

Microbiota, prebióticos y probióticos. De la teoría a la práctica

Uso de probióticos en pacientes con enfermedades digestivas y hepáticas

German Soriano
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau
CIBERehd

Barcelona, 9 de mayo de 2019



Grup de Nutrició de la Societat Catalana
de Farmàcia Clínica

Declaración de conflictos de interés

Algunos de los estudios que se presentan han sido financiados parcialmente por Danone, VSL Pharmaceuticals y Mendes SRL

Índice

- 1) Microbiota intestinal y translocación bacteriana
- 2) Alteraciones en la microbiota en las enfermedades digestivas y hepáticas
- 3) Probióticos en las enfermedades digestivas
- 4) Probióticos en las enfermedades hepáticas

Índice

- 1) **Microbiota intestinal y translocación bacteriana**
- 2) Alteraciones en la microbiota en las enfermedades digestivas y hepáticas
- 3) Probióticos en las enfermedades digestivas
- 4) Probióticos en las enfermedades hepáticas

Microbiota intestinal



Microbiota intestinal

Funciones

Simbiosis en la que el anfitrión humano ofrece hábitat y nutrición a las bacterias, y estas colaboran en la fisiología del anfitrión (nutrición, inmunidad, barrera intestinal)

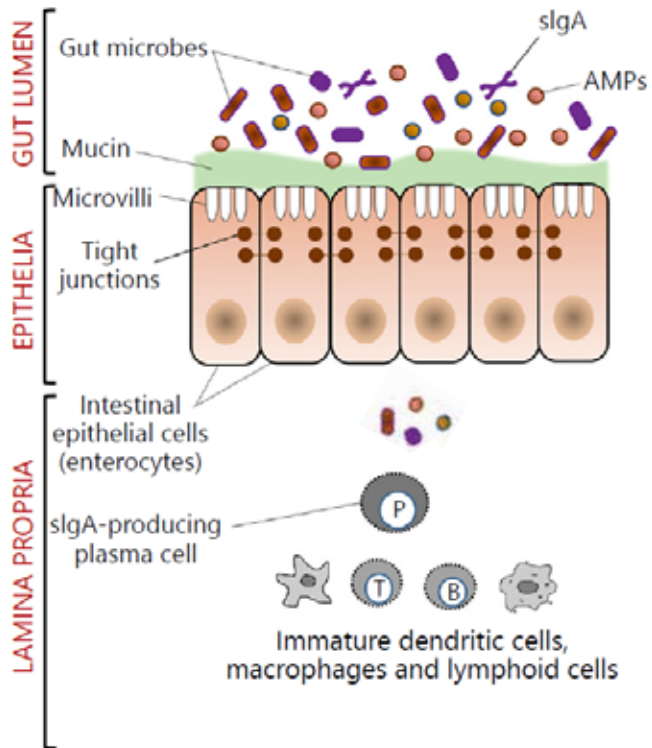






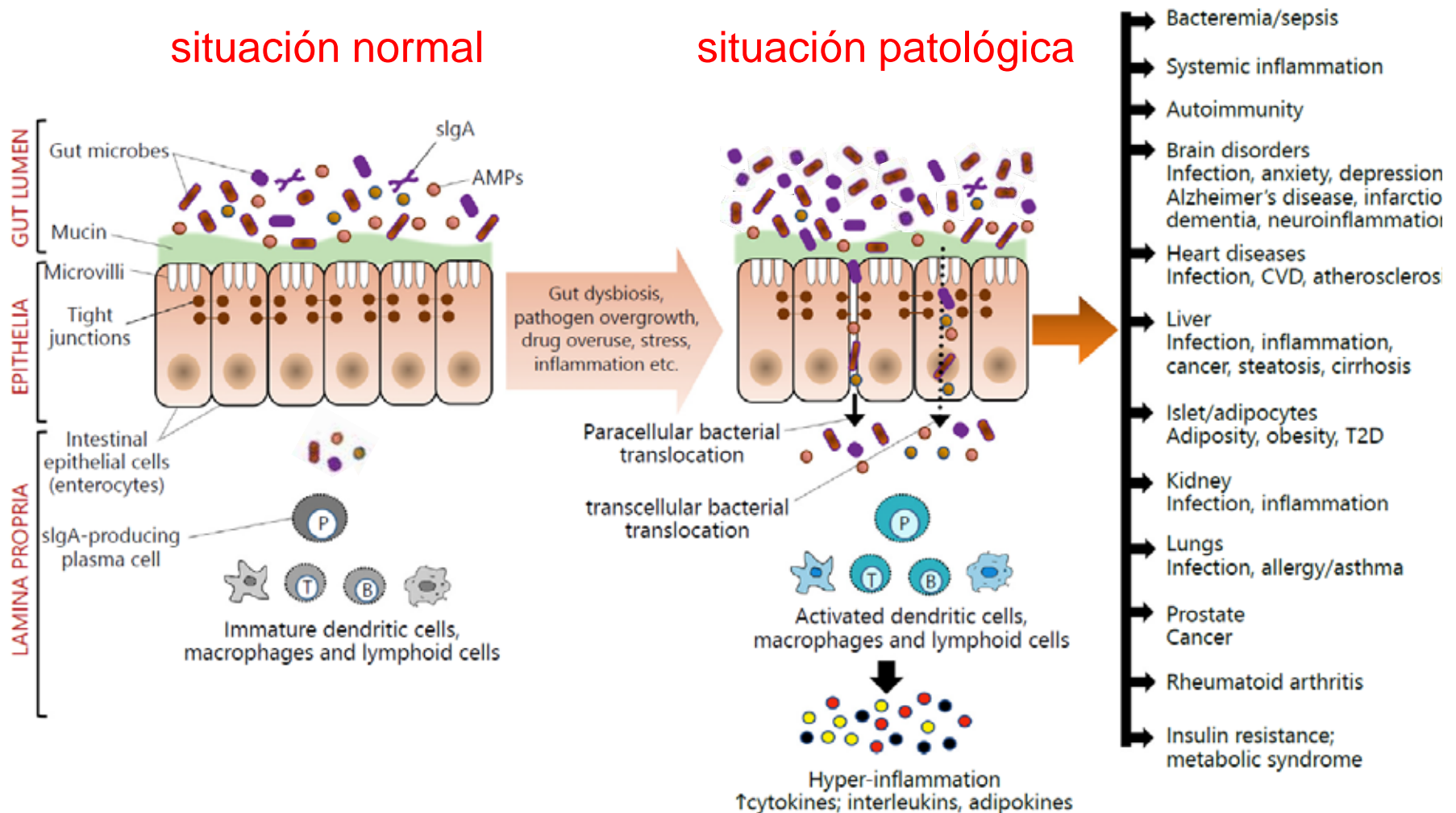
Barrera intestinal y translocación bacteriana

