



REVISTA DE GASTROENTEROLOGÍA DE MÉXICO

www.elsevier.es/rgmx



ARTÍCULO ORIGINAL

Uso de probióticos en la práctica clínica: resultados de una encuesta nacional a gastroenterólogos y nutriólogos



L.R. Valdovinos-García^a, A.T. Abreu^b y M.A. Valdovinos-Díaz^{a,*}

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

^b Unidad de Medicina de Atención Ambulatoria Villa Coapa, Hospital General Regional N.º 2, Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México, México

Recibido el 16 de enero de 2018; aceptado el 17 de mayo de 2018

Disponible en Internet el 28 de junio de 2018

PALABRAS CLAVE

Probióticos;
Recomendaciones de
probióticos;
Encuesta

Resumen

Introducción y objetivo: Los probióticos son efectivos en el manejo de enfermedades gastrointestinales. En México, no hay estudios sobre usos y prescripción de los probióticos por los profesionales de la salud. Nuestro objetivo fue evaluar el uso y prescripción de probióticos por gastroenterólogos y nutriólogos.

Material y métodos: Una encuesta electrónica fue enviada a los miembros de la Asociación Mexicana de Gastroenterología (n = 1,042) y a la Asociación Mexicana de Nutriología (n = 220) y a los registrados en el IV Simposio Internacional: Microbiota Intestinal (n = 1,328).

Resultados: La respuesta fue del 34% (997 encuestas contestadas), 570 eran mujeres (64%), la edad promedio fue de 36.2 años (rango 18-83), el 36% fueron gastroenterólogos, el 46% nutriólogos y el 18% químicos y microbiólogos. El 71% conoce la definición de la Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación (FAO) de probióticos. Un 64.9% los recomienda siempre, un 31.7% rara vez y nunca un 3.6%. La indicación de probióticos por los gastroenterólogos fue el tratamiento de enfermedades (56.5%) y por los nutriólogos el mantenimiento de la salud (39%). El 97% de los gastroenterólogos y el 98% de los nutriólogos evaluaron a los probióticos como efectivos para el manejo de síntomas digestivos. El 97% de los gastroenterólogos y el 98% de los nutriólogos consideraron que los probióticos son seguros. No hubo relación entre los productos comerciales con probióticos y las cepas recomendadas.

* Autor para correspondencia. Vasco de Quiroga 15, Colonia Sección 16, Del. Tlalpan, Ciudad de México CP 14000, Departamento de Gastroenterología, Teléfono: 54870900, extensión 2706-2710

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

<https://doi.org/10.1016/j.rgmx.2018.05.004>

0375-0906/© 2018 Asociación Mexicana de Gastroenterología. Publicado por Masson Doyma México S.A. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

KEYWORDS

Probiotics;
Recommendations for
probiotics;
Survey

Conclusiones: Los gastroenterólogos y nutriólogos conocen el concepto de probióticos, los recomiendan frecuentemente y consideran que son seguros. Los gastroenterólogos prescriben los probióticos como agentes terapéuticos y los nutriólogos para conservar la salud. Existe un desconocimiento de la composición microbiana de los productos con probióticos disponibles en México.

© 2018 Asociación Mexicana de Gastroenterología. Publicado por Masson Doyma México S.A. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Probiotic use in clinical practice: Results of a national survey of gastroenterologists and nutritionists

Abstract

Introduction and aims: Probiotics are effective in gastrointestinal disease management. In Mexico, there are no studies on the use and prescription of probiotics by healthcare professionals. Our aim was to evaluate probiotic use and prescription on the part of gastroenterologists and nutritionists.

Materials and methods: An online survey questionnaire was sent to members of the *Asociación Mexicana de Gastroenterología* (n = 1042), the *Asociación Mexicana de Nutriología* (n = 220), and healthcare professionals registered at the Fourth International Symposium: Intestinal Microbiota (n = 1328).

Results: Response was 34% (997 questionnaires answered) and 570 (64%) of the respondents were women. Mean participant age was 36.2 years (range 18-83). Thirty-six percent of the participants were gastroenterologists, 46% were nutritionists, and 18% were chemists and microbiologists. Seventy-one percent of the respondents knew the Food and Agriculture Organization (FAO) definition of probiotics and recommended them «always» (64.9%), «rarely» (31.7%), and «never» (3.6%). Gastroenterologists indicated probiotics for the treatment of disease (56.5%) and nutritionists for health maintenance (39%). Ninety-seven percent of the gastroenterologists and 98% of the nutritionists evaluated probiotics as effective in gastrointestinal symptom management and considered them safe. The majority of the respondents did not know which probiotic strain was contained in the commercial probiotic product.

