



# EDA Biotic®

## Sinergia Probiótica

***Bifidobacterium longum y  
Pediococcus pentosaceus***  
en la recuperación de  
la salud intestinal

**Bifidobacterium  
longum**



**Pediococcus  
pentosaceus**



**TECNOLOGÍA  
PROBIÓTICA EUROPEA**

Una de las cepas probióticas más empleadas para el manejo de la diarrea infantil es la *Bifidobacterium longum* (*B. longum*), una bacteria comensal del sistema intestinal humano, conocida por ser abundante en la microbiota según el modo de parto [71], la alimentación [72], la edad, la geografía y el estado fisiológico del hospedero [73]. Una vez es consumido *B. longum*, éste debe abrirse camino entre las sales biliares, ácidos y varias enzimas digestivas del aparato gastrointestinal. Se ha observado que *B. longum* se adapta al estrés del ácido alterando su membrana celular para evitar la entrada de protones ( $H^+$ ), y luego neutraliza el exceso de  $H^+$  en el citoplasma mediante el sistema F0 F1-ATPasa y la producción de  $NH_3$  [73]. Paralelo a ello, *B. longum* evade la respuesta inmune de interleucinas (IL-17, IL-6 e IL-10), TNF- $\alpha$ , linfocitos y macrófagos mediante la síntesis de exopolisacáridos (EPS) [74]. Por otro lado, *B. longum* compete con otros microorganismos por nutrientes o establece interacciones tróficas con *Bifidobacterium* autóctonas que pueden degradar la mucina y proveerle los aminoácidos y sacáridos necesarios para su colonización [73].

La fuente principal de energía de *B. longum* son los recursos de carbonos presentes en los carbohidratos; por eso, este probiótico posee un grupo de genes y una enzima específica que le permite acceder a ellos, por ejemplo, los HMO presentes en la leche humana y que no pueden ser digeridos directamente por el lactante o por otras bacterias, sino únicamente por *Bifidobacterium* [75]. Una vez llega al colon, los pili de *B. longum*, la esterasa y la sortasa, median la adhesión a las células epiteliales (Figura 11). La capacidad de colonización de *B. longum* en el colon es clave en su función como probiótico, dado que su proliferación y persistencia en el intestino es duradero en comparación a otras cepas [73].

En 2022, Choi y cols. realizaron un estudio que evaluó, en 50 niños con diarrea aguda, la eficacia de *B. brevis* y *B. longum* vs. Placebo [76]. Los investigadores reportaron que el suministro de estos probióticos redujo significativamente la frecuencia media de los episodios de la diarrea sin causar efectos secundarios, en comparación con placebo ( $p=0,04$ ).

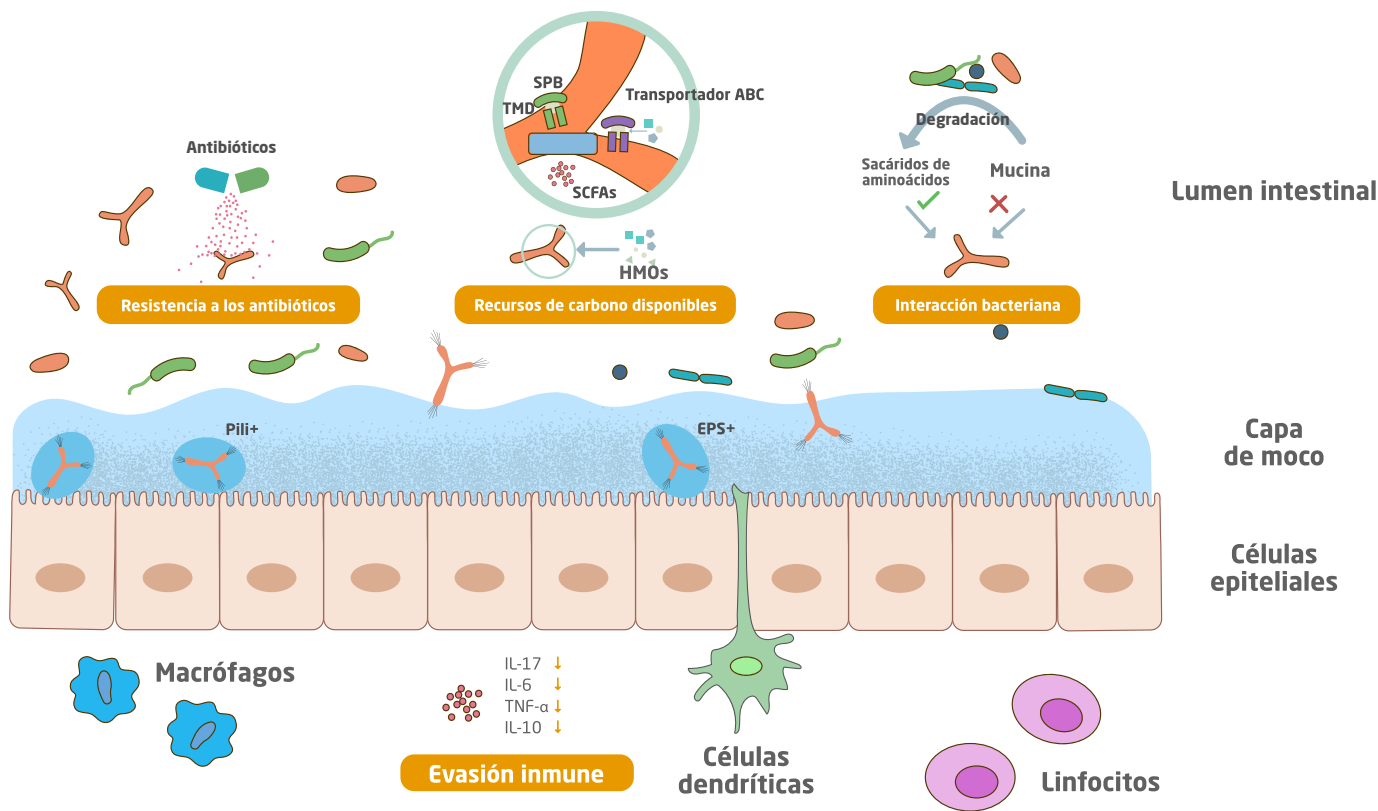


Figura 11. La colonización del epitelio del huésped por *Bifidobacterium longum* se ve favorecida por la presencia de pili, que promueven su unión y permiten el establecimiento de la bacteria. Este proceso está influenciado por factores como el uso de antibióticos, la disponibilidad de recursos de carbono, la interacción con otras bacterias y la respuesta del sistema inmunitario del huésped. Abreviaturas: HMOs, oligosacáridos de la leche humana; EPS, exopolisacáridos; SCFAs, ácidos grasos de cadena corta; SBP, proteína fijadora de solutos; TMD, dominio transmembrana; ABC transporter, transportador de casete de unión a ATP [73].