situación normal

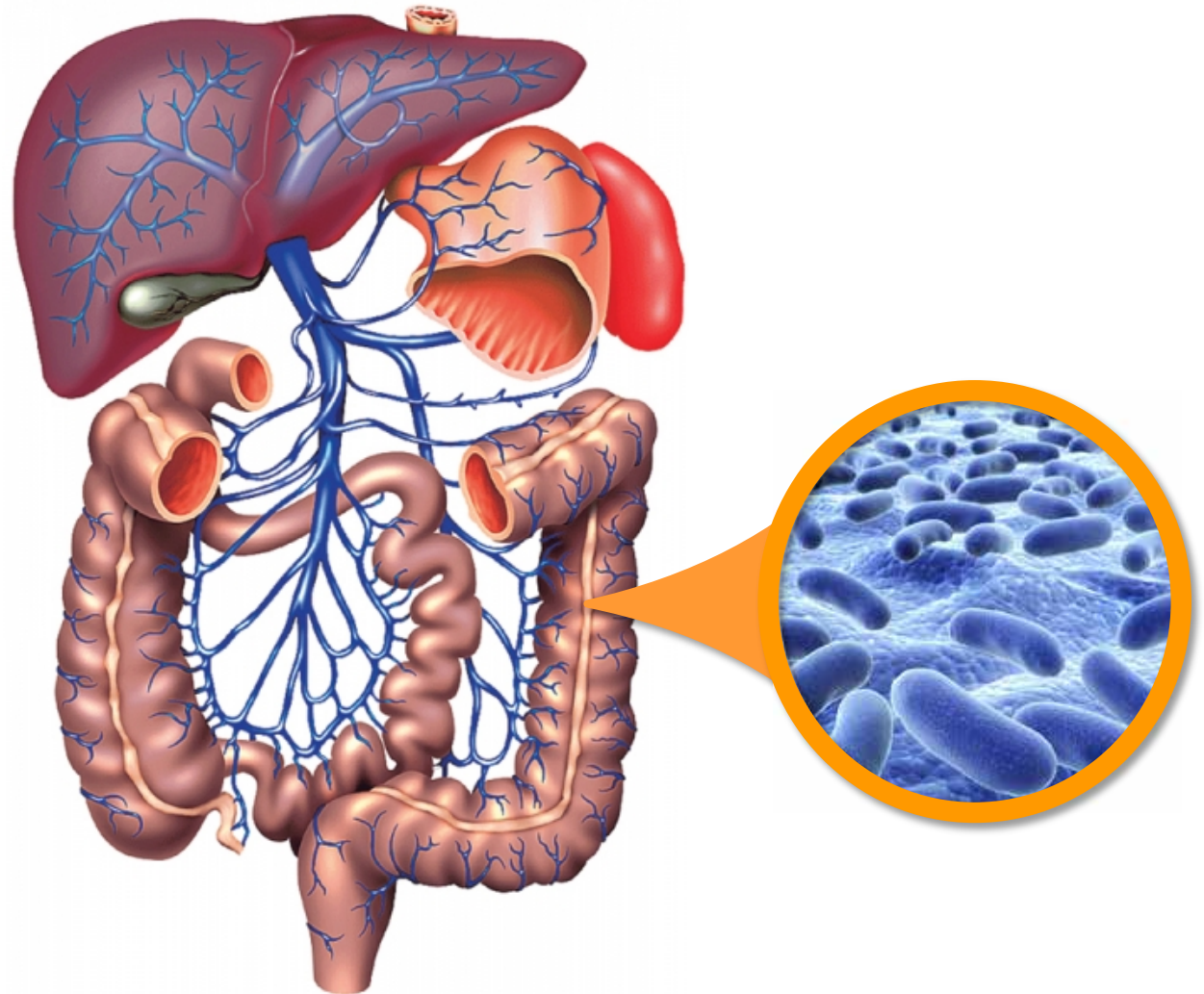


La “barrera” intestinal no es impermeable

Barrera intestinal y translocación bacteriana



Microbiota y patología digestiva



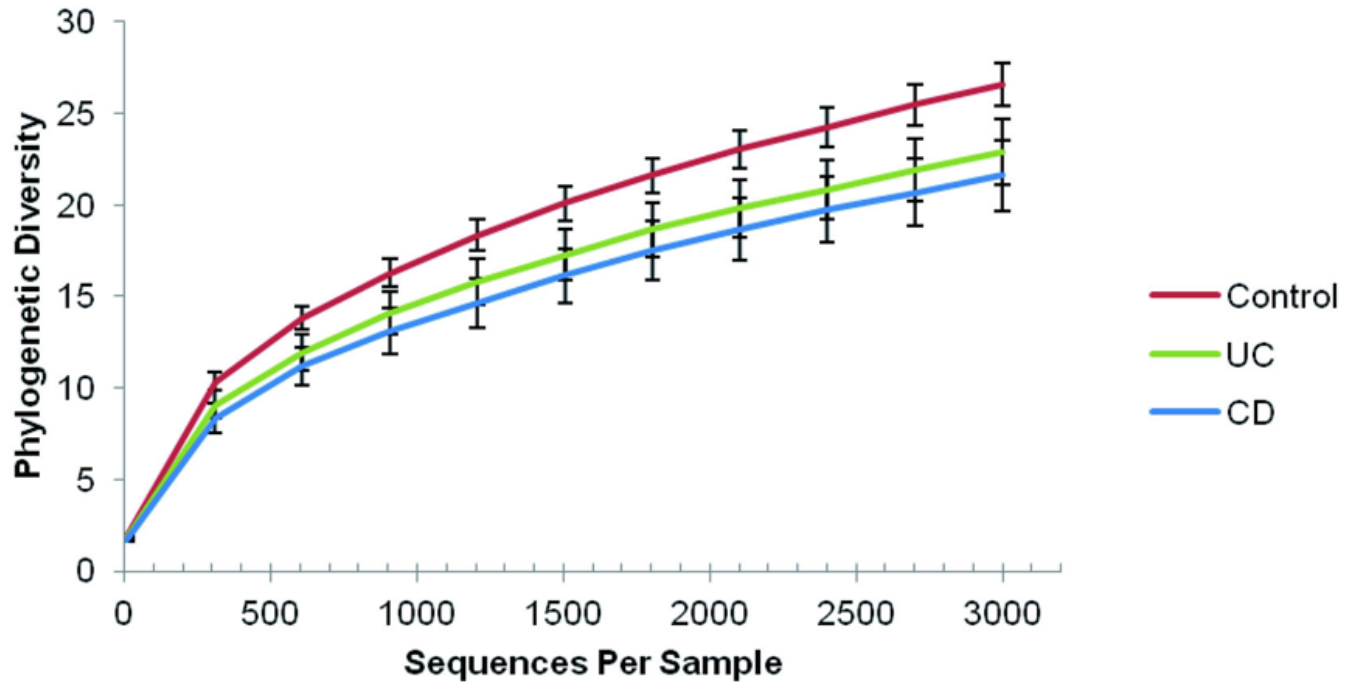
Índice

- 1) Microbiota intestinal y translocación bacteriana
- 2) Alteraciones en la microbiota en las enfermedades digestivas y hepáticas
- 3) Probióticos en las enfermedades digestivas
- 4) Probióticos en las enfermedades hepáticas