Conclusions: The survey results showed that the participating gastroenterologists and nutritionists understood the concept of probiotics, recommended them frequently, and considered them safe. The gastroenterologists prescribed probiotics as therapeutic agents and the nutritionists to maintain health. There was a lack of knowledge about the microbial composition of the products containing probiotics available in Mexico.

© 2018 Asociación Mexicana de Gastroenterología. Published by Masson Doyma México S.A. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción y objetivo

Los probióticos son microorganismos vivos que, administrados en cantidades adecuadas, confieren un beneficio para la salud del huésped¹. El interés científico en los probióticos se ha incrementado significativamente a partir del inicio de este siglo, debido en parte a los recientes conocimientos sobre la microbiota intestinal y su papel en la salud y en la enfermedad, pero también debido al crecimiento en el consumo y ventas de los probióticos. Actualmente los probióticos están disponibles como alimentos funcionales o suplementos, y como medicamentos. La amplia variedad de productos comerciales con diferentes presentaciones (cápsulas, tabletas, sobres, ampollitas, alimentos, suplementos, fórmulas lácteas, etc.) con dosis y composiciones

microbianas variables hacen difícil la elección de un probiótico en la práctica clínica².

Existen numerosos ensayos clínicos, metaanálisis y revisiones sistemáticas que muestran el efecto benéfico del uso de probióticos en enfermedades gastrointestinales^{3,4}. Esta evidencia científica apoya el uso de probióticos en el tratamiento de la diarrea aguda infecciosa⁵, en la prevención de la diarrea asociada a antibióticos⁶ y de la infección por *Clostridium difficile*⁷, en la terapia de erradicación del *Helicobacter pylori*⁸⁻¹⁰, en el manejo del síndrome de intestino irritable¹¹, la colitis ulcerosa¹², pouchitis¹³ y en la encefalopatía hepática oculta y manifiesta¹⁴. Otras indicaciones del uso de probióticos en gastroenterología cuya evidencia es limitada y requieren de mayores estudios incluyen el cólico del infante¹⁵, la enfermedad diverticular del

colon¹⁶, el estreñimiento crónico funcional¹⁷, la enteritis por radiación¹⁸, la enterocolitis necrosante¹⁹, el cáncer gastrointestinal y la enfermedad grasa del hígado²⁰. Se han publicado diversas guías y consensos para el uso de probióticos en gastroenterología.

En México, no existen estudios sobre el patrón de prescripción y el uso clínico de los probióticos por los gastroenterólogos y los especialistas en nutrición clínica.

El objetivo de este estudio es investigar cuáles son los probióticos más utilizados, así como las indicaciones y recomendaciones de su uso por los gastroenterólogos y nutriólogos mexicanos.

Sujetos y métodos

Sujetos

Se realizó una encuesta electrónica anónima a los gastroenterólogos miembros de la Asociación Mexicana de Gastroenterología, a los nutriólogos miembros de la Asociación Mexicana de Nutriología A.C. y a los asistentes al IV Simposium Internacional: Microbiota Intestinal realizado en la Ciudad de México el 29 y 30 de mayo del 2015. Se incluyó a los gastroenterólogos y nutriólogos con actividad clínica en práctica privada e institucional que aceptaron contestar la encuesta de forma voluntaria, anónima y sin remuneración. Se excluyó a los estudiantes o becarios y a los médicos sin práctica clínica.

Tamaño de la muestra

Para el grupo de gastroenterólogos se tomaron los datos de la Dirección General de Información en Salud y las estadísticas de recursos humanos 2011 (SS/DGIS SINAI, 2011) que reportan la existencia de 476 gastroenterólogos en México y de 17,134 cirujanos generales, que suman 17,610. Para esta población finita se realizó cálculo de tamaño muestral para proporciones, con un nivel de confianza del 95%, un margen de error del 5% y con una heterogeneidad tomada como el peor de los casos del 50%, lo que resultó en un tamaño de muestra de 376. Para el grupo de nutriólogos se tomó el dato del INEGI y de la Encuesta Nacional de Ocupación y Empleo (ENOE) 2012, en la que se reportó la existencia de 2.4 nutriólogos por cada 1,000 habitantes. Tomando en cuenta que en el 2012 en México se contabilizaron 120.8 millones de habitantes, el número de nutriólogos sería de 338,240 (INEGI/ENOE 2012). Con esta población finita se realizó el cálculo del tamaño muestral para proporciones, con un nivel de confianza del 95%, un margen de error del 5% y con una heterogeneidad tomada como el peor de los casos del 50%, lo que resultó en un tamaño de muestra de 384 para el grupo de nutriólogos.