Adicionalmente, en un estudio reciente se demostró que *Bifidobacterium longum* KABP042 es capaz de sintetizar polifosfatos (poly-P), moléculas que refuerzan la integridad epitelial intestinal al incrementar la resistencia transepitelial (TEER), y con esto reducir la permeabilidad paracelular y estimular la expresión de proteínas de uniones estrechas (ZO-1, OCLN y JAM-1), así como la inducción del factor protector HSP27 [77]. Este hallazgo es de especial relevancia en el contexto de episodios de diarrea aguda, donde la disrupción de la barrera intestinal es un mecanismo patogénico central.

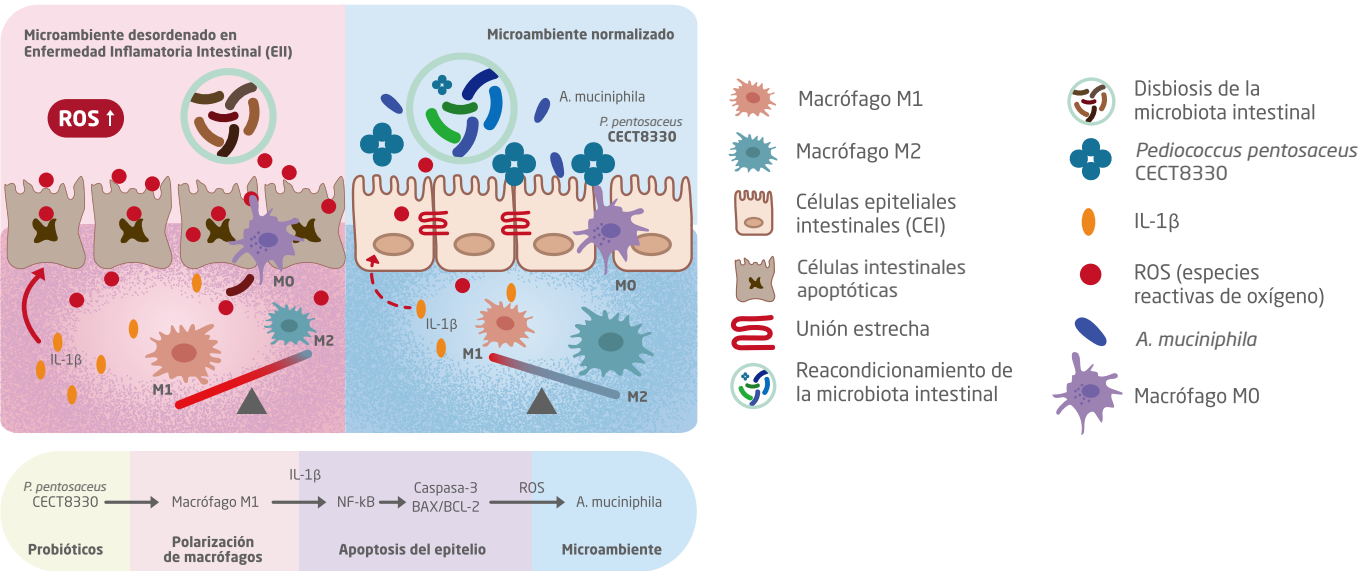
Eficacia de *Pediococcus pentosaceus* en la disbiosis, en la modulación de la inflamación intestinal

*Pediococcus pentosaceus*, una cepa de bacteria ácido-láctica (BAL), aislada de diferentes tipos de alimentos se ha consolidado como un probiótico para mejorar la salud del tracto gastrointestinal humano. Estudios en diferentes cepas como *P. pentosaceus* GS4, encontraron propiedades antibacterianas, antioxidantes, capacidad para absorber colesterol, tolerancia al ácido gástrico y sales biliares [78].

El tratamiento con *P. pentosaceus* refuerza la capacidad antiinflamatoria mediante la producción de la proteína de choque térmico (HSP) que regula los

lipopolisacáridos (LPS) o citocinas liberadas por los patógenos [79]. Asimismo, esta cepa probiótica tiene la capacidad de regular negativamente los niveles de IL-6, IL-8 [80], IL 12 e interferón (IFN) - $\gamma$  y el TNF- $\alpha$  [81]. Adicionalmente, se ha descrito la capacidad de *P. pentosaceus* de producir IL-10, una de las citocinas antiinflamatorias más importantes dado su poder inmunosupresor, ya sea limitando respuestas inflamatorias, regulando la diferenciación y multiplicación de células B (productoras de IgA e IgC), células asesinas naturales (NK), células presentadoras de antígenos, mastocitos, granulocitos y células T productoras de IL-10, que actúan sobre células dendríticas y células T<sub>reg</sub> [82], permitiendo generar un efecto antiinflamatorio intestinal [83].

En modelos preclínicos, *P. pentosaceus* ha demostrado disminuir los niveles de Radicales Libres (ROS) en el colon de los ratones, con bloqueo de la polarización de los macrófagos a M1 promoviendo su polarización a M2, reducción de nivel plasmático de IL-1 $\beta$  en los ratones tratados y de la producción de ROS que activa a NF- $\kappa$ B, un factor que participa en la transcripción de genes apoptóticos bajo estrés como los que codifican para BAX y Caspasa-3 [84], como puede verse en la Figura 12. Así mismo, *P. pentosaceus* incrementó la producción de ácidos grasos de cadena corta (AGCC), marcadores de la barrera intestinal y niveles de SCFA [85].



RESUMEN GRÁFICO  
Gráfico esquemático que muestra cómo *P. pentosaceus* CECT8330 alivia la EII pediátrica (PIBD).

Figura 12. Acción de *Pediococcus pentosaceus* CECT8330 sobre el epitelio intestinal en enfermedad inflamatoria intestinal pediátrica (PIBD). En condiciones de disbiosis, el microambiente intestinal se caracteriza por un desequilibrio de la microbiota, aumento de especies reactivas de oxígeno (ROS), apoptosis de células epiteliales intestinales y predominio de macrófagos M1 productores de IL-1 $\beta$ , lo que agrava la inflamación. La suplementación con *P. pentosaceus* contribuye a la reconfiguración de la microbiota intestinal, favoreciendo la presencia de *Akkermansia muciniphila*, la restauración de las uniones estrechas del epitelio y la polarización hacia macrófagos M2 antiinflamatorios. Estos efectos reducen la producción de IL-1 $\beta$ , inhiben la vía NF- $\kappa$ B, disminuyen la apoptosis epitelial y controlan el estrés oxidativo, promoviendo un microambiente intestinal normalizado y protector [84].