Alteraciones de la microbiota en las enfermedades digestivas y hepáticas

- Disminución de la diversidad

Pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal

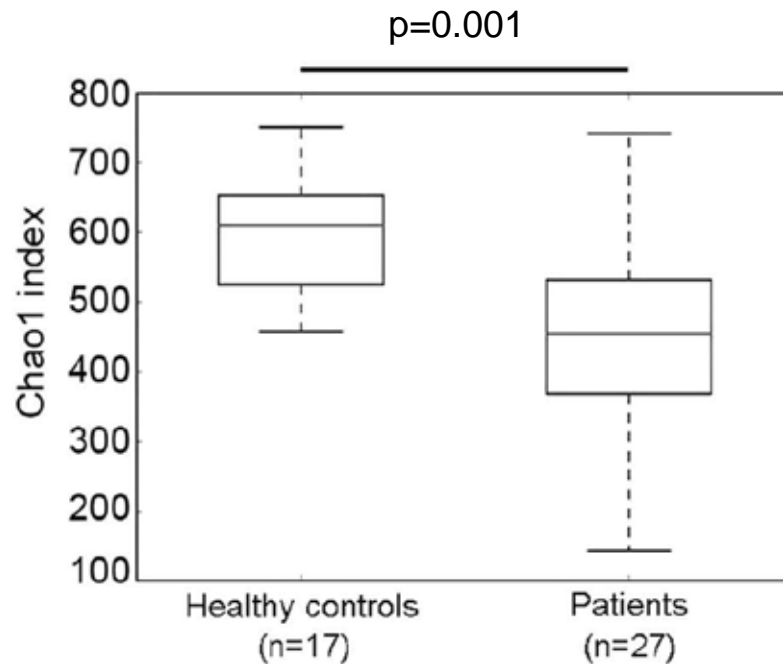


UC: ulcerative colitis; CD: Crohn's disease

Alteraciones de la microbiota en las enfermedades digestivas y hepáticas

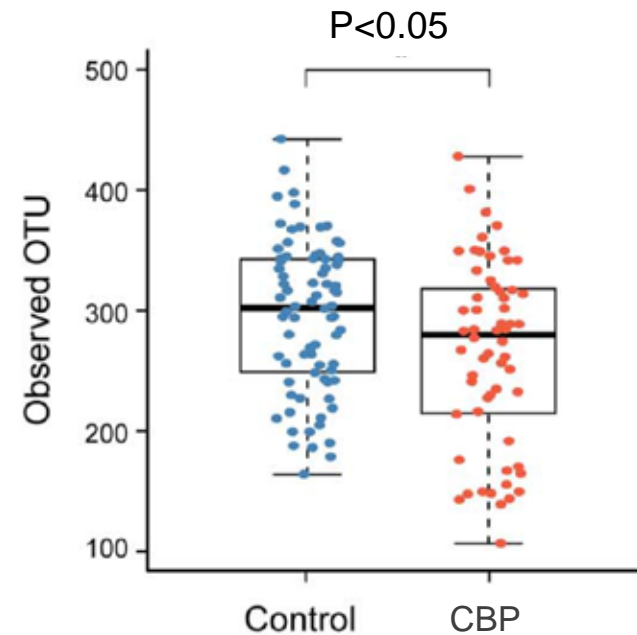
- Disminución de la diversidad

Pacientes con cirrosis



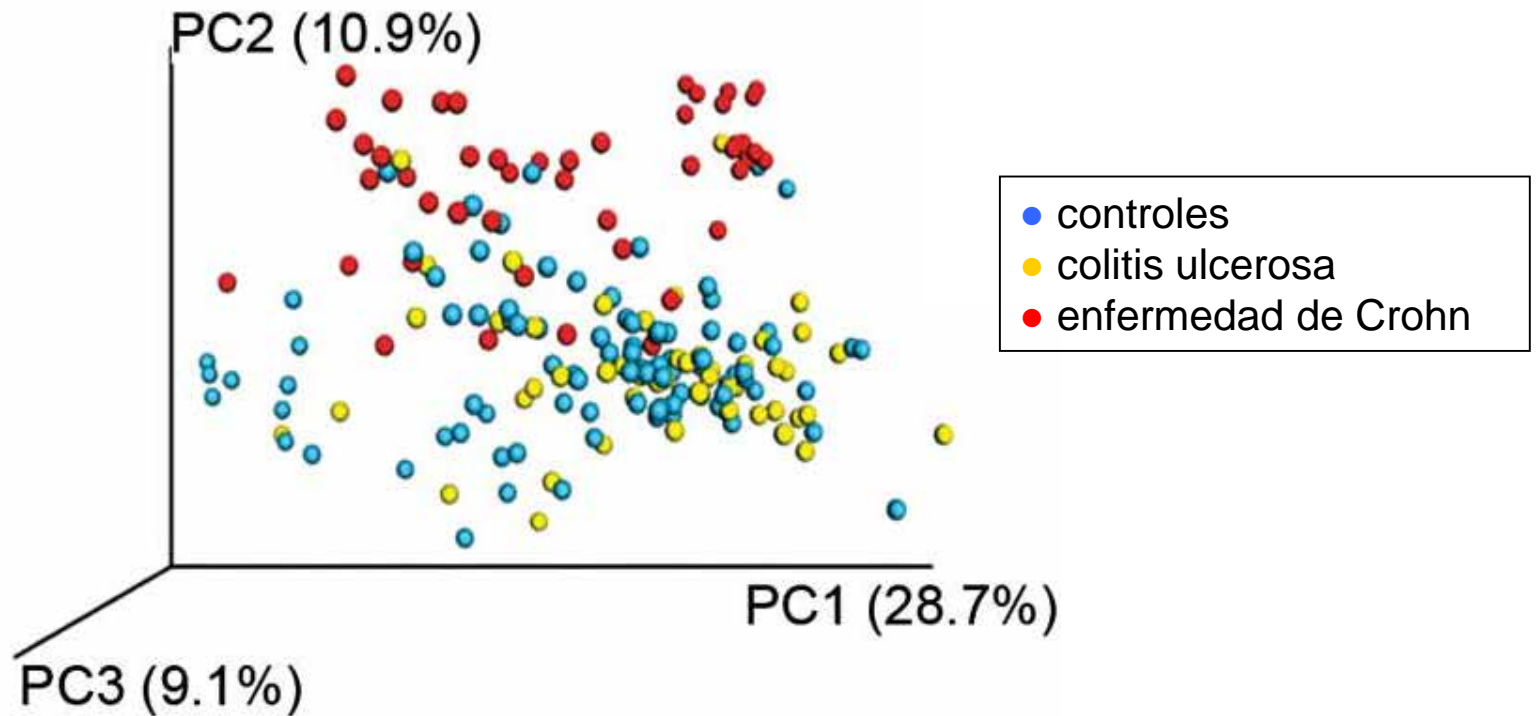
Santiago, Sci Rep 2016

Pacientes con colangitis biliar primaria



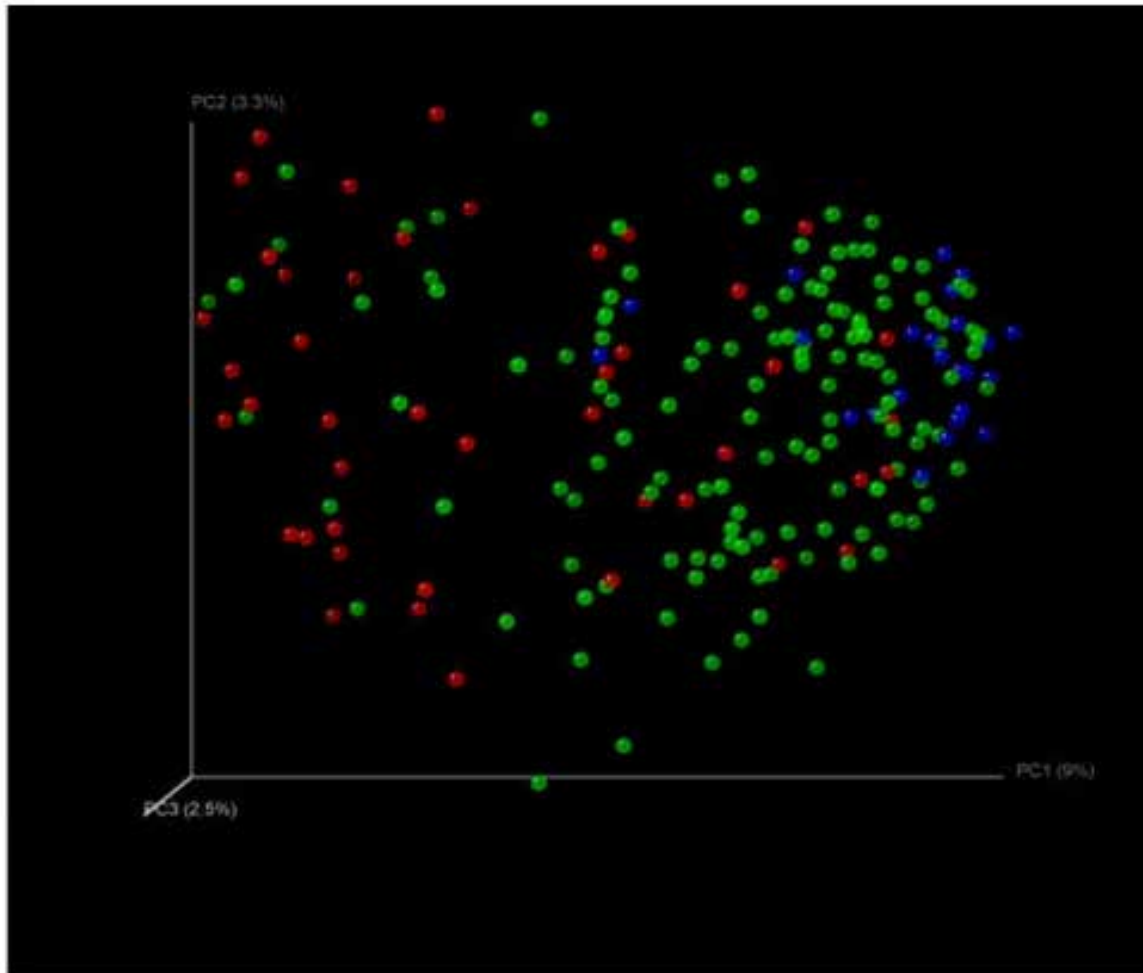
Tang, Gut 2017

Alteraciones de la microbiota en las enfermedades digestivas y hepáticas



Alteraciones de la microbiota en las enfermedades digestivas y hepáticas

PCO analysis

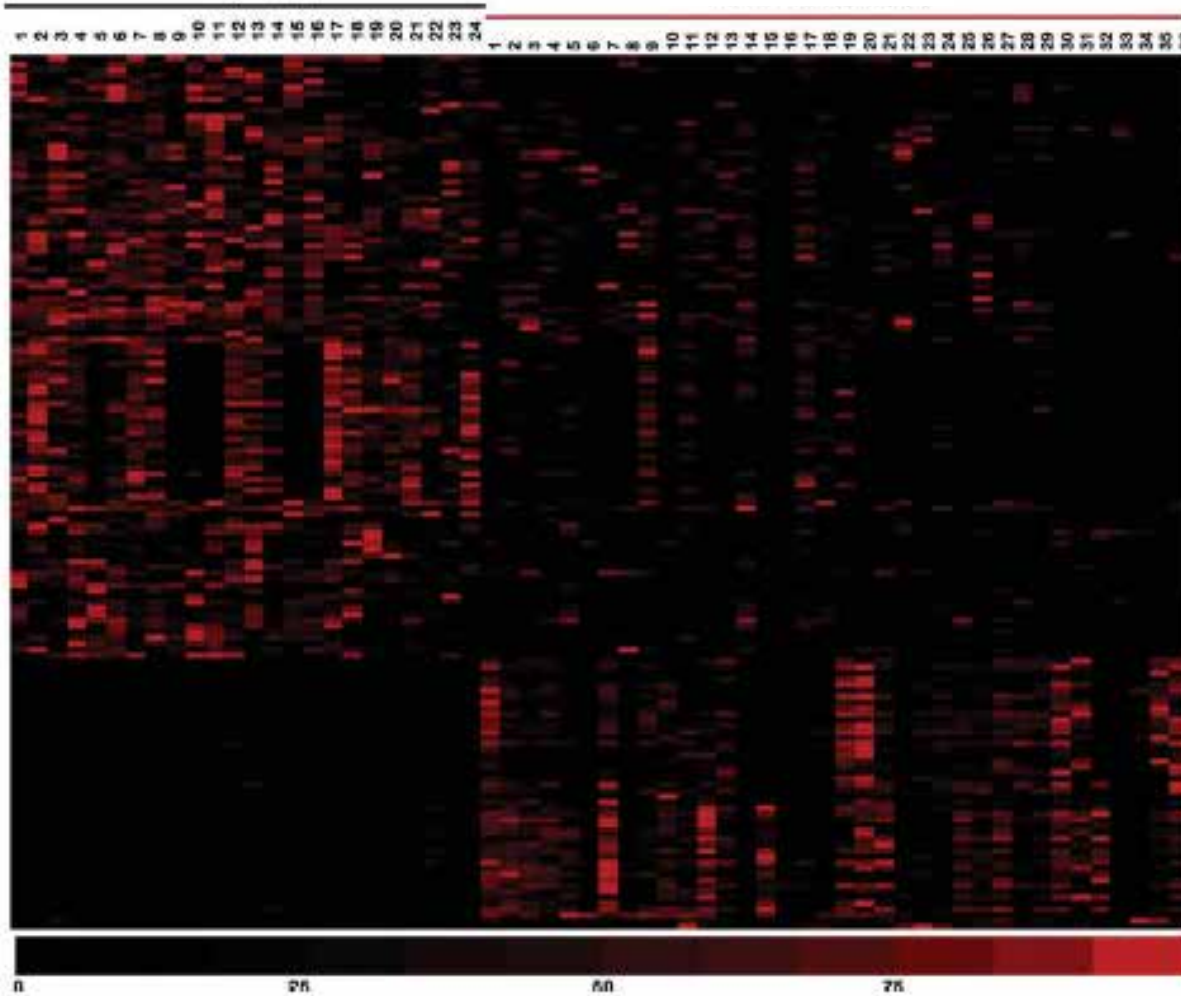


- controles
- pacientes con cirrosis compensados
- pacientes con cirrosis descompensados

Alteraciones de la microbiota en pacientes con cirrosis

controls

liver cirrhosis



Genus	Family
1. Anoxybacillus	{ Bacillaceae}
2. Bacteroides	{ Bacteroidaceae}
3. Lawsonia	{ Desulfovibrionaceae}
4. Coprobacillus	{ Erysipelotrichaceae}
5. Blautia	{ Incertae Sedis XIV}
6. Catonella	{ Lachnospiraceae}
7. Coprococcus	{ Lachnospiraceae}
8. Dorea	{ Lachnospiraceae}
9. Parasporobacterium	{ Lachnospiraceae}
10. Pseudobutyrvibrio	{ Lachnospiraceae}
11. Roseburia	{ Lachnospiraceae}
12. Shuttleworthia	{ Lachnospiraceae}
13. Sporacetigenium	{ Peptostreptococcaceae}
14. Prevotella	{ Prevotellaceae}
15. Alistipes	{ Rikenellaceae}
16. Butyricoccus	{ Ruminococcaceae}
17. Faecalibacterium	{ Ruminococcaceae}
18. Fastidiosipila	{ Ruminococcaceae}
19. Oscillibacter	{ Ruminococcaceae}
20. Subdoligranulum	{ Ruminococcaceae}
21. Phascolarctobacterium	{ Veillonellaceae}
22. Streptococcus	{ Streptococcaceae}
23. Dialister	{ Veillonellaceae}
24. Veillonella	{ Veillonellaceae}
