew MD, FACG; Choudhary, Abhishek MD. Probiotic Use for Management of Pouchitis: A Systematic Review and Meta-Analysis: 2147. *American Journal of Gastroenterology* 109():p S677-S678, October 2014.
40. Estevinho MM, Yuan Y, Rodríguez-Lago I, Sousa-Pimenta M, Dias CC, Barreiro-de Acosta M, Jairath V, Magro F. Efficacy and safety of probiotics in IBD: An overview of systematic reviews and updated meta-analysis of randomized controlled trials. *United European Gastroenterol J*. 2024 Sep;12(7):960-981. doi: 10.1002/ueg2.12636. Epub 2024 Aug 6. PMID: 39106167; PMCID: PMC11497663.
41. Sohail G, Xu X, Christman MC, Tompkins TA. Probiotic Medilac-S® for the induction of clinical remission in a Chinese population with ulcerative colitis: A systematic review and meta-analysis. *World J Clin Cases*. 2018 Dec 6;6(15):961-984. doi: 10.12998/wjcc.v6.i15.961. PMID: 30568952; PMCID: PMC6288505.
42. Wang X, Zhou C, Zhang S, Ma Y, Xiao W, Guo Y. Additive efficacy and safety of probiotics in the treatment of ulcerative colitis: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Nutr*. 2024 Aug;63(5):1395-1411. doi: 10.1007/s00394-023-03307-5. Epub 2024 Mar 6. PMID: 38446227.
43. Pabón-Carrasco M, Ramirez-Baena L, Vilar-Palomo S, Castro-Méndez A, Martos-García R, Rodríguez-Gallego I. Probiotics as a Coadjuvant Factor in Active or Quiescent Inflammatory Bowel Disease of Adults- A Meta-Analytical Study. *Nutrients*. 2020 Aug 28;12(9):2628. doi: 10.3390/nu12092628. PMID: 32872272; PMCID: PMC7551006.
44. Sang LX, Chang B, Zhang WL, Wu XM, Li XH, Jiang M. Remission induction and maintenance effect of probiotics on ulcerative colitis: a meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2010 Apr 21;16(15):1908-15. doi: 10.3748/wjg.v16.i15.1908. PMID: 20397271; PMCID: PMC2856834.
45. Nguyen N, Zhang B, Holubar SD, Pardi DS, Singh S. Treatment and prevention of pouchitis after ileal pouch-anal anastomosis for chronic ulcerative colitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2019, Issue 11. Art. No.: CD001176. DOI: 10.1002/14651858.CD001176.pub5. Accessed 17 August 2025.

46. Poo, S, Sriranganathan, D & Segal, J. (2022). Network meta-analysis: efficacy of treatment for acute, chronic, and prevention of pouchitis in ulcerative colitis. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, 34, 518-528. <https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000002362>
47. 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 Jan;20(1):21-35. doi: 10.1097/01.MIB.0000437495.30052.be. Erratum in: *Inflamm Bowel Dis*. 2014 Dec;20(12):2526-8. PMID: 24280877.
48. L. Lichtenstein, I. Avni, O. Ben-Bassat, P478 The current place of probiotics in treatment of pouchitis: systematic review, *Journal of Crohn's and Colitis*, Volume 11, Issue suppl_1, February 2017, Pages S321–S322, <https://doi.org/10.1093/ecco-icc/jjx002.602>
49. Xiao W, Zhao X, Li C, Huang Q, He A, Liu G. The efficacy of probiotics on the prevention of pouchitis for patients after ileal pouch-anal anastomosis: A meta-analysis. *Technology and Health Care*. 2023;31(2):401-415. doi:10.3233/THC-220402
50. Losurdo G, Iannone A, Contaldo A, Ierardi E, Di Leo A, Principi M. Escherichia coli Nissle 1917 in Ulcerative Colitis Treatment: Systematic Review and Meta-analysis. *J Gastrointestin Liver Dis*. 2015 Dec;24(4):499-505. doi: 10.15403/jgld.2014.1121.244.ecn. PMID: 26697577.