### La sinergia entre *B. longum* y *P. pentosaceus*

Santas y cols realizaron un estudio *in vitro* [86] que evaluó las propiedades de la sinergia entre *P. pentosaceus* CECT 8330 y *B. longum* CECT 7894 como potenciales probióticos para mejorar el síndrome de llanto excesivo infantil o también conocido como cólico del lactante, debido a que puede estar influenciado por una microbiota intestinal que promueve un estado inflamatorio intestinal, producción de gases y función motora. Los autores encontraron que *P. pentosaceus* fue capaz de producir significativamente más IL-10 en células THP-1 de macrófagos en comparación con las otras dos cepas (Tabla 2). Además, *P. pentosaceus* CECT 8330 y *B. longum* CECT 7894 inhibieron el crecimiento de patógenos intestinales potenciales [86].

|                                                                                                             |                                   |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|
| Capacidad de tres cepas probióticas de inducir la producción de IL-10 en Macrófagos TPH-1                   |                                   |
| Condiciones                                                                                                 | 24 h IL-10 (pg ml <sup>-1</sup> ) |
| Control negativo*                                                                                           | 43.2                              |
| <i>P. pentosaceus</i> CECT 8330                                                                             | 140.2                             |
| <i>B. longum</i> CECT 7894                                                                                  | 57.4                              |
| <i>L. reuteri</i> DSM 17938                                                                                 | 122.2                             |
| * El control negativo corresponde a macrófagos <i>THP-1</i> incubados en ausencia de cepas bacterianas [86] |                                   |

Tabla 2. Capacidad de tres cepas probióticas de inducir la producción de IL-10 en Macrófagos TPH-1[86].

De igual forma, para explorar la sinergia entre *B. longum* y *P. pentosaceus*, Chen y cols. llevaron a cabo un ensayo doble ciego controlado en 112 lactantes (<2meses) amamantados exclusivamente o con alimentación mixta con fórmula, que padecían de cólicos de lactante, se suministró una combinación que contenía *P. pentosaceus* CECT8330 y *B. longum* CECT7894 [87]. Los resultados permitieron observar que el tiempo de llanto del grupo intervenido con probióticos fue más corto ( $p < 0,001$ ) presentando al séptimo día una media de 38 min/día vs 62 min/día del control y al decimocuarto día una media de 20 min vs 50 min (control), como puede verse en la Figura 13. Paralelamente, observaron que el grupo con esta combinación probiótica tuvo menos episodios de llanto/inquietud durante los días 7, 14 y 21 y una mejor consistencia de las heces el día 21 ( $p < 0,01$ ) en comparación con el control [87].

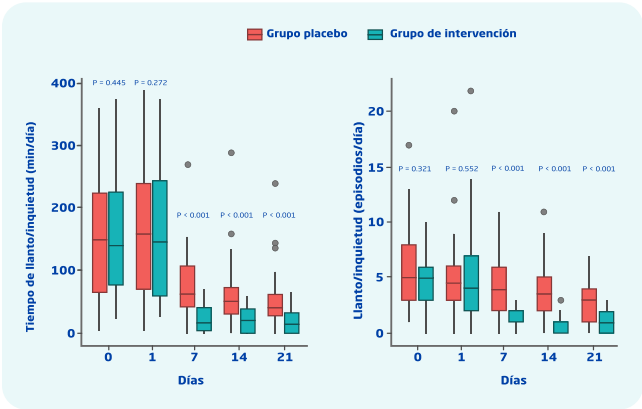


Figura 13. Acción de *Pediococcus pentosaceus* CECT8330 sobre el epitelio intestinal en enfermedad inflamatoria intestinal pediátrica (PIBD). En condiciones de disbiosis, el microambiente intestinal se caracteriza por un desequilibrio de la microbiota, aumento de especies reactivas de oxígeno (ROS), apoptosis de células epiteliales intestinales y predominio de macrófagos M1 productores de IL-1 $\beta$ , lo que agrava la inflamación. La suplementación con *P. pentosaceus* CECT8330 contribuye a la reconfiguración de la microbiota intestinal, favoreciendo la presencia de *Akkermansia muciniphila*, la restauración de las uniones estrechas del epitelio y la polarización hacia macrófagos M2 antiinflamatorios. Estos efectos reducen la producción de IL-1 $\beta$ , inhiben la vía NF- $\kappa$  B, disminuyen la apoptosis epitelial y controlan el estrés oxidativo, promoviendo un microambiente intestinal normalizado y protector [84].

Adicionalmente, un estudio mecanístico y un piloto observacional en lactantes llevado a cabo por Astó y cols [88], demostró que la combinación de *Bifidobacterium longum* y *Pediococcus pentosaceus* cumplía con los criterios de seguridad al demostrarse la ausencia de factores de virulencia, hemólisis gelatinasa, sin producción de aminas biógenas; sin genes transferibles de resistencia a los antibióticos y con propiedades probióticas clave como una alta tolerancia a condiciones gástricas y a sales biliares, fuerte adhesión a epitelio intestinal, y sinergia sobre la barrera (inducción conjunta de genes de uniones estrechas ZO-1/CLDN-1 en Caco-2). En modelos *in vitro*, ambas cepas inhibieron el crecimiento de patógenos Gram-positivos y Gram-negativos mediante ácidos orgánicos (lactato y, en *B. longum*, también acetato) y por compuestos antimicrobianos proteicos; en *B. longum* se identificó el repertorio génico de la lantibiótica B (Bisin), y la actividad combinada persistió tras neutralización del pH frente a *Klebsiella pneumoniae* y *Salmonella Typhimurium*, apoyando un efecto más allá de la acidificación. Así mismo, los autores reportan que en un ensayo piloto, 36 lactantes con trastorno funcional gastrointestinal (FGID), con cólico y/o constipación, recibieron durante 14 días  $2 \times 10^9$  UFC/día (1:1) y se observó una mejoría clínicamente relevante: descenso del puntaje total de FGID (análisis ITT y PP), reducción de la intensidad del



llanto en la subpoblación con cólico y de la constipación en su subpoblación correspondiente, junto con una disminución significativa de la ansiedad parental, con buena tolerabilidad, como puede verse en la Figura 14 [88].

