



EDA Biotic®

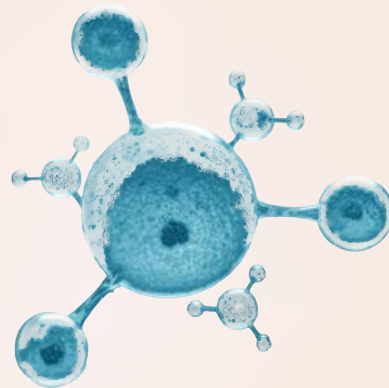
Sinergia Probiótica

***Lactobacillus
rhamnosus GG y Zinc***
**efectivos en el control
del gasto fecal**

*Lactobacillus
rhamnosus*



Zinc



**TECNOLOGÍA
PROBIÓTICA EUROPEA**

Lactobacillus rhamnosus GG y Zinc como coadyuvante en EDA

Entre las cepas probióticas más utilizadas para el tratamiento de infecciones gastrointestinales y diarrea, se encuentra *Lactobacillus rhamnosus* GG, una cepa aislada de muestras fecales de un adulto humano sano por Sherwood Gorbach y Barry Goldwin. Desde el siglo pasaso se reconoció como una cepa con potencial probiótico debido a su resistencia al ácido y a la bilis, su favorable capacidad de crecimiento y su habilidad de adherirse a la capa epitelial del intestino [89].

El mecanismo de acción de *L. rhamnosus* inicia con su fuerte capacidad adhesiva al moco intestinal y su persistencia en el colon descendente [90]. Los Pili son protuberancias de la superficie celular de bacterias específicas y en el caso de *L. rhamnosus*, es una estructura clave para su adhesión epitelial intestinal [91]. El pili de *L. rhamnosus* es sintetiza-

do por un grupo de genes, los spaCBA, que permiten la síntesis de tres monómeros de pillina diferentes unidos covalentemente de forma dependiente de la sortasa, siendo el pili principal SpaA, el encargado de estructurar el sostén principal de pilus. Mientras que los pilines secundarios SpaB y SpaC, cumplen un papel funcional [92], en donde se cree que el pilin menor SpaC, ubicado en la punta y la longitud del pilus, es el responsable de la adhesión al moco y a su vez de la interacción entre las células epiteliales y bacterias intestinales [93]. Respecto al pilín más pequeño, SpaB, este funciona como un interruptor molecular entre la terminación del pilus y el inicio de la unión del peptidoglicano por parte de la sortasa [93]. Las propiedades de nano-resortes y cremallera mecánica de los pilis SpaCBA de *L. rhamnosus* permiten que sean capaces de resistir al esfuerzo cortante y establecer una interacción más estable con el huésped (Figura 15A y 15B).