51. Park SK, Kang SB, Kim S, Kim TO, Cha JM, Im JP, Choi CH, Kim ES, Seo GS, Eun CS, Han DS, Park DI. Additive effect of probiotics (Mutaflor) on 5-aminosalicylic acid therapy in patients with ulcerative colitis. *Korean J Intern Med*. 2022 Sep;37(5):949-957. doi: 10.3904/kjim.2021.458. Epub 2022 Mar 31. PMID: 36068716; PMCID: PMC9449212.
52. Chen MY, Qiu ZW, Tang HM, Zhuang KH, Cai QQ, Chen XL, Li HB. Efficacy and safety of bifid triple viable plus aminosalicylic acid for the treatment of ulcerative colitis: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2019 Nov;98(47):e17955. doi: 10.1097/MD.00000000000017955. PMID: 31764796; PMCID: PMC6882635.
53. Malfertheiner P, Camargo MC, El-Omar E, Liou JM, Peek R, Schulz C, Smith SI, Suerbaum S. Helicobacter pylori infection. *Nat Rev Dis Primers*. 2023 Apr 20;9(1):19. doi: 10.1038/s41572-023-00431-8. PMID: 37081005; PMCID: PMC11558793.
54. Tanashat M, Abuelazm M, Abouzid M, Al-Ajlouni YA, Ramadan A, Alsalah S, Sharaf A, Ayman D, Elharti H, Zhana S, Altobaishat O, Abdelazeem B, Jaber F. Efficacy of probiotics regimens for Helicobacter pylori eradication: A systematic review, pairwise, and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Nutr ESPEN*. 2025 Feb;65:424-444. doi: 10.1016/j.clnesp.2024.11.016. Epub 2024 Dec 4. PMID: 39642994.
55. 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 Apr 14;21(14):4345-57. doi: 10.3748/wjg.v21.i14.4345. PMID: 25892886; PMCID: PMC4394097.
56. Shavakhi A, Tabesh E, Yaghoutkar A, Hashemi H, Tabesh F, Khodadoostan M, Minakari M, Shavakhi S, Gholamrezaei A. The effects of multistrain probiotic compound on bismuth-containing quadruple therapy

- for *Helicobacter pylori* infection: a randomized placebo-controlled triple-blind study. *Helicobacter*. 2013 Aug;18(4):280-4. doi: 10.1111/hel.12047. Epub 2013 Feb 24. PMID: 23433200.
57. Yu M, Zhang R, Ni P, Chen S, Duan G. Efficacy of Lactobacillus-supplemented triple therapy for *H. pylori* eradication: a meta-analysis of randomized controlled trials. *PloS One*. 2019;14(10):e0223309.
58. Shi X, Zhang J, Mo L, Shi J, Qin M, Huang X. Efficacy and safety of probiotics in eradicating *Helicobacter pylori*: A network meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2019 Apr;98(15):e15180. doi: 10.1097/MD.00000000000015180. PMID: 30985706; PMCID: PMC6485819.
59. Gong Y, Li Y, Sun Q. Probiotics improve efficacy and tolerability of triple therapy to eradicate *Helicobacter pylori*: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Clin Exp Med*. 2015 Apr 15;8(4):6530-43. PMID: 26131283; PMCID: PMC4483842.
60. Lü M, Yu S, Deng J, Yan Q, Yang C, et al. (2016) Efficacy of Probiotic Supplementation Therapy for *Helicobacter pylori* Eradication: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *PLOS ONE* 11(10): e0163743. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0163743>.
61. Niu Y, Li J, Qian H, Liang C, Shi X, Bu S. Evaluation of efficacy and safety of Lactobacillus rhamnosus LRa05 in the eradication of *Helicobacter pylori*: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Front Immunol*. 2024 Aug 21;15:1450414. doi: 10.3389/fimmu.2024.1450414. PMID: 39234246; PMCID: PMC11371625.
62. Wang S, Zhang M, Yu L, Tian F, Lu W, Wang G, Chen W, Wang J, Zhai Q. Evaluation of the Potential Protective Effects of Lactobacillus Strains against *Helicobacter pylori* Infection: A Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Trial. *Can J Infect Dis Med Microbiol*. 2022 Sep 23;2022:6432750. doi: 10.1155/2022/6432750. PMID: 36193094; PMCID: PMC9525740.