Además, estas cepas se encuentran ampliamente caracterizadas desde el punto de vista de seguridad y funcionalidad. Tanto *B. longum* como *P. pentosaceus* son homofermentativas -producen únicamente ácido láctico y no generan CO<sub>2</sub>-, carecen de plásmidos y transposones, no producen aminas biógenas ni presentan actividad hemolítica

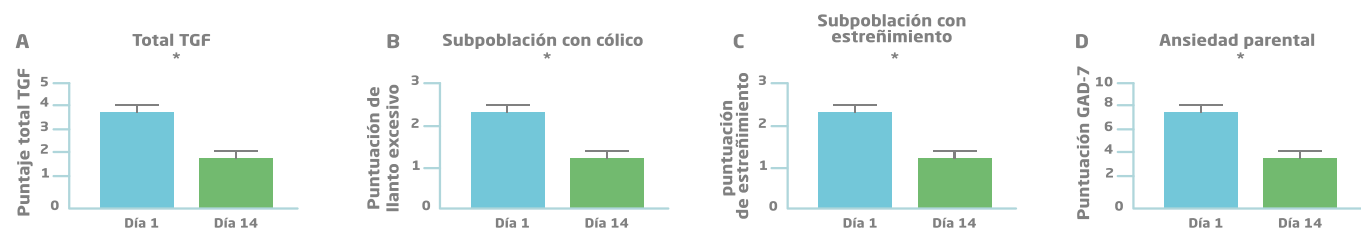


Figura 14. Mejora clínica tras 14 días de *B. longum* KABP042 + *P. pentosaceus* KABP041 en lactantes con FGID. (A) Disminución del puntaje total de FGID (análisis ITT; n=36-32; datos faltantes imputados por LOCF). Análisis PP de: (B) reducción del llanto excesivo en subpoblación con cólico (n=26); (C) reducción de constipación en su subpoblación (n=23); y (D) reducción de la ansiedad parental (n=50) tras el tratamiento. Datos expresados como media ±DE. Diferencias evaluadas con Wilcoxon pareado; \*p<0.0001 [88].

[88]. Los análisis genómicos confirmaron la ausencia de genes de virulencia y de resistencia transferible a antibióticos, cumpliendo con los criterios de seguridad establecidos por la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA). De forma complementaria, en modelos *in vitro* se demostró su efecto antagónico frente a bacterias patógenas intestinales, donde la combinación de ambas cepas inhibió de manera significativa el crecimiento de enteropatógenos relevantes. Este hallazgo complementa la evidencia clínica, subrayando que, además de mejorar los síntomas funcionales, estas cepas contribuyen a limitar la colonización de microorganismos indeseables, reforzando su utilidad en cuadros de disbiosis y enfermedad diarreica aguda [88].



## Bibliografía

- [1] M. Kumar Yadav, I. Kumari, B. Singh, K. Kant Sharma, and S. Kumar Tiwari, "MINI-REVIEW Probiotics, prebiotics and synbiotics: Safe options for next-generation therapeutics", doi: 10.1007/s00253-021-11646-8/Published.
- [2] G. Oliveira and I. González-Molero, "ENDOCRINOLOGÍA Y NUTRICIÓN An update on probiotics, prebiotics and symbiotics in clinical nutrition," 2016. [Online]. Available: [www.elsevier.es/endo](http://www.elsevier.es/endo)
- [3] E. Metchnikoff, *The prolongation of life: Optimistic studies*, GP Putnam and sons. London y UK, 1907.
- [4] D. M. Lilly and R. H. Stillwell, "Probiotics: Growth-Promoting Factors Produced by Microorganisms," *Science* (1979), vol. 147, no. 3659, pp. 747-748, Feb. 1965, doi: 10.1126/SCIENCE.147.3659.747.
- [5] R. Fuller, "History and development of probiotics," *Probiotics*, pp. 1-8, 1992, doi: 10.1007/978-94-011-2364-8\_1.
- [6] R. F. AFRC, "Probiotics in man and animals," 1989. doi: 10.1111/j.1365-2672.1989.tb05105.x.
- [7] "INFORME Consulta de Expertos FAO/OMS sobre Evaluación de las Propiedades Saludables y Nutricionales de los Probióticos en los Alimentos, incluida la Leche en Polvo con Bacterias Vivas del Ácido Láctico Córdoba, Argentina 1-4 de octubre de 2001 Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación Organización Mundial de la Salud."
- [8] G. R. Gibson and M. B. Roberfroid, "Dietary Modulation of the Human Colonic Microbiota: Introducing the Concept of Prebiotics," *J Nutr*, vol. 125, no. 6, pp. 1401-1412, Jun. 1995, doi: 10.1093/JN/125.6.1401.
- [9] X. Lou, J. Xue, R. Shao, C. Mo, F. Wang, and G. Chen, "Postbiotics as potential new therapeutic agents for sepsis," 2023, Oxford University Press. doi: 10.1093/burnst/tkad022.
- [10] L. A. Whyte and H. R. Jenkins, "Pathophysiology of diarrhoea."
- [11] OMS, "fact sheets diarrhoeal disease OMS."
- [12] G. Vasco et al., "Identifying etiological agents causing diarrhea in low income Ecuadorian communities," *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, vol. 91, no. 3, pp. 563-569, Sep. 2014, doi: 10.4269/ajtmh.13-0744.
- [13] C. E. Peñaherrera Lozada, "Enfermedad Diarreica aguda en Ecuador en el periodo 2017-2022. Revisión sistemática," in *Investigación en Ciencias de la Salud desde la academia*. Tomo 2, Red Editorial Latinoamericana de Investigación Contemporánea, 2023. doi: 10.58995/lb.redlic.11.98.
- [14] J. D. Miller, M. Belén Ocampo Ordóñez, I. Headley, H. Wasser, and A. L. Thompson, "Poor water quality and food insecurity in Ecuador: Disparities in exposure and associations with young child feeding practices," *J Acad Nutr Diet*, Jul. 2025, doi: 10.1016/j.jand.2025.06.274.
- [15] M. Arumugam et al., "Enterotypes of the human gut microbiome," *Nature*, vol. 473, no. 7346, pp. 174-180, May 2011, doi: 10.1038/nature09944.
- [16] G. A. Weiss and T. Hennot, "Mechanisms and consequences of intestinal dysbiosis," Aug. 01, 2017, Birkhauser Verlag AG. doi: 10.1007/s00018-017-2509-x.
- [17] S. R. Gill et al., "Metagenomic Analysis of the Human Distal Gut Microbiome," 10.1126/science.1124234, *Science* (1979), vol. 312, no. 5778, pp. 1355-1359, 2006, [Online]. Available: <http://www.sciencemag.org/cgi/content/abstract/312/5778/1355>
- [18] S. Monira et al., "Short-chain fatty acids and commensal microbiota in the faeces of severely malnourished children with cholera rehydrated with three different carbohydrates," *Eur J Clin Nutr*, vol. 64, no. 10, pp. 1116-1124, Oct. 2010, doi: 10.1038/ejcn.2010.123.
- [19] M. J. García Mansilla et al., "Exploring Gut Microbiota Imbalance in Irritable Bowel Syndrome: Potential Therapeutic Effects of Probiotics and Their Metabolites," Jan. 01, 2025, Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI). doi: 10.3390/nu17010155.
- [20] S. E. Winter et al., "Gut inflammation provides a respiratory electron acceptor for Salmonella," *Nature*, vol. 467, no. 7314, pp. 426-429, Sep. 2010, doi: 10.1038/nature09415.
- [21] M. Hensel, A. P. Hinsley, T. Nikolaus, G. Sawers, and B. C. Berks, "The genetic basis of tetrathionate respiration in *Salmonella typhimurium*," *Mol Microbiol*, vol. 32, no. 2, pp. 275-287, 1999, doi: 10.1046/j.1365-2958.1999.01345.x.
- [22] M. Pop et al., "Diarrhea in young children from low-income countries leads to large-scale alterations in intestinal microbiota composition," *Genome Biol*, vol. 15, no. 6, Jun. 2014, doi: 10.1186/gb-2014-15-6-r76.
- [23] L. Capurso, "Thirty Years of *Lactobacillus rhamnosus* GG A Review," Mar. 01, 2019, Lippincott Williams and Wilkins. doi: 10.1097/MCG.0000000000001170.
- [24] P. , H. C. & R. R. Cotter, "Bacteriocins: develop-