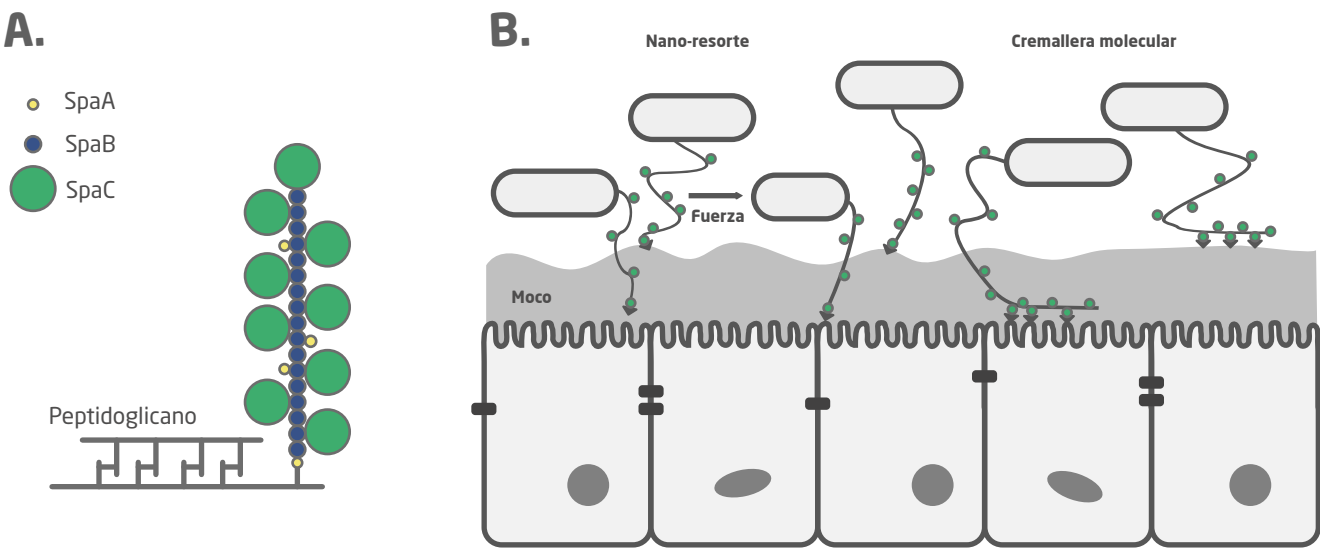


Figura 15. Mecanismos moleculares de adhesión mediados por los pili SpaCBA en *Lactobacillus rhamnosus* GG. En (A), la subunidad menor SpaB actúa como un interruptor molecular para la terminación del pilus y se une a la capa de peptidoglucano; sin embargo, se ha sugerido que la actividad “fuga” de la sortasa específica de pilinas puede permitir la inclusión de SpaB como parte adicional en el pilus. En (B), la pilina SpaC funciona como el adhesino principal de *Lactobacillus rhamnosus* GG, capaz de inducir adhesión homofílica (entre moléculas SpaC) y heterofílica (con células epiteliales intestinales o su matriz extracelular). Además, la distribución de SpaC a lo largo del pilus aporta propiedades de resorte molecular que le permiten resistir el estrés de cizallamiento, y un mecanismo de “cremallera molecular” que facilita la interacción estrecha entre la bacteria y el huésped o entre bacterias entre sí [92].

Las interacciones moleculares con las células epiteliales intestinales son inicialmente desencadenadas por el ácido lipoteicoico (LTA), moléculas efectoras liberadas por *L. rhamnosus* para ser reconocidas por los receptores (TLR), especialmente el TLR2 en un heterodímero con TLR6 y correceptores CD14 y CD36 [94]. Una vez interactúan LTA y

TLR2-6, se estimula la señalización de NF-κB [95]. Por otro lado, la proteína Msp2/p40 secretada por *L. rhamnosus* estimula la liberación de HB-EGF, que desencadena la fosforilación del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGF-R), iniciando la activación de las vías de señalización de la proteína quinasa C (PKC) y la fosfoinositida 3-qui-



nasa (PI3K)-Akt, siendo esta última la encargada de inhibir la apoptosis inducida por citoquinas [96]. Adicionalmente, después de la ingestión de *L. rhamnosus*, los factores de transcripción JUN y STAT4 señalizan la producción de citoquinas Th1 y activación de vías implicadas en el crecimiento celular, proliferación, la cicatrización de heridas, la angiogénesis, la respuesta mediada por interferón, la señalización de calcio y la homeostasis de iones [97].

A nivel clínico, el suministro de dosis de $10^9 - 10^{10}$ UFC *L. rhamnosus* como terapia para prevenir y tratar cuadros de diarrea infecciosa causada principalmente por Rotavirus y bacterias entéricas en niños, ha demostrado una reducción de la duración de la aguda de la diarrea en la mayoría de los estudios (Tabla 3) [23].

Causa de la infección	Nº (Edad) Pacientes	Dosis	Efecto clínico (controles/tratados)
No documentado	71 (niños)	Leche fermentada, 10^9 UFC/mL durante 5 días	< Duración diarrea aguda (de 2,4 a 1,4 d) [98]
Rotavirus	49 (niños)	Polvo 10^{10} - 10^{11} UFC dos veces al día durante 5 días	< Diarrea aguda prolongada (de 2,7 a 1,8 d); > IgA [99]
Rotavirus	40 (niños)	Polvo 10^{10} - 10^{11} CFU×2/di por 5 días	< Nº de pacientes con diarrea aguda (75/31%) en el día 2 [100]
Rotavirus	123 (niños)	Polvo 10^9 UFC×2 /ORS	< Duración diarrea aguda (de 30,4 a 17,7 h) [99]
Rotavirus, bacterias entéricas	204 (niños)	$3,7 \times 10^{10}$ UFC×1/día durante días/semana durante meses	Efecto profiláctico sobre la incidencia de diarrea [100]
Rotavirus	81 (niños)	6×10^9 UFC/mL durante 2 días en el hospital	Efecto profiláctico sobre la incidencia de diarrea [101]
Rotavirus - entericbacterias	179 (infantes)	Leche fermentada 10^9 UFC/mL por día + ORS	Diferencia no significativa en la duración de la diarrea [102]
No documentado	192 (niños)	6×10^9 CFU/mL/día + ORS	< Duración diarrea aguda (de 115,5 a 78,5 h) [103]
Rotavirus, enterobacterias	64 (niños)	5×10^9 UFC/mL 3 veces al día durante 3 días + ORS	< Longitud diarrea aguda (de 115,5 a 78,5 h) [104]

Estudios de control en edad pediátrica.
SRO indica solución de rehidratación oral.