Encuesta

La encuesta fue realizada con la herramienta electrónica «SurveyMonkey» que incluyó 20 reactivos: 3 reactivos de matriz y 17 de opción múltiple (anexo 1). Se preguntaron datos demográficos como edad, sexo, actividad profesional, nivel de educación, tipo de práctica clínica y experiencia

en años de práctica clínica. Se investigó el patrón de recomendación de probióticos según la frecuencia de recomendación, justificación para su prescripción, indicaciones, cepas recomendadas, productos comerciales de mayor prescripción, característica más importante del probiótico para su recomendación, percepción de seguridad de los probióticos y uso personal de estos agentes.

Análisis estadístico

Los resultados se expresan en media, mediana, desviación estándar y rangos intercuartiles según el tipo de variable. Para el análisis estadístico se calculó la χ^2 y la prueba t de Student, en función de los datos que analizar. Los cálculos se realizaron con el paquete estadístico Stata versión 14.1.

Este trabajo fue exento de la necesidad de revisión por parte del Comité de Ética.

Resultados

Se enviaron 2,590 invitaciones para participar en la encuesta; se obtuvieron 997 respuestas (34.49%). La encuesta fue contestada por 382 gastroenterólogos, 453 nutriólogos y 162 enfermeros, microbiólogos, químicos y otros. De los encuestados, 300 (30.09%) no tenían actividad clínica ni una práctica relacionada con gastroenterología o nutriología, por lo cual fueron excluidos del resto de los reactivos de interés para este estudio. La muestra final fue de 697 encuestados, de los cuales 357 fueron gastroenterólogos (51.21%) y 340 nutriólogos (48.78%). Los datos demográficos de los encuestados incluidos se presentan en la [tabla 1](#).

Del total, 211 de los gastroenterólogos (64.92%) y 245 de los nutriólogos (76.08%) ($P 0.002$) conocía la definición de probióticos según la Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación (FAO). En la [figura 1](#) se muestra la distribución de la frecuencia con la cual los encuestados recomiendan el uso de probióticos.

La mayoría de los gastroenterólogos (56.5%) y solo el 35.5% de los nutriólogos recomiendan el uso de probióticos porque consideran que son efectivos en el tratamiento de enfermedades. La mayoría de los nutriólogos (39%) y solo el 21.5% de los gastroenterólogos consideran que los probióticos son necesarios para mantener un buen estado de salud.

Más del 97% de los encuestados están total o parcialmente de acuerdo en el uso de los probióticos para el manejo de síntomas o enfermedades gastrointestinales ([fig. 2](#)). Más del 80% de los encuestados de ambos grupos consideraron a los probióticos útiles para el tratamiento del síndrome de intestino irritable, diarrea aguda y diarrea asociada a antibióticos. No los consideraron útiles en el tratamiento de la colitis ulcerativa crónica idiopática, enfermedad de Crohn, pouchitis, enteritis por radiación, enterocolitis necrosante ni en el cólico del lactante. La mayoría de los gastroenterólogos recomiendan los probióticos para el tratamiento de la colitis pseudomembranosa por *Clostridium difficile* y solo el 52.04% de los nutriólogos los consideran útiles en esta infección. El 83.49% de los nutriólogos y el 65.01% de los gastroenterólogos recomiendan los probióticos para el tratamiento del estreñimiento crónico.