ping innate immunity for food. *Nat Rev Microbiol* 3, 777-788 (2005)".

[25] S. I. Patzer, M. R. Baquero, D. Bravo, F. Moreno, and K. Hantke, "The colicin G, H and X determinants encode microcins M and H47, which might utilize the catecholate siderophore receptors FepA, Cir, Fiu and IronN," *Microbiology (N Y)*, vol. 149, no. 9, pp. 2557-2570, Sep. 2003, doi: 10.1099/mic.0.26396-0.

[26] S. Kommineni et al., "Bacteriocin production augments niche competition by enterococci in the mammalian gastrointestinal tract," *Nature*, vol. 526, no. 7575, pp. 719-722, Oct. 2015, doi: 10.1038/nature15524.

[27] M. Papagianni and S. Anastasiadou, "Pediocins: The bacteriocins of *Pediococci*. Sources, production, properties and applications," 2009, BioMed Central Ltd. doi: 10.1186/1475-2859-8-3.

[28] D. Yu et al., "Bifidobacterium longum subsp. infantis as widespread bacteriocin gene clusters carrier stands out among the Bifidobacterium," *Appl Environ Microbiol*, vol. 89, no. 9, Sep. 2023, doi: 10.1128/aem.00979-23.

[29] E. Le Chatelier et al., "Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers," *Nature* 2013 500:7464, vol. 500, no. 7464, pp. 541-546, Aug. 2013, doi: 10.1038/nature12506.

[30] E. Le Chatelier et al., "Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers," *Nature*, vol. 500, no. 7464, pp. 541-546, 2013, doi: 10.1038/nature12506.

[31] H. Chung The and S. N. H. Le, "Dynamic of the human gut microbiome under infectious diarrhea," Apr. 01, 2022, Elsevier Ltd. doi: 10.1016/j.-mib.2022.01.006.

[32] M. A. Engevik et al., "Rotavirus infection induces glycan availability to promote ileum-specific changes in the microbiome aiding rotavirus virulence," *Gut Microbes*, vol. 11, no. 5, pp. 1324-1347, Sep. 2020, doi: 10.1080/19490976.2020.1754714.

[33] L. A. David et al., "Gut microbial succession follows acute secretory diarrhea in humans," *mBio*, vol. 6, no. 3, pp. 1-14, May 2015, doi: 10.1128/mBio.00381-15.

[34] M. E. P. M. Hunyady B, "Gastrointestinal immunology: cell types in the lamina propria--a morphological review," *Acta Physiol Hung*, 2000.

[35] D. S. Donaldson, K. J. Else, and N. A. Mabbott, "The Gut-Associated Lymphoid Tissues in the Small Intestine, Not the Large Intestine, Play a Major Role in Oral Prion Disease Pathogenesis," *J Virol*, vol. 89, no. 18, pp. 9532-9547, Sep. 2015, doi: 10.1128/jvi.01544-15.

[36] K. Liu, "Dendritic Cells," in *Encyclopedia of Cell Biology*, vol. 3, Elsevier Inc., 2016, pp. 741-749. doi: 10.1016/B978-0-12-394447-4.30111-0.

[37] P. Serek and M. Oleksy-Wawrzyniak, "The effect of bacterial infections, probiotics and zonulin on intestinal barrier integrity," Nov. 01, 2021, MDPI. doi: 10.3390/ijms222111359.

[38] E.-S. A. Y. S. D. M. G. SS. Adel M, "Effect of Potential Probiotic *Lactococcus lactis* Subsp. *lactis* on Growth Performance, Intestinal Microbiota, Digestive Enzyme Activities, and Disease Resistance of *Litopenaeus vannamei*," *Probiotics Antimicrob Proteins*, 2017.

[39] K. Vijay, "Toll-like receptors in immunity and inflammatory diseases: Past, present, and future," Jun. 01, 2018, Elsevier B.V. doi: 10.1016/j.intimp.2018.03.002.

[40] C. Mazziotta, M. Tognon, F. Martini, E. Torreggiani, and J. C. Rotondo, "Probiotics Mechanism of Action on Immune Cells and Beneficial Effects on Human Health," Jan. 01, 2023, MDPI. doi: 10.3390/cells12010184.

[41] C. Caballero-Franco, K. Keller, C. De Simone, K. Chadee, and D. C. Simone, "The VSL#3 probiotic formula induces mucin gene expression and secretion in colonic epithelial cells The VSL#3 probiotic formula induces mucin gene expression and secretion in colonic epithelial cells," *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, vol. 292, pp. 315-322, 2007, doi: 10.1152/ajpgi.00265.2006.-Several.

[42] C. M. Galdeano and G. Perdigon, "Role of viability of probiotic strains in their persistence in the gut and in mucosal immune stimulation," *J Appl Microbiol*, vol. 97, no. 4, pp. 673-681, 2004, doi: 10.1111/j.1365-2672.2004.02353.x.

[43] S. Collinson et al., "Probiotics for treating acute infectious diarrhoea," Dec. 08, 2020, John Wiley and Sons Ltd. doi: 10.1002/14651858.CD003048.pub4.

[44] L. V Mcfarland, "Epidemiology, Risk Factors and Treatments for Antibiotic-Associated Diarrhea Antibiotic complications Antibiotic-associated diarrhea *Clostridium difficile* Epidemiology Diarrhea, risk factors," 1998. [Online]. Available: <http://www.karger.com>

[45] F. Barbut, "Managing antibiotic associated diarrhoea," *BMJ*, vol. 324, no. 7350, pp. 1345-1346, Jun. 2002, doi: 10.1136/bmj.324.7350.1345.