25. Caldivinga	{ Thermoproteaceae}
26. Haemophilus	{ Pasteurellaceae}
27. Faecalibacterium	{ Ruminococcaceae}

Alteraciones de la microbiota en las enfermedades digestivas y hepáticas

- Simplificando: aumento de bacterias potencialmente patógenas y más proinflamatorias (“malas”) y disminución de las bacterias autóctonas beneficiosas (“buenas”)



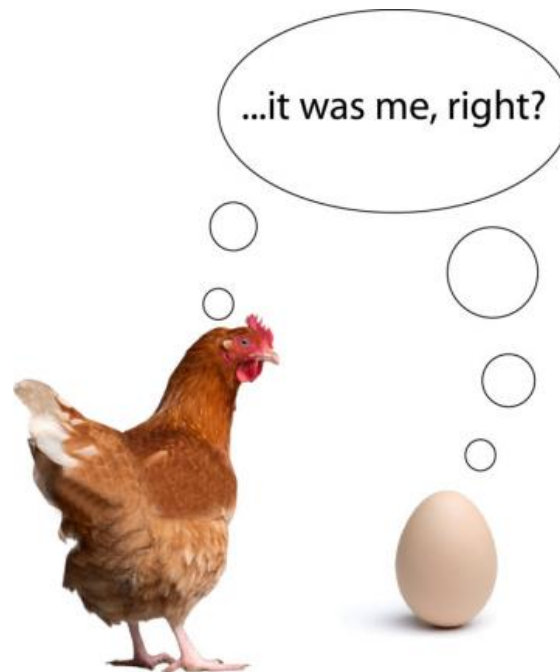
Alteraciones de la microbiota en las enfermedades digestivas y hepáticas

- Simplificando: aumento de bacterias potencialmente patógenas y más proinflamatorias (“malas”) y disminución de las bacterias autóctonas beneficiosas (“buenas”)
- Alteraciones complejas: más que la predominancia de una o dos especies, son alteraciones de múltiples microorganismos o incluso de toda la microbiota (disbiosis)



Alteraciones de la microbiota en las enfermedades digestivas y hepáticas

¿Las alteraciones en la microbiota contribuyen a las enfermedades o son estas las que determinan las alteraciones en la microbiota? (el huevo o la gallina)



Posibilidades de modificar la microbiota y/o la relación microbiota-huésped

- Dieta
- Antibióticos
- Prebióticos
- Probióticos
- Ácidos biliares
- Antioxidantes
- Immunomodulación
- Trasplante fecal

Posibilidades de modificar la microbiota y/o la relación microbiota-huésped

- Dieta
- Antibióticos
- Prebióticos
- Probióticos
- Ácidos biliares
- Antioxidantes
- Immunomodulación
- Trasplante fecal

Índice

- 1) Microbiota intestinal y translocación bacteriana
- 2) Alteraciones en la microbiota en las enfermedades digestivas y hepáticas
- 3) **Probióticos en las enfermedades digestivas**
- 4) Probióticos en las enfermedades hepáticas

Probióticos

Definición

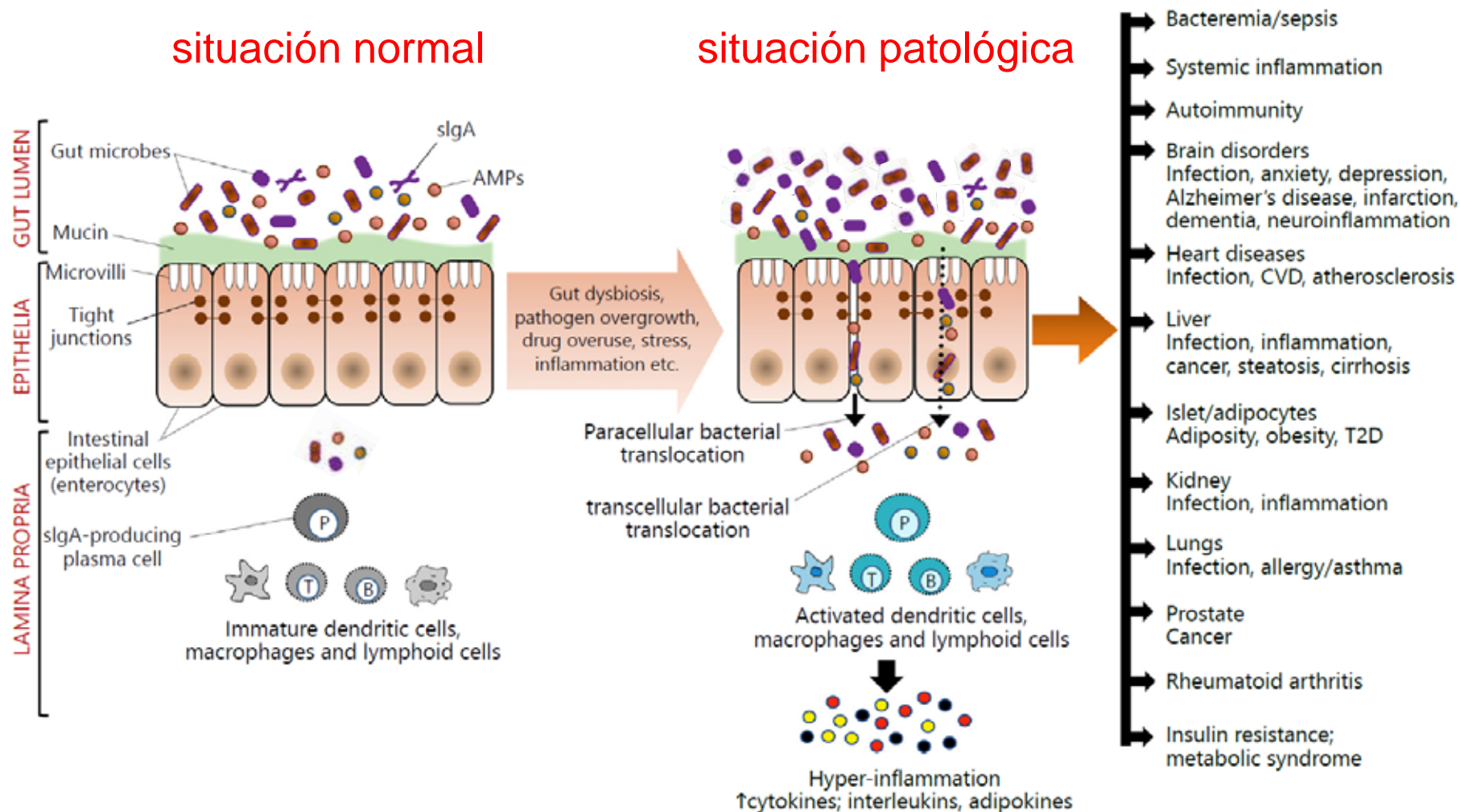
Microorganismos vivos que producen un efecto beneficioso para el huésped cuando se administran en cantidades adecuadas