Tabla 1 Características demográficas de los sujetos encuestados

Característica n (%)	Gastroenterólogos N = 357	Nutriólogos N = 340	P
Hombres	243 (81.54)	55 (16.46)	0.000
Mujeres	114 (28.57)	285 (71.43)	0.000
Edad en años (DE)	47.66 (14.93)	29.98 (8.98)	0.000
Especialidad	260 (89.35)	31 (10.65)	0.000
Maestría	49 (44.14)	62 (55.86)	0.140
Doctorado	12 (57.14)	9 (42.86)	0.581
Posdoctorado	2 (100)	0 (0)	0.500
Ninguno	34 (12.50)	238 (87.50)	0.000
Práctica privada	128 (46.55)	147 (53.45)	0.046
Práctica institucional	66 (46.48)	76 (53.52)	0.205
Ambas prácticas	163 (58.21)	117 (41.79)	0.002
Práctica pediátrica	31 (93.24)	2 (6.06)	0.000
Práctica en adultos	264 (66.17)	135 (33.83)	0.000
Práctica pediátrica y en adultos	62 (23.40)	203 (76.60)	0.000

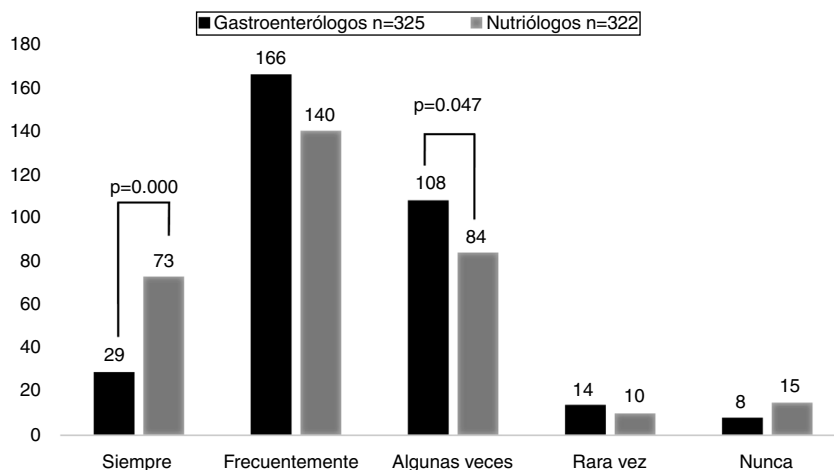


Figura 1 Frecuencia de recomendación de probióticos por gastroenterólogos y nutriólogos.

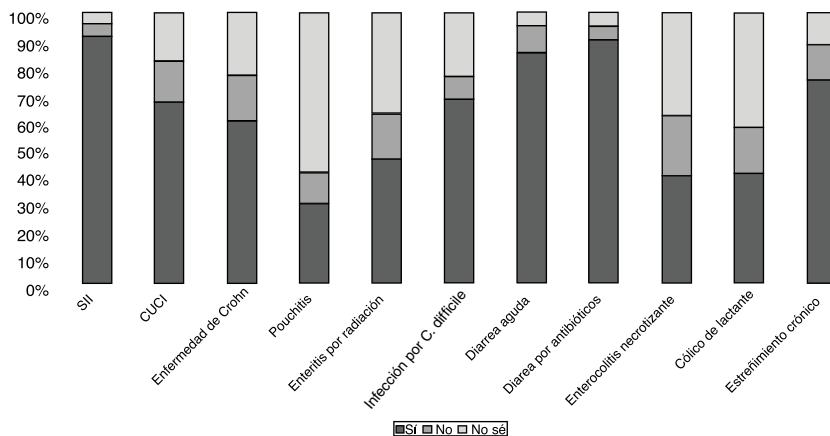


Figura 2 Considera existencia de evidencia que apoya el uso de probióticos en las diferentes enfermedades gastrointestinales.

Tabla 2 Característica más importante para la prescripción de probióticos

	Gastroenterólogos N = 318 n (%)	Nutriólogos N = 309 n (%)	P
Costo y presentación del producto	25 (7.86)	27 (8.73)	0.691
Contiene mayor variedad de cepas y número de microorganismos vivos	53 (16.66)	67 (21.68)	0.110
Contiene la cepa específica analizada en el estudio clínico para el síntoma o enfermedad específica	141 (44.33)	106 (34.30)	0.010
Control de calidad y ética de la industria o empresa que lo produce	46 (14.46)	30 (9.70)	0.037
Amplia disponibilidad y precio accesible del producto	50 (15.72)	74 (23.94)	0.010
Otros	3 (0.97)	5 (1.61)	0.499

Las características más importantes consideradas por los gastroenterólogos y nutriólogos para la prescripción de un probiótico se muestran en la [tabla 2](#). La cepa analizada en un estudio clínico para el síntoma o enfermedad específica fue la característica más importante considerada para prescribir un probiótico por 141 de los gastroenterólogos (44.33%) y 106 de los nutriólogos (34.30%), con diferencia significativa entre los grupos ($P 0.010$).