[46] Turck D, "Incidence and risk factors of oral antibiotic-associated diarrhea in an outpatient pediatric population," *J Pediatr Gastroenterol Nutr.*, Jul. 2003.



- [47] McFarland LV., "Meta-analysis of probiotics for the prevention of antibiotic associated diarrhea and the treatment of *Clostridium difficile* disease," *Am J Gastroenterol.*, 2006.
- [48] Pant C, "Rising Incidence of *Clostridium difficile* Related Discharges among Hospitalized Children in the United States.," *Infect Control Hosp Epidemiol*, Jan. 2016.
- [49] L. Beaugerie and J.-C. Petit, "Antibiotic-associated diarrhoea," doi: 10.1053/ybega.2004.439.
- [50] C. Ubeda and E. G. Pamer, "Antibiotics, microbiota, and immune defense," Sep. 2012. doi: 10.1016/j.it.2012.05.003.
- [51] A. Chung, M. Sehgal, C. Gavrilita, S. Falkos, and R. Vidal, "Lactobacillus GG in the Prevention of Antibiotic-Associated Diarrhea in the Pediatric Intensive Care Unit: A Prospective Randomized, Double-Blind Placebo Controlled Intervention," *Journal of Pediatric Pharmacology and Therapeutics*, vol. 30, no. 1, pp. 47-51, 2025, doi: 10.5863/1551-6776-30.1.47.
- [52] J. Cai, C. Zhao, Y. Du, Y. Zhang, M. Zhao, and Q. Zhao, "Comparative efficacy and tolerability of probiotics for antibiotic-associated diarrhea: Systematic review with network meta-analysis," Mar. 01, 2018, SAGE Publications Ltd. doi: 10.1177/2050640617736987.
- [53] G. R. Gibson et al., "Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics," Aug. 01, 2017, Nature Publishing Group. doi: 10.1038/nrgastro.2017.75.
- [54] F. Yang, J. Yang, Z. Ruan, and Z. Wang, "Fermentation of dietary fibers modified by an enzymatic-ultrasonic treatment and evaluation of their impact on gut microbiota in mice," *J Food Process Preserv*, vol. 45, no. 4, Apr. 2021, doi: 10.1111/jfpp.15337.
- [55] R. L. Hughes, D. A. Alvarado, K. S. Swanson, and H. D. Holscher, "The Prebiotic Potential of Inulin-Type Fructans: A Systematic Review," Mar. 01, 2022, Oxford University Press. doi: 10.1093/advances/nmab119.
- [56] J. Slavin, "Fiber and prebiotics: Mechanisms and health benefits," Apr. 22, 2013, MDPI AG. doi: 10.3390/nu5041417.
- [57] A. Bhanja, P. P. Sutar, and M. Mishra, "Inulin-A polysaccharide: Review on its functional and prebiotic efficacy," Dec. 01, 2022, John Wiley and Sons Inc. doi: 10.1111/jfbc.14386.
- [58] M. B. Roberfroid, "The Journal of Nutrition Inulin and Oligofructose: Health Benefits and Claims-A Critical Review Inulin-Type Fructans: Functional Food Ingredients 1,2," 2007.
- [59] C. E. Beneke, A. M. Viljoen, and J. H. Hamman, "Polymeric plant-derived excipients in drug delivery," Jul. 2009. doi: 10.3390/molecules14072602.
- [60] T. F. Teferra, "Possible actions of inulin as prebiotic polysaccharide: A review," Dec. 01, 2021, John Wiley and Sons Inc. doi: 10.1002/fft2.92.
- [61] A. C. Apolinário, B. P. G. De Lima Damasceno, N. E. De Macêdo Beltrão, A. Pessoa, A. Converti, and J. A. Da Silva, "Inulin-type fructans: A review on different aspects of biochemical and pharmaceutical technology," 2014, Elsevier Ltd. doi: 10.1016/j.carbpol.2013.09.081.
- [62] W. Ahmed and S. Rashid, "Functional and therapeutic potential of inulin: A comprehensive review," Jan. 02, 2019, Taylor and Francis Inc. doi: 10.1080/10408398.2017.1355775.
- [63] W. Lingyun et al., "Studies on the extracting technical conditions of inulin from Jerusalem artichoke tubers," *J Food Eng*, vol. 79, no. 3, pp. 1087-1093, Apr. 2007, doi: 10.1016/j.jfoodeng.2006.03.028.
- [64] J. Lachman, E. C. Fernández, and M. Orsák, "Yacon [*Smallanthus sonchifolia* (Poepp. et Endl.) H. Robinson] chemical composition and use - A review," *Plant Soil Environ*, vol. 49, no. 6, pp. 283-290, Jun. 2003, doi: 10.17221/4126-pse.
- [65] M. L. Puhlmann and W. M. de Vos, "Back to the roots: Revisiting the use of the fiber-rich *cichorium intybus* L. Taproots," 2020, Oxford University Press. doi: 10.1093/ADVANCES/NMAA025.
- [66] V. Bali, P. S. Panesar, M. B. Bera, and R. Panesar, "Fructo-oligosaccharides: Production, Purification and Potential Applications," *Crit Rev Food Sci Nutr*, vol. 55, no. 11, pp. 1475-1490, Sep. 2015, doi: 10.1080/10408398.2012.694084.
- [67] T. Casci and R. A. Rastall, "2 Manufacture of Prebiotic Oligosaccharides."
- [68] R. W. Hutkins et al., "Prebiotics: Why definitions matter," Feb. 01, 2016, Elsevier Ltd. doi: 10.1016/j.copbio.2015.09.001.
- [69] S. P. Singh, J. S. Jadaun, L. K. Narnoliya, and A. Pandey, "Prebiotic Oligosaccharides: Special Focus on Fructooligosaccharides, Its Biosynthesis and Bioactivity," *Appl Biochem Biotechnol*, vol. 183, no. 2, pp. 613-635, Oct. 2017, doi: 10.1007/s12010-017-2605-2.
- [70] D. A. Flores-Maltos, S. I. Mussatto, J. C. Contreras-Esquivel, R. Rodríguez-Herrera, J. A. Teixeira, and C. N. Aguilar, "Biotechnological production and application of fructooligosaccharides," Mar. 03, 2016, Taylor and Francis Ltd. doi:



10.3109/07388551.2014.953443.

[71] R. Martin et al., "Early-Life events, including mode of delivery and type of feeding, siblings and gender, shape the developing gut microbiota," *PLoS One*, vol. 11, no. 6, Jun. 2016, doi: 10.1371/journal.pone.0158498.