Tabla 3. Efecto terapéutico del *Lactobacillus rhamnosus* en la diarrea aguda y persistente en niños [23].

En concordancia, la *World Gastroenterology Organization* (WGO por sus siglas en inglés) en sus guías globales de probióticos y prebióticos (2023) [105], reconoce a *L. rhamnosus GG* como la cepa con mayor grado de recomendación (nivel 1 de evidencia) para el manejo de la diarrea aguda

infantil [105]. De forma complementaria, un metaanálisis de 12 ensayos clínicos aleatorizados (n = 1499) realizado por Szajewska y Kołodziej [106], demostró que la administración de *L. rhamnosus* redujo significativamente el riesgo de diarrea asociada a antibióticos (22.4% vs. 12.3%; RR = 0.49; IC95%: 0.29-0.83), con un número necesario a tratar (NNT) de 9. El beneficio fue más marcado en la población pediátrica, donde el riesgo disminuyó de 23% a 9.6% (RR = 0.48; IC95%: 0.26-0.89; NNT = 8), mientras que en adultos se observaron beneficios significativos principalmente en el contexto de terapias de erradicación de *Helicobacter pylori* (RR = 0.26; IC95%: 0.11-0.59). En todos los casos, *L. rhamnosus GG* fue bien tolerado, sin diferencias en eventos adversos frente al placebo [106].

En conjunto, la evidencia científica de guías internacionales y metaanálisis consolida a *L. rhamnosus* como un probiótico de referencia en la prevención y el manejo de la diarrea en niños y adultos. Este respaldo cobra especial relevancia dado que *L. rhamnosus* forma parte de la fórmula de **EDA Biotic®**, aportando un componente con eficacia y seguridad demostradas en contextos clínicos de alta prevalencia como la diarrea infecciosa y la diarrea asociada a antibióticos.

Uso del Zinc como coadyuvante en el manejo de episodios diarreicos en niños

La suplementación con Zinc durante los cuadros de enfermedad diarreica aguda (EDA) ha sido recomendada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y el UNICEF, principalmente con dosis altas de 10-20 mg/día, por sus beneficios en la reducción de la duración de los episodios y en la prevención de recurrencias [107].

Recientemente, un estudio multicéntrico aleatorizado realizado por Dhingra y cols. [108], que incluyó a 4.500 niños de India y Tanzania entre los 6 a 59 meses de edad, comparó diferentes dosis de Zinc (5 mg, 10 mg y 20 mg/día durante 14 días), y encontró que la eficacia clínica fue muy similar entre las dosis altas de 10 mg y 20 mg y la más baja de 5 mg. Entre los grupos de 20 mg y 5 mg, la diferencia en el porcentaje de niños con diarrea por más de 5 días fue de apenas 0.7 puntos porcentuales, y el número de deposiciones blandas o acuosas varió solo en 0.1 deposiciones. Además, la dosis mínima de 5 mg/día de Zinc fue la que menos vómitos generó tanto dentro de los primeros 30 minutos (13.7% vs. 19.3%) como después de los 30



minutos (20.1% vs. 27%) posteriores a la administración [108].

Estos resultados sugieren que 5 mg de Zinc puede considerarse una dosis diaria óptima en la infancia (rango recomendado: 2-5 mg/día), con eficacia comparable a las dosis más altas, pero con una mejor tolerabilidad. Dado que el Zinc oral se administra habitualmente por más de 7 días, al igual que los probióticos, existe un claro racional terapéutico para recomendar la dosis mínima junto con probióticos como parte del manejo integral de la EDA en niños. En concordancia con esta evidencia, la formulación de **EDA Biotic®** incorpora 5 mg de Zinc, alineándose con la dosis óptima señalada para maximizar eficacia y tolerancia en la población pediátrica.



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
- [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 wintestinal 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. Perdígón, "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

[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.gtc.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.