Más del 97% de los encuestados de ambos grupos están total o parcialmente de acuerdo en que los probióticos son seguros y no confieren riesgos a la salud.

La razón por la cual los encuestados no recomiendan probióticos fue el costo para el 19.7% de los gastroenterólogos y para el 27.6% de los nutriólogos, con diferencia significativa para los grupos. El 18.8% de los gastroenterólogos no recomiendan el uso de probióticos porque consideran que la evidencia es insuficiente para apoyar su uso y el 7% porque desconocen la evidencia científica sobre el uso de probióticos ([tabla 3](#)). Del total, 147 gastroenterólogos (50.34%) y 213 nutriólogos (66.14%) refirieron el consumo personal de probióticos.

En las [tablas 3 y 4](#) se muestran los productos probióticos comerciales más recomendados por los gastroenterólogos y nutriólogos, respectivamente. Además, se muestra el porcentaje de encuestados que tienen conocimiento de la cepa probiótica que contiene el producto comercial recomendado, el porcentaje de encuestados que conocen el producto comercial pero desconocen la cepa probiótica contenida en el producto recomendado y el porcentaje de encuestados que desconocen tanto la cepa probiótica como el producto comercial. En el reactivo de matriz de nombre comercial conjuntado con el reactivo de matriz de cepa probiótica no se alcanzó para ningún producto más del 80% de conocimiento de la cepa probiótica contenida en el producto comercial.

Discusión y conclusiones

En nuestro estudio encontramos que la mayoría de los gastroenterólogos y nutriólogos recomiendan el uso de probióticos. Los primeros consideran a los probióticos útiles en el tratamiento de enfermedades gastrointestinales y los segundos los usan para la prevención de enfermedad o el mantenimiento de un buen estado de salud. También los

resultados mostraron que más de la mitad de los encuestados refirieron el consumo personal de probióticos. Estos datos indican que el concepto de que los probióticos son benéficos en estados de salud y enfermedad ha permeado en los profesionales de la salud. Las razones pueden deberse a un incremento del mercado y de las ventas de probióticos a nivel mundial y a la influencia mediática en el anuncio de los probióticos, pero también, a un incremento significativo en la evidencia científica que apoya el uso de probióticos en condiciones de salud y enfermedad^{1,2}. Sin embargo, nuestros resultados muestran claramente que gastroenterólogos y nutriólogos recomiendan los productos comerciales con probióticos sin tomar en cuenta el concepto de especificidad de cepa y de indicación clínica. En más del 80% de los recomendados, los gastroenterólogos y nutriólogos desconocen la cepa probiótica contenida en el producto comercial. Este patrón no deseable de prescripción pudiera ocasionar fracasos terapéuticos con los probióticos.

En este trabajo encontramos que la mayoría de los encuestados recomienda el uso de probióticos en la diarrea infecciosa y en la diarrea asociada a antibióticos. Este resultado va de acuerdo con los diferentes ensayos clínicos controlados y metaanálisis que han mostrado que en estas 2 condiciones los probióticos son efectivos con un nivel de evidencia de muy buena calidad^{5,6}. Los estudios sobre el uso de probióticos en el tratamiento de la infección por *C. difficile* han mostrado que solo algunas cepas probióticas pueden ayudar en la prevención, pero no en la curación de esta infección^{21,22}. La mitad de los gastroenterólogos encuestados recomienda los probióticos en esta infección. En otras indicaciones, como el síndrome de intestino irritable y el estreñimiento crónico, los probióticos han mostrado un efecto benéfico; sin embargo, en estos trastornos la evidencia científica es de moderada a de baja calidad²³⁻²⁵. La mayoría de nuestros encuestados recomienda el uso de probióticos en síndrome de intestino irritable y estreñimiento crónico. Por el contrario, los gastroenterólogos y nutriólogos no prescriben probióticos en la colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, diverticulosis, enteritis por radiación ni cólico del lactante. Estos hallazgos indican que existe un desconocimiento parcial entre la comunidad de gastroenterólogos y nutriólogos de la evidencia científica y de las guías clínicas publicadas sobre el

Tabla 3 Conocimiento de la cepa probiótica contenida en el producto comercial por los gastroenterólogos