Propiedades

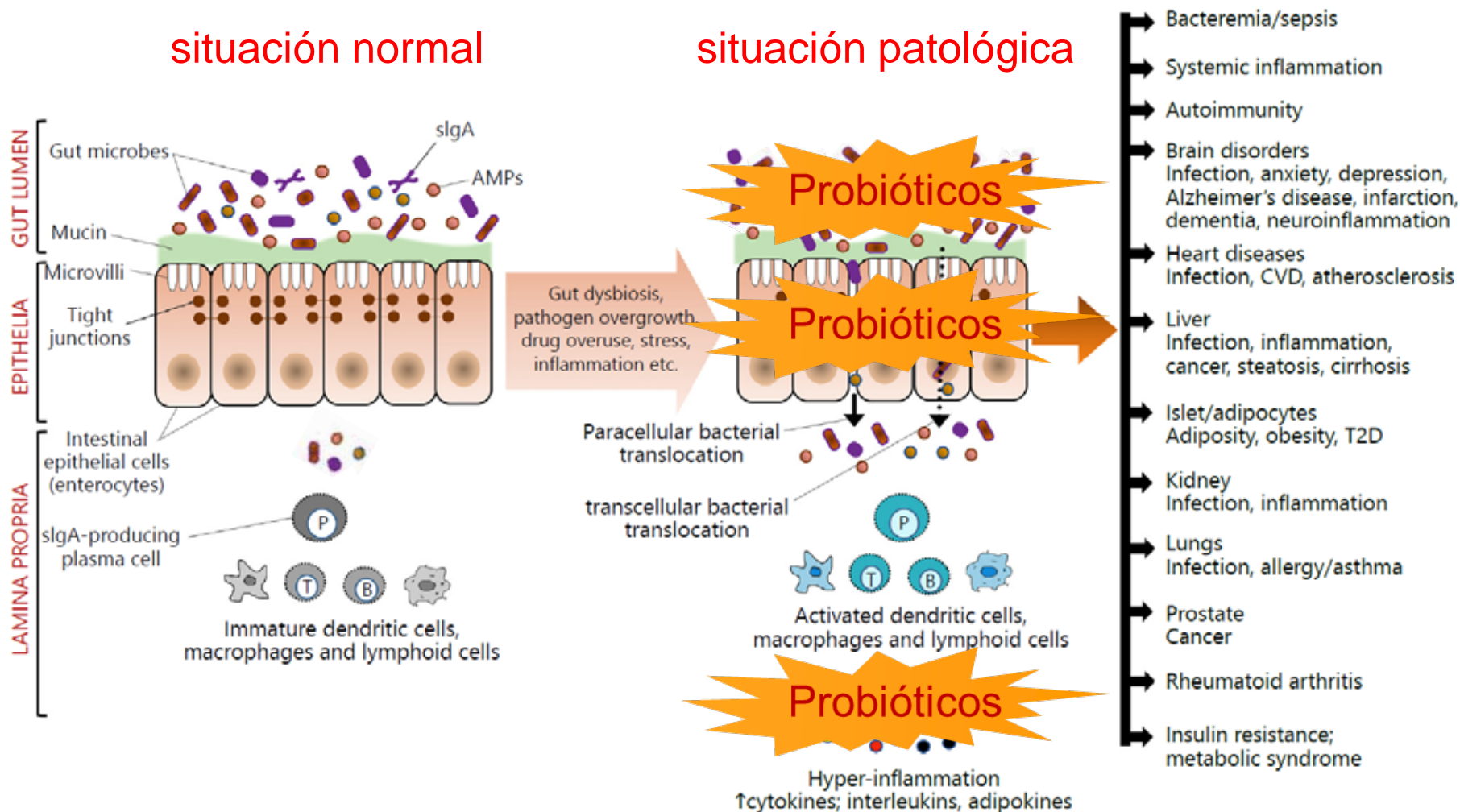
Son capaces de modular:

- microbiota
- barrera intestinal
- respuesta immune

Barrera intestinal y translocación bacteriana



Barrera intestinal y translocación bacteriana



Probióticos y prebióticos

Febrero de 2017



A Resource Sensitive Solution

<http://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/probiotics-and-prebiotics-spanish-2017.pdf>

Aplicaciones de los probióticos en gastroenterología

Enfermedad	Eficacia	Probióticos
Diarrea por antibióticos	Prevención	<ul style="list-style-type: none"> - <i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG - <i>Saccharomyces boulardii</i> CNCM I-745 - diferentes mezclas
Diarrea por <i>C. difficile</i>	Prevención	<ul style="list-style-type: none"> - <i>Saccharomyces boulardii</i> CNCM I-745 - diferentes mezclas
Infección por <i>Helicobacter pylori</i>	Aumento tasa de erradicación y disminución efectos secundarios	<ul style="list-style-type: none"> - <i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG - <i>Saccharomyces boulardii</i> CNCM I-745 - <i>Lactobacillus reuteri</i> DSM 17938 - diferentes mezclas
Intestino irritable	Mejoría de los síntomas y calidad de vida	<ul style="list-style-type: none"> - <i>Saccharomyces boulardii</i> CNCM I-745 - <i>Lactobacillus plantarum</i> 299v [DSM 9843] - <i>Bifidobacterium infantis</i> 35624 - diferentes mezclas

Aplicaciones de los probióticos en gastroenterología

Enfermedad	Eficacia	Probiótico
Intolerancia a la lactosa	Disminución de los síntomas	yogur
Colitis ulcerosa	Tratamiento del brote Mantenimiento remisión	Probiótico multiespecies ¹ <i>Escherichia coli</i> Nissle 1917
Pouchitis	Tratamiento, prevención y mejora calidad de vida	Probiótico multiespecies ¹

¹ Probiótico multiespecies: *Streptococcus thermophilus* DSM24731, *Bifidobacterium breve* DSM24732, *Bifidobacterium longum* DSM24736, *Bifidobacterium infantis* DSM24737, *Lactobacillus paracasei* DSM24733, *Lactobacillus acidophilus* DSM24735, *Lactobacillus delbrueckii* spp. *bulgaricus* DSM24734, *Lactobacillus plantarum* DSM24730

Aplicaciones de los probióticos en gastroenterología

Enfermedad	Eficacia	Probiótico
Diarrea del viajero	Prevención: datos contradictorios	-
Enfermedad de Crohn	No son útiles	-
Cáncer colorrectal	Prevención: datos limitados	-