63. Marinelli P, Scalese G, Covelli A, Ruffa A, Bedetti G, Bruno G, Severi C. Lactobacillus rhamnosus GG supplementation on eradication rate and dyspepsia in *Helicobacter pylori* infection treated with three-in-one bismuth quadruple therapy. *Front Microbiol*. 2022 Dec 5;13:932331. doi: 10.3389/fmicb.2022.932331. PMID: 36545196; PMCID: PMC9760799.
64. Hauser G, Salkic N, Vukelic K, Jajacknez A, Stimac D. Probiotics for standard triple *Helicobacter pylori* eradication: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Medicine (Baltimore)*. 2015 May;94(17):e685. doi: 10.1097/MD.0000000000000685. PMID: 25929897; PMCID: PMC4603068.
65. Haghdoost M, Taghizadeh S, Montazer M, Poorshahverdi P, Ramouz A, Fakour S. Double strain probiotic effect on *Helicobacter pylori* infection treatment: A double-blinded randomized controlled trial. *Caspian J Intern Med*. 2017 Summer;8(3):165-171. doi: 10.22088/cjim.8.3.165. PMID: 28932367; PMCID: PMC5596186.
66. Telaku S, Telaku M, Behluli E, Isjanovski V, Alidema F. Impact of Lactobacillus Reuteri and Three Other Probiotics in *Helicobacter Pylori* Eradication. *Open Access Maced J Med Sci*. 2022 Oct 27; 10(B):2215-2219. <https://doi.org/10.3889/oamjms.2022.10733>
67. Azad H, Hotrmati A, Sarkeshikian SS, Mohammadbeigi A, Razavinia F, Eshaghi Far M, Pezeshgi Modarres M. Efficacy of Pyloshot in combination with standard four-drug antimicrobial treatment for *Helicobacter*

- pylori eradication: A randomized clinical trial. *JGH Open*. 2024 Dec 8;8(12):e70046. doi: 10.1002/jgh3.70046. PMID: 39655241; PMCID: PMC11625933.
68. Li M, Wang X, Dong X, Teng G, Dai Y, Wang W. Lactobacillus reuteri compared with placebo as an adjuvant in Helicobacter pylori eradication therapy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Therap Adv Gastroenterol*. 2024 Jun 5;17:17562848241258021. doi: 10.1177/17562848241258021. PMID: 38846173; PMCID: PMC11155330.
69. 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 Therapy. *Gastroenterol Res Pract*. 2012;2012:740381. doi: 10.1155/2012/740381. Epub 2012 May 29. PMID: 22690211; PMCID: PMC3368352.
70. Ismail NI, Nawawi KNM, Hsin DCC, Hao KW, Mahmood NRKN, Chearn GLC, Wong Z, Tamil AM, Joseph H, Raja Ali RA. Probiotic containing Lactobacillus reuteri DSM 17648 as an adjunct treatment for Helicobacter pylori infection: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Helicobacter*. 2023 Dec;28(6):e13017. doi: 10.1111/hel.13017. Epub 2023 Aug 23. PMID: 37614081.
71. Emara MH, Mohamed SY, Abdel-Aziz HR. Lactobacillus reuteri in management of Helicobacter pylori infection in dyspeptic patients: a double-blind placebo-controlled randomized clinical trial. *Therap Adv Gastroenterol*. 2014 Jan;7(1):4-13. doi: 10.1177/1756283X13503514. PMID: 24381643; PMCID: PMC3871281.
72. Francavilla, R, Polimeno, L, Demichina, A, Maurogiovanni, G, Principi, B, Scaccianoce, G, Versalovic, J. (2014). Lactobacillus reuteri Strain Combination In Helicobacter pylori Infection: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Journal of Clinical Gastroenterology*, 48, 407-413. <https://doi.org/10.1097/MCG.0000000000000007>
73. Moreno Márquez C, Fernández Álvarez P, Valdés Delgado T, Castro Laria L, Argüelles Arias F, Caunedo Álvarez Á, Gómez Rodríguez BJ. Randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial on the usefulness of probiotic Lactobacillus reuteri in bismuth-containing quadruple eradication therapy for infection with Helicobacter pylori. *Rev Esp Enferm Dig*. 2022 Feb;114(2):89-95. doi: 10.17235/reed.2021.7931/2021. PMID: 33947195.