[72] S. A. Lee et al., "Comparison of the gut microbiota profile in breast-fed and formula-fed Korean infants using pyrosequencing," *Nutr Res Pract*, vol. 9, no. 3, pp. 242-248, 2015, doi: 10.4162/nrp.2015.9.3.242.

[73] C. Zhang, Z. Yu, J. Zhao, H. Zhang, Q. Zhai, and W. Chen, "Colonization and probiotic function of *Bifidobacterium longum*," Feb. 01, 2019, Elsevier Ltd. doi: 10.1016/j.jff.2018.12.022.

[74] P. J. Looijesteijn, L. Trapet, E. De Vries, T. Abee, and J. Hugenholtz, "Physiological function of exopolysaccharides produced by *Lactococcus lactis* a a a b," 2001. [Online]. Available: [www.elsevier.nl/locate/ijfoodmicro](http://www.elsevier.nl/locate/ijfoodmicro)

[75] Z. T. Yu, C. Chen, and D. S. Newburg, "Utilization of major fucosylated and sialylated human milk oligosaccharides by isolated human gut microbes," *Glycobiology*, vol. 23, no. 11, pp. 1281-1292, Nov. 2013, doi: 10.1093/glycob/cwt065.

[76] Y. J. Choi, S. H. Shin, and H. S. Shin, "Immunomodulatory Effects of *Bifidobacterium* spp. and Use of *Bifidobacterium breve* and *Bifidobacterium longum* on Acute Diarrhea in Children," *J Microbiol Biotechnol*, vol. 32, no. 9, pp. 1186-1194, Sep. 2022, doi: 10.4014/jmb.2206.06023.

[77] C. Alcántara et al., "Study of the biosynthesis and functionality of polyphosphate in *Bifidobacterium longum* KABP042," *Sci Rep*, vol. 13, no. 1, Dec. 2023, doi: 10.1038/s41598-023-38082-0.

[78] Y. Qi et al., "Pediococcus pentosaceus: Screening and Application as Probiotics in Food Processing," Dec. 16, 2021, *Frontiers Media S.A.* doi: 10.3389/fmicb.2021.762467.

[79] S. Jiang, L. Cai, L. Lv, and L. Li, "Pediococcus pentosaceus, a future additive or probiotic candidate," Dec. 01, 2021, *BioMed Central Ltd.* doi: 10.1186/s12934-021-01537-y.

[80] H. Yin et al., "In vitro probiotic properties of *Pediococcus pentosaceus* L1 and its effects on enterotoxigenic *Escherichia coli*-induced inflammatory responses in porcine intestinal epithelial cells," *Microb Pathog*, vol. 144, Jul. 2020, doi: 10.1016/j.micpath.2020.104163.

[81] T. Masuda, M. Kimura, S. Okada, and H. Yasui, "Pediococcus pentosaceus Sn26 Inhibits IgE production and the occurrence of ovalbu-

min-induced allergic diarrhea in Mice," *Biosci Biotechnol Biochem*, vol. 74, no. 2, pp. 329-335, 2010, doi: 10.1271/bbb.90656.

[82] K. Asadullah, W. Sterry, and H. D. Volk, "Interleukin-10 therapy - Review of a new approach," 2003, *American Society for Pharmacology and Experimental Therapy*. doi: 10.1124/pr.55.2.4.

[83] A. de Moreno de LeBlanc et al., "Importance of IL-10 Modulation by Probiotic Microorganisms in Gastrointestinal Inflammatory Diseases," *ISRN Gastroenterol*, vol. 2011, pp. 1-11, Feb. 2011, doi: 10.5402/2011/892971.

[84] H. Hua et al., "Probiotic lactic acid bacteria alleviate pediatric IBD and remodel gut microbiota by modulating macrophage polarization and suppressing epithelial apoptosis," *Front Microbiol*, vol. 14, 2023, doi: 10.3389/fmicb.2023.1168924.

[85] X. Bian et al., "Pediococcus pentosaceus L105 alleviates DSS-induced colitis by modulating immunological profiles, the gut microbiota and short-chain fatty acid levels in a mouse model," *Microb Biotechnol*, vol. 13, no. 4, pp. 1228-1244, Jul. 2020, doi: 10.1111/1751-7915.13583.

[86] J. Santas, M. C. Fuentes, R. Tormo, R. Guayta-Escobies, E. Lázaro, and J. Cuñé, "Pediococcus pentosaceus CECT 8330 and *bifidobacterium longum* CECT 7894 show a trend towards lowering infantile excessive crying syndrome in a pilot clinical trial," *Int J Pharma Bio Sci*, vol. 6, no. 2, pp. P458-P466, 2015.

[87] K. Chen et al., "Infantile Colic Treated With *Bifidobacterium longum* CECT7894 and *Pediococcus pentosaceus* CECT8330: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial," *Front Pediatr*, vol. 9, no. September, pp. 1-9, 2021, doi: 10.3389/fped.2021.635176.

[88] E. Astó et al., "Probiotic Properties of *Bifidobacterium longum* KABP042 and *Pediococcus pentosaceus* KABP041 Show Potential to Counteract Functional Gastrointestinal Disorders in an Observational Pilot Trial in Infants," *Front Microbiol*, vol. 12, Jan. 2022, doi: 10.3389/fmicb.2021.741391.

[89] S. Doron, D. R. Snyderman, and S. L. Gorbach, "Lactobacillus GG: Bacteriology and clinical applications," Sep. 2005. doi: 10.1016/j.jgic.2005.05.011.

[90] M. Alander, R. Korpela, M. Saxelin, T. Vilpponen-Salmela, T. Mattila-Sandholm, and A. Von Wright, "Recovery of *Lactobacillus rhamnosus* GG from human colonic biopsies," 1997.

[91] S. Lebeer et al., "Functional analysis of *lactobacillus rhamnosus* GG pili in relation to adhesion and immunomodulatory interactions



with intestinal epithelial cells," *Appl Environ Microbiol*, vol. 78, no. 1, pp. 185-193, Jan. 2012, doi: 10.1128/AEM.06192-11.

[92] M. E. Segers and S. Lebeer, "Towards a better understanding of *Lactobacillus rhamnosus* GG - host interactions," *Microb Cell Fact*, vol. 13, Aug. 2014, doi: 10.1186/1475-2859-13-S1-S7.

[93] J. Reunanen, I. von Ossowski, A. P. A. Hendrickx, A. Palva, and W. M. de Vosa, "Characterization of the SpaCBA pilus fibers in the probiotic *Lactobacillus rhamnosus* GG," *Appl Environ Microbiol*, vol. 78, no. 7, pp. 2337-2344, Apr. 2012, doi: 10.1128/AEM.07047-11.