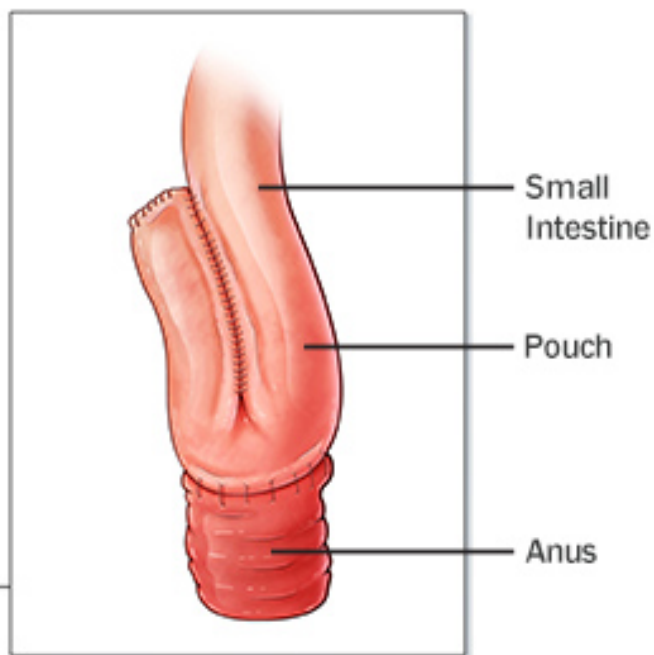


Aplicaciones de los probióticos en gastroenterología: prevención pouchitis

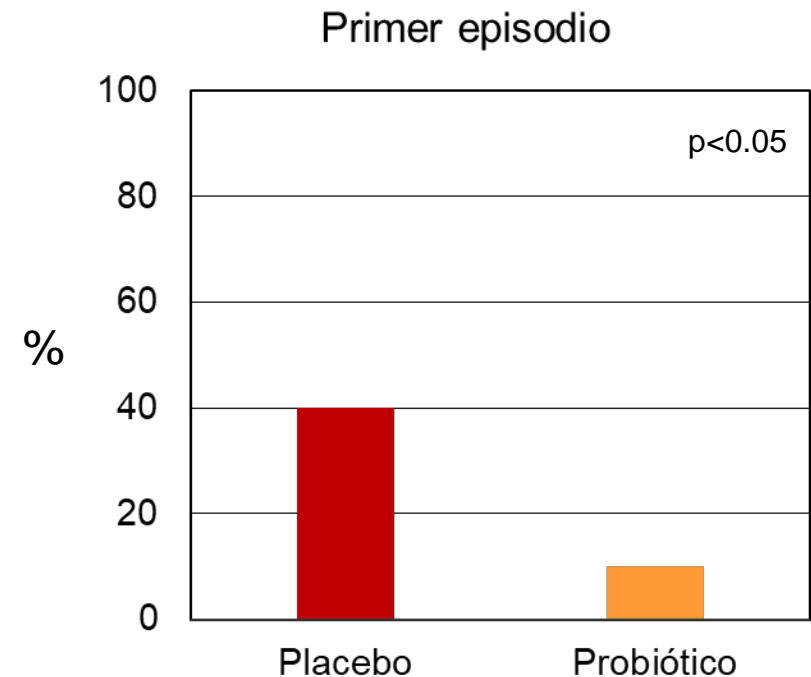
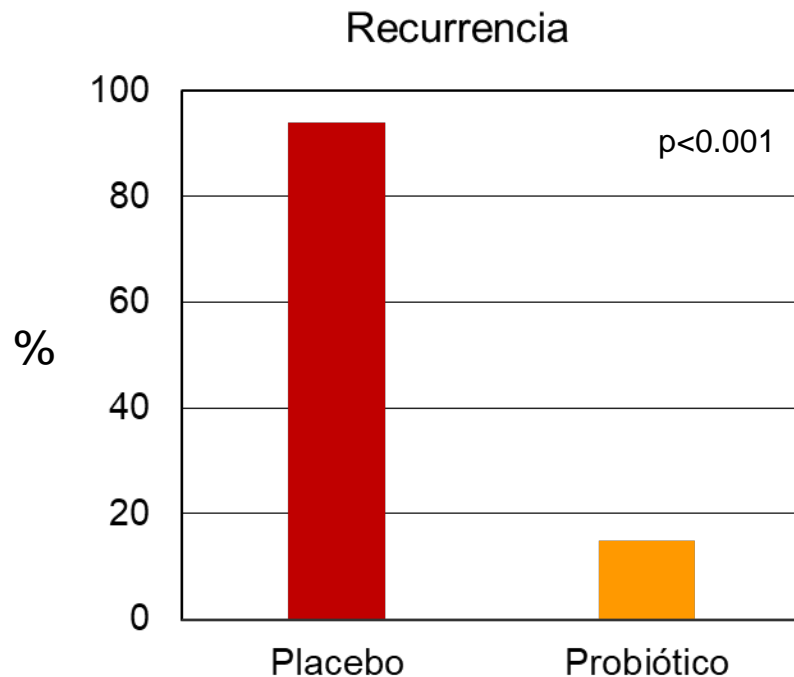
Normal Anatomy



After J-Pouch



Aplicaciones de los probióticos en gastroenterología: prevención pouchitis



Probiótico multiespecies: *Streptococcus thermophilus* DSM24731, *Bifidobacterium breve* DSM24732, *Bifidobacterium longum* DSM24736, *Bifidobacterium infantis* DSM24737, *Lactobacillus paracasei* DSM24733, *Lactobacillus acidophilus* DSM24735, *Lactobacillus delbrueckii* spp. *bulgaricus* DSM24734, *Lactobacillus plantarum* DSM24730

Índice

- 1) Microbiota intestinal y translocación bacteriana
- 2) Alteraciones en la microbiota en las enfermedades digestivas y hepáticas
- 3) Probióticos en las enfermedades digestivas
- 4) **Probióticos en las enfermedades hepáticas**

Aplicaciones de los probióticos en hepatología

Enfermedad	Eficacia	Probiótico
Enfermedad hepática grasa no alcohólica	Mejoría de las pruebas hepáticas Mejoría de la histología hepática	- yogur - <i>Lactobacillus acidophilus</i> La5+ <i>Bifidobacterium lactis</i> Bd12 - mezclas probióticos±prebióticos [simbióticos] - <i>Bifidobacterium longum</i> W11+ prebióticos
Encefalopatía hepática mínima	Mejoría de los test cognitivos	- yogur - probiótico multiespecies ¹ - mezclas de probióticos±prebióticos
Encefalopatía hepática	Disminución de la incidencia de primer episodio, recurrencia y mejoría función hepática y calidad de vida	- probiótico multiespecies ¹
Hipertensión portal	Disminución presión portal	- probiótico multiespecies ¹

¹ Probiótico multiespecies: *Streptococcus thermophilus* DSM24731, *Bifidobacterium breve* DSM24732, *Bifidobacterium longum* DSM24736, *Bifidobacterium infantis* DSM24737, *Lactobacillus paracasei* DSM24733, *Lactobacillus acidophilus* DSM24735, *Lactobacillus delbrueckii* spp. *bulgaricus* DSM24734, *Lactobacillus plantarum* DSM24730

Aplicaciones de los probióticos en hepatología

Enfermedad	Eficacia	Probiótico
Infecciones en cirrosis	No son útiles en la prevención?	-
Trasplante hepático	Prevención de infecciones: datos insuficientes	-



Probióticos en ratas con cirrosis por CCl₄



Probiótico multiespecies:

Streptococcus thermophilus DSM24731
Bifidobacterium breve DSM24732
Bifidobacterium longum DSM24736
Bifidobacterium infantis DSM24737
Lactobacillus paracasei DSM24733
Lactobacillus acidophilus DSM24735
Lactobacillus delbrueckii spp.
bulgaricus DSM24734
Lactobacillus plantarum DSM24730

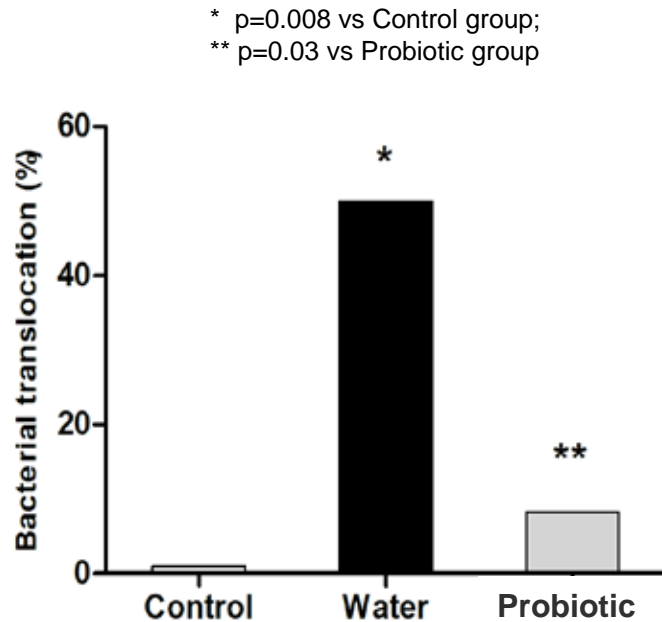
Probiótico Actimel:

Lactobacillus paracasei subsp.
paracasei CNCM I-1518,
Streptococcus thermophilus,
Lactobacillus bulgaricus,
vitaminas B₆ y D