74. van der Schoot A, Helander C, Whelan K, Dimidi E. Probiotics and synbiotics in chronic constipation in adults: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Nutr*. 2022 Dec;41(12):2759-2777. doi: 10.1016/j.clnu.2022.10.015. Epub 2022 Oct 27. PMID: 36372047.
75. Ding F, Hu M, Ding Y, Meng Y, Zhao Y. Efficacy in bowel movement and change of gut microbiota on adult functional constipation patients treated with probiotics-containing products: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2024 Jan 18;14(1):e074557. doi: 10.1136/bmjopen-2023-074557. PMID: 38238054; PMCID: PMC10806726.
76. Ojetti V, Ianiro G, Tortora A, D'Angelo G, Di Rienzo TA, Bibbò S, et al. The effect of Lactobacillus reuteri supplementation in adults with chronic functional constipation: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Gastrointestin Liver Dis*. 2014 Dec 1;23(4):387–91.

77. Riezzo G, Orlando A, D'Attoma B, Linsalata M, Martulli M, Russo F. Randomised double blind placebo controlled trial on *Lactobacillus reuteri* DSM 17938: improvement in symptoms and bowel habit in functional constipation. *Benef Microbes*. 2018 Jan 29;9(1):51–60.
78. Gotteland M, Cruchet S, Verbeke S. Effect of *Lactobacillus* ingestion on the gastrointestinal mucosal barrier alterations induced by indometacin in humans. *Aliment Pharmacol Ther*. 2001 Jan;15(1):11-7. doi: 10.1046/j.1365-2036.2001.00898.x. PMID: 11136273.
79. Suzuki T, Masui A, Nakamura J, Shiozawa H, Aoki J, Nakae H, Tsuda S, Imai J, Hideki O, Matsushima M, Mine T, Tamura A, Ohtsu T, Asami Y, Takagi A. Yogurt Containing *Lactobacillus gasseri* Mitigates Aspirin-Induced Small Bowel Injuries: A Prospective, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Digestion*. 2017;95(1):49-54. doi: 10.1159/000452361. Epub 2017 Jan 5. PMID: 28052291.
80. Endo H, Higurashi T, Hosono K, Sakai E, Sekino Y, Iida H, Sakamoto Y, Koide T, Takahashi H, Yoneda M, Tokoro C, Inamori M, Abe Y, Nakajima A. Efficacy of *Lactobacillus casei* treatment on small bowel injury in chronic low-dose aspirin users: a pilot randomized controlled study. *J Gastroenterol*. 2011 Jul;46(7):894-905. doi: 10.1007/s00535-011-0410-1. Epub 2011 May 10. PMID: 21556830.
81. Chen X, Gao F, Zhang J. *Lactobacillus* complex capsules ameliorate aspirin-related small intestinal mucosal injury: a prospective, randomized, controlled clinical trial. *Scand J Gastroenterol*. 2022 Oct;57(10):1195-1201. doi: 10.1080/00365521.2022.2073184. Epub 2022 May 9. PMID: 35534443.
82. Løn N, Engel S, Damholt A, Mortensen B, Haaber AB, Wellejus A, Knop FK. *Bifidobacterium breve* Bif195 ameliorates aspirin-induced gastric mucosal damage: A randomised, double blind, placebo-controlled crossover trial. *Aliment Pharmacol Ther*. 2024 Feb;59(3):341-349. doi: 10.1111/apt.17817. Epub 2023 Nov 30. PMID: 38036761.
83. Mortensen B, Murphy C, O'Grady J, Lucey M, Elsafi G, Barry L, Westphal V, Wellejus A, Lukjancenko O, Eklund AC, Nielsen HB, Baker A, Damholt A, van Hylckama Vlieg JET, Shanahan F, Buckley M. *Bifidobacterium breve* Bif195 Protects Against Small-Intestinal Damage Caused by Acetylsalicylic Acid in Healthy Volunteers. *Gastroenterology*. 2019 Sep;157(3):637-646.e4. doi: 10.1053/j.gastro.2019.05.008. Epub 2019 May 13. PMID: 31095949.