Producto comercial	Conocimiento de cepa y producto comercial (%)	Conocimiento de producto comercial pero no de cepa (%)	Desconocimiento de cepa y producto comercial (%)
Yakult	67.65	30.51	1.84
Floratil	65.02	28.98	6.01
Enterogermina	52.63	39.47	7.89
Lactipan	47.08	45.99	6.93
Gastro Protect	49.22	45.35	5.43
Lacteol Fort	46.99	43.98	9.02
Lacteol Cron	40.89	44.61	14.50
Zir Fos	40.23	42.91	16.86
Probio HP	39.02	47.35	13.64
Glutapak R	38.76	38.37	22.87
Activia	37.89	60.94	1.17
Sinuberase	35.77	54.62	9.62
Liolactil	36.47	48.63	14.90
Neoflor	34.11	49.22	16.67
Biogaia	32.26	45.97	21.77
Senex 3	31.17	49.39	19.43
Rebiot E	17.31	71.54	11.15

Tabla 4 Conocimiento de la cepa probiótica contenida en el producto comercial por los nutriólogos

Nombre	Conocimiento de cepa y producto comercial (%)	Conocimiento de producto comercial pero no de cepa (%)	Desconocimiento de cepa y producto comercial (%)
Yakult	73.87	23.69	2.44
Gastro Protect	61.23	32.61	6.16
Glutapak R	45.08	30.68	24.24
Activia	24.05	74.43	1.53
Sinuberase	24.60	58.73	16.67
Floratil	22.40	39.60	38.00
Probio HP	20.93	39.92	39.15
Lactipan	19.70	47.35	32.95
Enterogermina	19.61	44.71	35.69
Biogaia	15.89	42.64	41.47
Senex 3	15.63	48.44	35.94
Lacteol Cron	15.54	34.26	50.20
Lacteol Fort	14.51	43.92	41.57
Liolactil	13.83	45.45	40.71
Zir Fos	13.15	39.04	47.81
Neoflor	10.55	34.38	55.08
Rebiot E	10.42	54.05	35.52

uso de probióticos en diversas condiciones gastrointestinales.

Con relación a la seguridad de los probióticos, casi la totalidad de los encuestados consideraron que los probióticos son seguros. Aunque en la literatura se ha reportado un número muy limitado de casos de bacteriemia por lactobacilos o fungemia por levaduras en pacientes con catéteres venosos centrales o inmunosuprimidos, en general, se reconoce que los probióticos son una herramienta terapéutica segura, sin eventos adversos mayores²⁶.

Nuestro estudio tiene limitaciones. Una de ellas es la baja tasa de respuesta a la encuesta electrónica (30%) y esto no permite generalizar conclusiones a toda la población de gastroenterólogos y nutriólogos en México. Otra es que no

se determinó la validez interna ni externa de la encuesta. Sin embargo, el número de gastroenterólogos y nutriólogos encuestados es considerable y se trató de incluir en el instrumento electrónico las preguntas más relevantes para conocer el patrón de prescripción de los probióticos.

Concluimos que los gastroenterólogos y nutriólogos en México conocen el concepto de probiótico y la mayoría consideran que estos productos son beneficios en condiciones de salud y enfermedad. Sin embargo, existe desconocimiento parcial de la evidencia científica y de las guías clínicas acerca de la eficacia de los probióticos en trastornos digestivos. La recomendación de los productos con probióticos se hace sin conocer las cepas probióticas contenidas en el producto. Se requiere de programas de educación médica

continua y de la difusión de las guías clínicas para el apropiado uso de los probióticos en México.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Financiación

Este trabajo no recibió ningún financiamiento.

Conflicto de intereses

Miguel A. Valdovinos Díaz es miembro del Consejo Asesor de Biocodex, Sanofi, Menarini, Mayoly-Spindler y Takeda. Es conferencista para Takeda, Ferrer, Sanofi, Menarini, Mayoly-Spindler, Columbia, Biocodex y Carnot.

Ana Teresa Abreu y Abreu es miembro del Consejo Asesor de laboratorios Sanofi, Takeda y Mayoly-Spindler. Es conferencista para Takeda, Sanofi, Mayoly-Spindler, Alfa Wassermann, Carnot y Biocodex.

Luis Raúl Valdovinos García declara no tener conflicto de intereses.