Probióticos en ratas con cirrosis por CCl₄

Translocación bacteriana

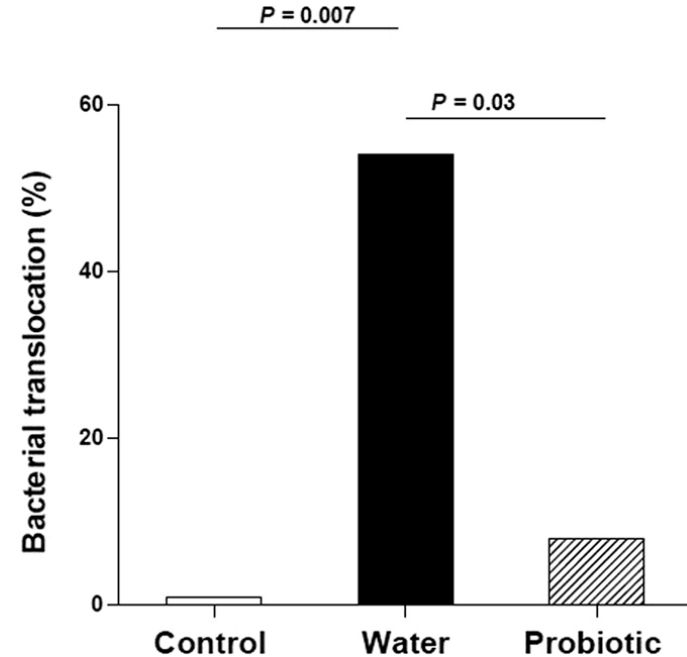
Probiótico multiespecies



↓ formación de ascitis y ↓ TNF- α sérico en el grupo probiótico

Sánchez, *Liver Int* 2015

Probiótico Actimel



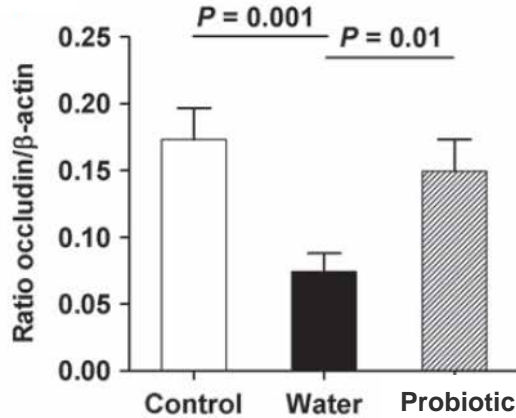
↓ TNF- α en ganglios mesentéricos en el grupo probiótico

Sánchez, *Sci Rep* 2017

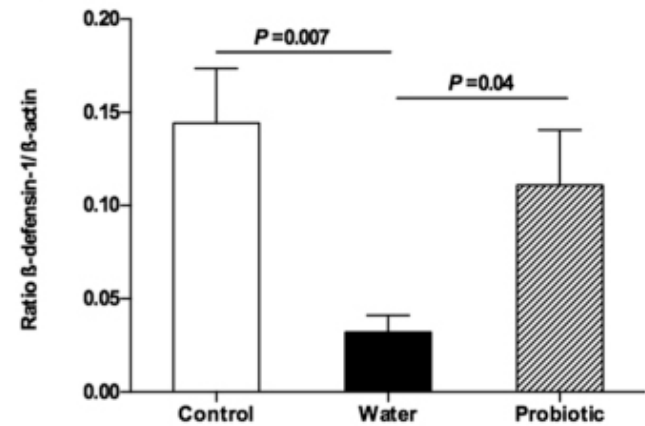
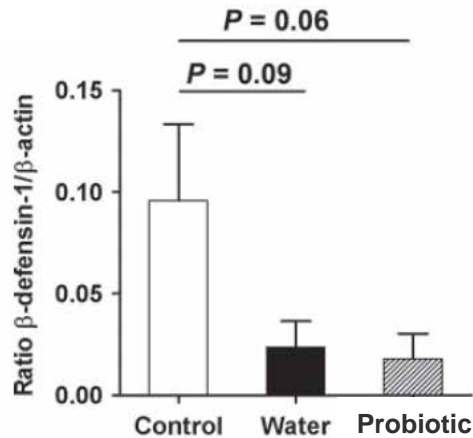
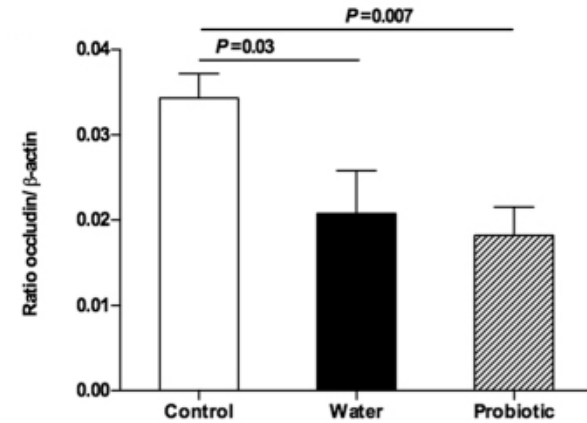
Probióticos en ratas con cirrosis por CCl₄