84. Ahn SI, Kim MS, Park DG, Han BK, Kim YJ. Effects of probiotics administration on lactose intolerance in adulthood: A meta-analysis. *J Dairy Sci*. 2023 Jul;106(7):4489-4501. doi: 10.3168/jds.2022-22762. Epub 2023 May 22. PMID: 37225575.
85. Ojetti V, Gigante G, Gabrielli M, Ainora ME, Mannocci A, Lauritano EC, Gasbarrini G, Gasbarrini A. The effect of oral supplementation with *Lactobacillus reuteri* or tilactase in lactose intolerant patients: randomized trial. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2010 Mar;14(3):163-70. PMID: 20391953.
86. Pakdaman MN, Udani JK, Molina JP, Shahani M. The effects of the DDS-1 strain of *Lactobacillus* on symptomatic relief for lactose intolerance - a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover clinical trial. *Nutr J*. 2016 May 20;15(1):56. doi: 10.1186/s12937-016-0172-y. PMID: 27207411; PMCID: PMC4875742.

87. Cano-Contreras AD, Minero Alfaro IJ, Medina López VM, Amieva Balmori M, Remes Troche JM, Espadaler Mazo J, et al. Efficacy of i3.1 probiotic on improvement of lactose intolerance symptoms: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *J Clin Gastroenterol*. 2022 Feb 1;56(2):141–7
88. Chen M, Yuan L, Xie CR, Wang XY, Feng SJ, Xiao XY, Zheng H. Probiotics for the management of irritable bowel syndrome: a systematic review and three-level meta-analysis. *Int J Surg*. 2023 Nov 1;109(11):3631-3647. doi: 10.1097/JS9.0000000000000658. PMID: 37565634; PMCID: PMC10651259.
89. Sun JR, Kong CF, Qu XK, Deng C, Lou YN, Jia LQ. Efficacy and safety of probiotics in irritable bowel syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Saudi J Gastroenterol*. 2020 Mar-Apr;26(2):66-77. doi: 10.4103/sjg.SJG_384_19. PMID: 31898645; PMCID: PMC7279071.
90. Manandhar A, Sabir G, Abdelhady HA, Oumar Abakar A, Gangavarapu RR, Mahmud SA, Malasevskiaia I. Probiotic Potential in Irritable Bowel Syndrome and Inflammatory Bowel Disease: A Comprehensive Systematic Review. *Cureus*. 2024 Oct 22;16(10):e72089. doi: 10.7759/cureus.72089. PMID: 39575029; PMCID: PMC11581459.
91. Shang X, E FF, Guo KL, Li YF, Zhao HL, Wang Y, Chen N, Nian T, Yang CQ, Yang KH, Li XX. Effectiveness and Safety of Probiotics for Patients with Constipation-Predominant Irritable Bowel Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis of 10 Randomized Controlled Trials. *Nutrients*. 2022 Jun 15;14(12):2482. doi: 10.3390/nu14122482. PMID: 35745212; PMCID: PMC9231226.
92. Ducrotté P, Sawant P, Jayanthi V. Clinical trial: *Lactobacillus plantarum* 299v (DSM 9843) improves symptoms of irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol*. 2012 Aug 14;18(30):4012-8. doi: 10.3748/wjg.v18.i30.4012. PMID: 22912552; PMCID: PMC3419998.
93. Stevenson C, Blaauw R, Fredericks E, Visser J, Roux S. Randomized clinical trial: effect of *Lactobacillus plantarum* 299 v on symptoms of irritable bowel syndrome. *Nutrition*. 2014 Oct;30(10):1151-7. doi: 10.1016/j.nut.2014.02.010. Epub 2014 Feb 27. PMID: 25194614.
94. Goodoory VC, Khasawneh M, Black CJ, Quigley EMM, Moayyedi P, Ford AC. Efficacy of Probiotics in Irritable Bowel Syndrome: Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology*. 2023 Nov;165(5):1206-1218. doi: 10.1053/j.gastro.2023.07.018. Epub 2023 Aug 3. Erratum in: *Gastroenterology*. 2024 Nov;167(6):1248. doi: 10.1053/j.gastro.2024.08.017. PMID: 37541528.