Anexo. Material adicional

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en [doi:10.1016/j.rgmx.2018.05.004](https://doi.org/10.1016/j.rgmx.2018.05.004)

Referencias

- Guarner F, Sanders ME, Eliakim R, et al. Probiotics and prebiotics. *WGO Practice Guideline*. 2017;1–35.
- Valdovinos MA, Montijo E, Abreu AT, et al. The Mexican consensus on probiotics in gastroenterology. *Rev Gastroenterol Mex*. 2017;82:156–78.
- Floch MH, Walker WA, Sanders ME, et al. Recommendations for probiotic use-2015 update: Proceedings and consensus opinion erratum. *J Clin Gastroenterol*. 2016;50:800.
- Ritchie ML, Romanuk TN. A meta-analysis of probiotic efficacy for gastrointestinal diseases. *PLoS One*. 2012;7:e34938.
- Allen SJ, Martinez EG, Gregorio GV, et al. Probiotics for treating acute infectious diarrhoea. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010:CD003048.
- Hempel S, Newberry SJ, Maher AR, et al. Probiotics for the prevention and treatment of antibiotic-associated diarrhea: A systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2012;307:1959–69.
- Pillai A, Nelson R. Probiotics for treatment of *Clostridium difficile*-associated colitis in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008:CD004611.
- Dang Y, Reinhardt JD, Zhou X, et al. The effect of probiotics supplementation on *Helicobacter pylori* eradication rates and side effects during eradication therapy: A meta-analysis. *PLoS One*. 2014;9:e111030.
- 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.
- Zheng X, Lyu L, Mei Z. Lactobacillus-containing probiotic supplementation increases *Helicobacter pylori* eradication rate: Evidence from a meta-analysis. *Rev Esp Enferm Dig*. 2013;105:445–53.
- Ford AC, Quigley EM, Lacy BE, et al. Efficacy of prebiotics, probiotics, and synbiotics in irritable bowel syndrome and chronic idiopathic constipation: Systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2014;109:1547–61.
- Fujiya M, Ueno N, Kohgo Y. Probiotic treatments for induction and maintenance of remission in inflammatory bowel diseases: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin J Gastroenterol*. 2014;7:1–13.
- Holubar SD, Cima RR, Sandborn WJ, et al. Treatment and prevention of pouchitis after ileal pouch-anal anastomosis for chronic ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010:CD001176.
- Sharma P, Sharma BC, Puri V, et al. An open-label randomized controlled trial of lactulose and probiotics in the treatment of minimal hepatic encephalopathy. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2008;20:506–11.
- Anabrees J, Indrio F, Paes B, et al. Probiotics for infantile colic: A systematic review. *BMC Pediatr*. 2013;13:186.
- Maconi G, Barbara G, Bosetti C, et al. Treatment of diverticular disease of the colon and prevention of acute diverticulitis: A systematic review. *Dis Colon Rectum*. 2011;54:1326–38.
- Dimidi E, Christodoulides S, Fragkos KC, et al. The effect of probiotics on functional constipation in adults: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr*. 2014;100:1075–84.
- Fuccio L, Guido A, Eusebi LH, et al. Effects of probiotics for the prevention and treatment of radiation-induced diarrhea. *J Clin Gastroenterol*. 2009;43:506–13.
- Wang Q, Dong J, Zhu Y. Probiotic supplement reduces risk of necrotizing enterocolitis and mortality in preterm very low-birth-weight infants: An updated meta-analysis of 20 randomized, controlled trials. *J Pediatr Surg*. 2012;47:241–8.
- Wigg AJ, Roberts Thomson IC, Dymock RB, et al. The role of small intestinal bacterial overgrowth, intestinal permeability, endotoxaemia, and tumour necrosis factor alpha in the pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis. *Gut*. 2001;48:206–11.
- Evans CT, Johnson S. Prevention of *Clostridium difficile* infection with probiotics. *Clin Infect Dis*. 2015;60 Suppl 2:S122–8.
- O'Horo JC, Jindai K, Kunzer B, et al. Treatment of recurrent *Clostridium difficile* infection: A systematic review. *Infection*. 2014;42:43–59.
- Chmielewska A, Szajewska H. Systematic review of randomised controlled trials: Probiotics for functional constipation. *World J Gastroenterol*. 2010;16:69–75.
- Moayyedi P, Ford AC, Talley NJ, et al. The efficacy of probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome: A systematic review. *Gut*. 2010;59:325–32.
- Hoveyda N, Heneghan C, Mahtani KR, et al. A systematic review and meta-analysis: Probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome. *BMC Gastroenterol*. 2009;9:15.
- Doron S, Snyderman DR. Risk and safety of probiotics. *Clin Infect Dis*. 2015;60 Suppl 2:S129–34.