[94] N. J. Nilsen et al., "Cellular trafficking of lipoteichoic acid and Toll-like receptor 2 in relation to signaling; role of CD14 and CD36," *J Leukoc Biol*, vol. 84, no. 1, pp. 280-291, Jul. 2008, doi: 10.1189/jlb.0907656.

[95] I. J. Claes et al., "Lipoteichoic acid is an important microbe-associated molecular pattern of *Lactobacillus rhamnosus* GG," 2012. [Online]. Available: <http://www.microbialcellfactories.com/content/11/1/161>

[96] F. Yan, H. Cao, T. L. Cover, R. Whitehead, M. K. Washington, and D. B. Polk, "Soluble Proteins Produced by Probiotic Bacteria Regulate Intestinal Epithelial Cell Survival and Growth," *Gastroenterology*, vol. 132, no. 2, pp. 562-575, 2007, doi: 10.1053/j.gastro.2006.11.022.

[97] P. Van Baaren et al., "Human mucosal in vivo transcriptome responses to three lactobacilli indicate how probiotics may modulate human cellular pathways," *Proc Natl Acad Sci U S A*, vol. 108, no. SUPPL. 1, pp. 4562-4569, Mar. 2011, doi: 10.1073/pnas.1000079107.

[98] E. Isolauri, M. Kaila, W. H. Ling, and S. Salminen, "Oral Bacteriotherapy for Viral Gastroenteritis," 1994.

[99] R. Francavilla et al., "A randomized controlled trial of *Lactobacillus* GG in children with functional abdominal pain," *Pediatrics*, vol. 126, no. 6, Dec. 2010, doi: 10.1542/peds.2010-0467.

[100] Richard A. Oberhelman, "A placebo-controlled trial of *Lactobacillus* GG to prevent diarrhea in undernourished Peruvian children," 1999.

[101] H. Szajewska, M. Kotowska, J. Z. Mrukowicz, M. Armńska, and W. Mikołajczyk, "Efficacy of *Lactobacillus* GG in prevention of nosocomial diarrhea in infants," *Journal of Pediatrics*, vol. 138, no. 3, pp. 361-365, 2001, doi: 10.1067/mpd.2001.111321.

[102] E. Salazar-Lindo, P. Miranda-Langschwager, M. Campos-Sanchez, E. Chea-Woo, and R. B. Sack, "*Lactobacillus casei* strain GG in the treatment of infants with acute watery diarrhea: A

randomized, double-blind, placebo controlled clinical trial [ISRCTN67363048]," *BMC Pediatr*, vol. 4, Sep. 2004, doi: 10.1186/1471-2431-4-18.

[103] R. B. Canani et al., "Probiotics for treatment of acute diarrhoea in children: Randomised clinical trial of five different preparations," *Br Med J*, vol. 335, no. 7615, pp. 340-342, Aug. 2007, doi: 10.1136/bmj.39272.581736.55.

[104] S. Basu, D. K. Paul, S. Ganguly, M. Chatterjee, and P. K. Chandra, "Efficacy of High-dose *Lactobacillus rhamnosus* GG in Controlling Acute Watery Diarrhea in Indian Children A Randomized Controlled Trial," 2009.

[105] Francisco Guarner, Mary Ellen Sanders, Hania Szajewska, and Henry Cohen, "World Gastroenterology Organization Global Guidelines Probiotics and prebiotics," *J Clin Gastroenterol*, vol. 42, no. Supplement 3, pp. S126-S129, Sep. 2008, doi: 10.1097/MCG.0b013e31816fc2f6.

[106] H. Szajewska and M. Kołodziej, "Systematic review with meta-analysis: *Lactobacillus rhamnosus* GG in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea in children and adults," Nov. 01, 2015, Blackwell Publishing Ltd. doi: 10.1111/apt.13404.

[107] M. Lazzerini and H. Wanzira, "Oral Zinc for treating diarrhoea in children," Dec. 20, 2016, John Wiley and Sons Ltd. doi: 10.1002/14651858.CD005436.pub5.

[108] U. Dhingra et al., "Lower dose Zinc for childhood diarrhea: a randomized, multicenter trial," *New England Journal of Medicine*, 2020.



# EDA Biotic®

## Sinergia Probiótica

Caja x 10 VIALES



**TECNOLOGÍA  
PROBIÓTICA EUROPEA**

**Sabor  
a Pera**



1. Santas J, Fuentes MC, Tormo R, et al. *Pediococcus Pentosaceus* CECT 8330 and *Bifidobacterium Longum* CECT 7894 Show a Trend Towards Lowering Infantile Excessive Crying Syndrome in a Pilot Clinical Trial, *Int J Pharm Bio Sci* 2015
2. Astó E, Huedo P, Altadill T, Aguiló García M, Stico M, Perez M and Espadaler-Mazo J (2022) Probiotic Properties of *Bifidobacterium longum* KABP042 and *Pediococcus pentosaceus* KABP041 Show Potential to Counteract Functional Gastrointestinal Disorders in an Observational Pilot Trial in Infants. *Front. Microbiol.* 12:741391. doi: 10.3389/fmicb.2021.741391
3. Lazarus RP, John J, Shanmugasundaram E, Rajan AK, Thiagarajan S, Giri S, Babji S, Sarkar R, Kaliappan PS, Venugopal S, Praharaj I, Raman U, Paranjpe M, Grassly NC, Parker EPK, Parashar UD, Tate JE, Fleming JA, Steele AD, Mulyil J, Abraham AM, Kang G. The effect of probiotics and zinc supplementation on the immune response to oral rotavirus vaccine: A randomized, factorial design, placebo-controlled study among Indian infants. *Vaccine*. 2018 Jan 4;36(2):273-279. doi: 10.1016/j.vaccine.2017.07.116. Epub 2017
4. Diarrhoea Treatment Guidelines Including new recommendations for the use of ORS and zinc supplementation for Clinic-Based Healthcare Workers, WHO-UNICEF 2005
5. WGO Global Guideline Probiotics and prebiotics, 2023
6. Dhingra U, Kisenge R, Sudfeld CR, Dhingra P, Somji S, Dutta A, Bakari M, Deb S, Devi P, Liu E, Chauhan A, Kumar J, Semwal OP, Aboud S, Bahl R, Ashorn P, Simon J, Duggan CP, Sazawal S, Manji K. Lower-Dose
7. Zinc for Childhood Diarrhoea - A Randomized, Multicenter Trial. *N Engl J Med*. 2020 Sep 24;383(13):1231-1241. Aggarwal S, Upadhyay A, Shah D, Teotia N, Agarwal A, Jaiswal V. *Lactobacillus GG* for treatment of acute childhood diarrhoea: an open labelled, randomized controlled trial. *Indian J Med Res*. 2014 Mar;139(3):379-85.