95. Zhang T, Zhang C, Zhang J, Sun F, Duan L. Efficacy of Probiotics for Irritable Bowel Syndrome: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Front Cell Infect Microbiol*. 2022 Apr 1;12:859967. doi: 10.3389/fcimb.2022.859967. PMID: 35433498; PMCID: PMC9010660.
96. Ford AC, Harris LA, Lacy BE, Quigley EMM, Moayyedi P. Systematic review with meta-analysis: the efficacy of prebiotics, probiotics, synbiotics and antibiotics in irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018 Nov;48(10):1044-1060. doi: 10.1111/apt.15001. Epub 2018 Oct 8. PMID: 30294792
97. Xie P, Luo M, Deng X, Fan J, Xiong L. Outcome-Specific Efficacy of Different Probiotic Strains and Mixtures in Irritable Bowel Syndrome: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Nutrients*. 2023 Sep 4;15(17):3856. doi: 10.3390/nu15173856. PMID: 37686889; PMCID: PMC10490209.

98. McFarland LV, Karakan T, Karatas A. Strain-specific and outcome-specific efficacy of probiotics for the treatment of irritable bowel syndrome: A systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine*. 2021 Oct 18;41:101154. doi: 10.1016/j.eclinm.2021.101154. PMID: 34712929; PMCID: PMC8529205.
99. Guglielmetti S, Mora D, Gschwender M, Popp K. Randomised clinical trial: Bifidobacterium bifidum MIMBb75 significantly alleviates irritable bowel syndrome and improves quality of life--a double-blind, placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011 May;33(10):1123-32. doi: 10.1111/j.1365-2036.2011.04633.x. Epub 2011 Mar 21. PMID: 21418261.
100. Andresen V, Gschossmann J, Layer P. Heat-inactivated Bifidobacterium bifidum MIMBb75 (SYN-HI-001) in the treatment of irritable bowel syndrome: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020 Jul;5(7):658-666. doi: 10.1016/S2468-1253(20)30056-X. Epub 2020 Apr 8. PMID: 32277872.
101. Álvarez Calatayud, G., & Mateos Lardiés, A. M. (Coords.). (2018). Guía de actuación y documento de consenso sobre el manejo de preparados con probióticos y/o prebióticos en la farmacia comunitaria SEFAC-SEPyP (1.ª ed.). Sociedad Española de Probióticos y Prebióticos; Sociedad Española de Farmacia Familiar y Comunitaria. https://www.sefac.org/sites/default/files/2018-07/GUIA_PROBIOTICOS%20WEB.pdf
102. Fernández Hospido, N., Cardelle-Cobas, A., Regal López, P., Cepeda Sáez, A., & Fente Sampayo, C. (2017). Primera guía clínica basada en la evidencia médica para la suplementación con probióticos en la farmacia comunitaria española. *Farmacéuticos Comunitarios*, 9(1), 14–27. [https://doi.org/10.5672/FC.2173-9218.\(2017/Vol9\).001.03](https://doi.org/10.5672/FC.2173-9218.(2017/Vol9).001.03)
103. Su, G. L., Ko, C. W., Bercik, P., Falck-Ytter, Y., Sultan, S., Weizman, A. V., & Morgan, R. L. (2020). AGA clinical practice guidelines on the role of probiotics in the management of gastrointestinal disorders. *Gastroenterology*, 159(2), 697–705. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.05.059>
104. Thygesen JB, Glerup H, Tarp B. Saccharomyces boulardii fungemia caused by treatment with a probioticum. *BMJ Case Rep*. 2012 Mar 27;2012:bcr0620114412. doi: 10.1136/bcr.06.2011.4412. PMID: 22605806; PMCID: PMC3316799.
105. Kullar R, Goldstein EJC, Johnson S, McFarland LV. Lactobacillus Bacteremia and Probiotics: A Review. *Microorganisms*. 2023 Mar 30;11(4):896. doi: 10.3390/microorganisms11040896. PMID: 37110319; PMCID: PMC10145752.
106. Fernández, L., Orgaz, B., & Rodríguez, J. M. (2024). The Safety of Probiotics Intended for Use in Pregnant and Lactating Women: From a Desirable to a Required Task. *Foods*, 13(24), 4024. <https://doi.org/10.3390/foods13244024>