Barrera intestinal

Probiótico multiespecies

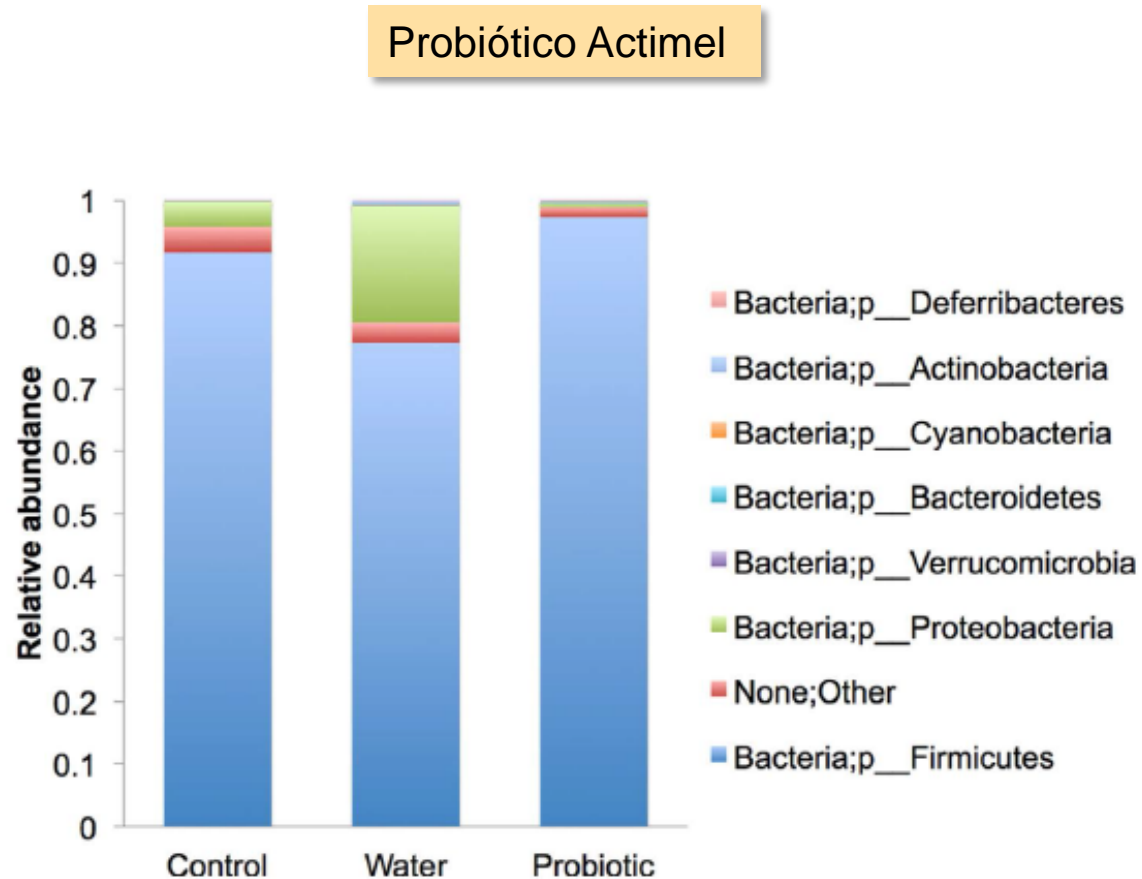


Probiótico Actimel



Probióticos en ratas con cirrosis por CCl₄

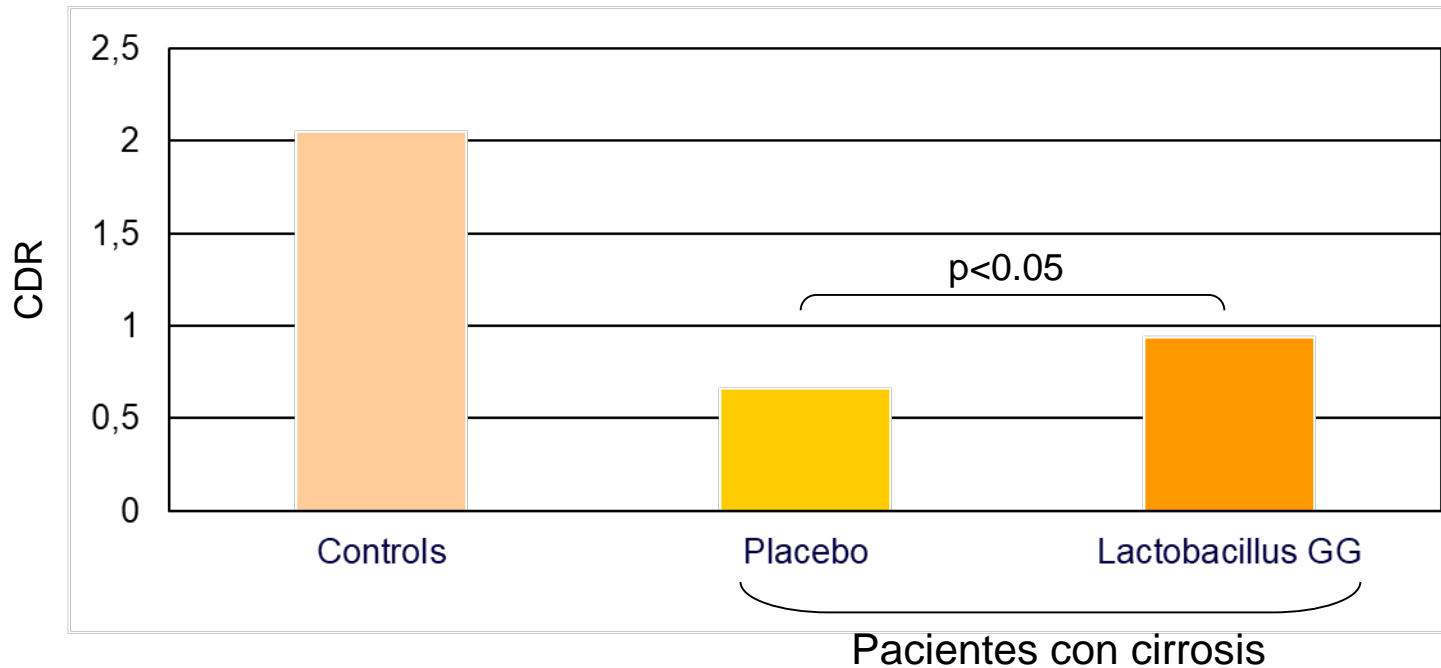
Microbiota intestinal por secuenciación masiva



$p=0.01$; FDR=0.07

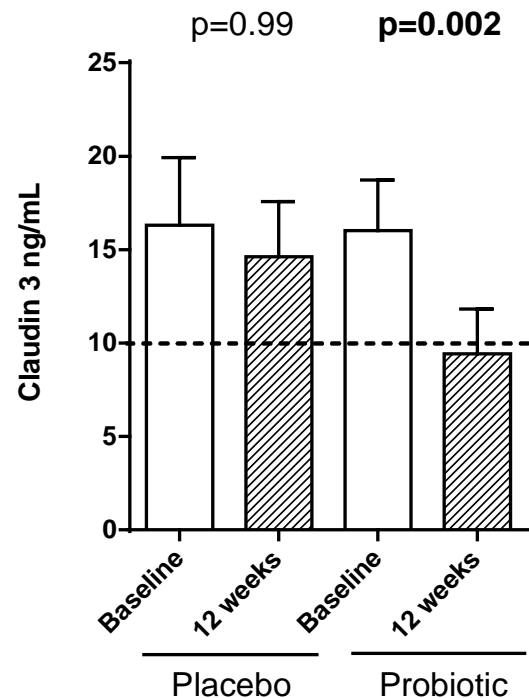
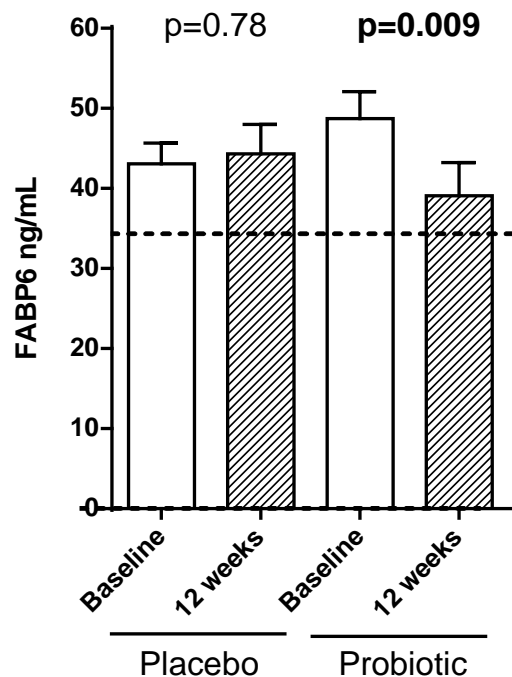
Efecto de *Lactobacillus* GG sobre la microbiota fecal en pacientes con cirrosis

- **Cirrhosis dysbiosis ratio (CDR):**
abundancia bacterias “buenas” / abundancia bacterias “malas”
- Bacterias “buenas”: *Lachnospiraceae*, *Ruminococcaceae*, *Clostridiales XIV*
- Bacterias “malas”: *Enterobacteriaceae*, *Bacterioaceae*



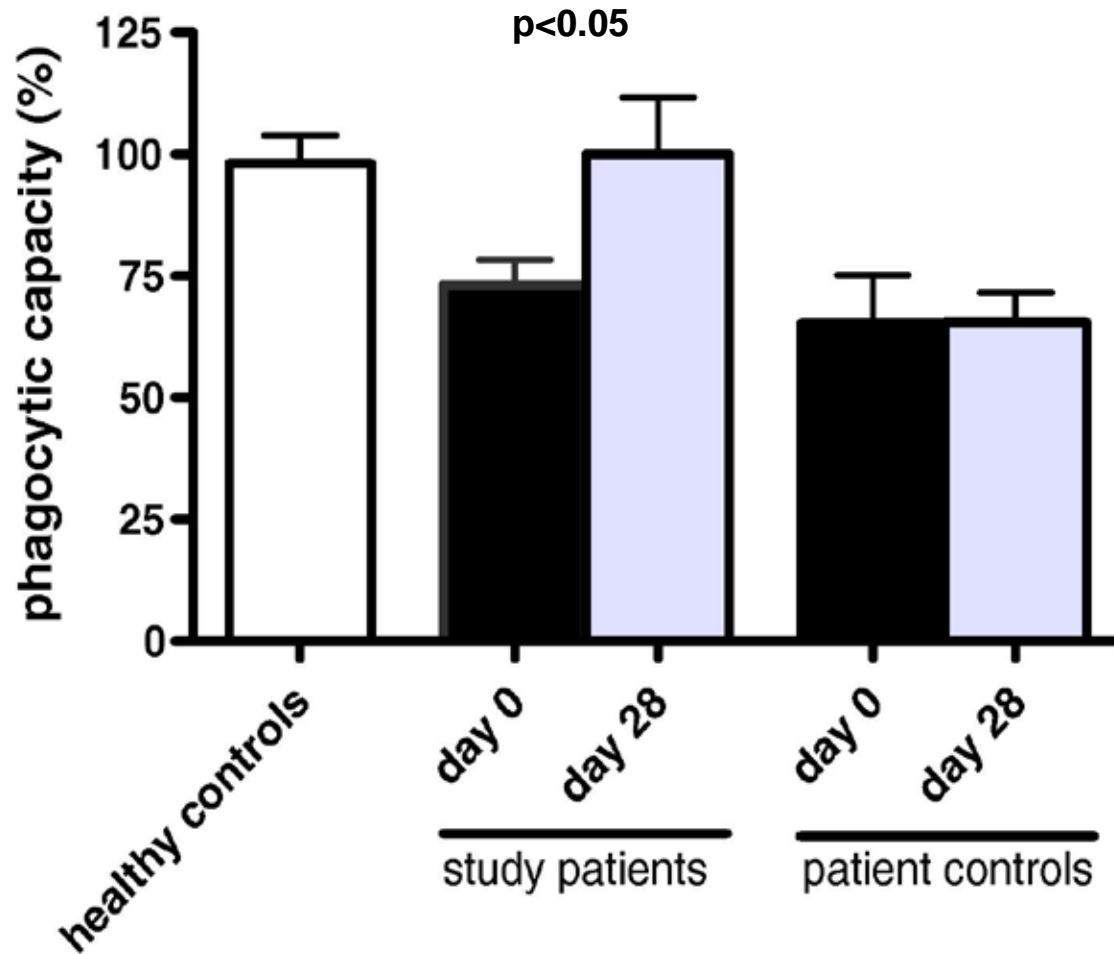
Disminución de la endotoxemia y TNF- α sérico en los pacientes tratados con el probiótico

Efecto de un probiótico multiespecies sobre la barrera intestinal en pacientes con cirrosis



Disminución de la PCR y TNF- α séricos y aumento del burst oxidativo post-estimulación de los neutrófilos en los pacientes tratados con el probiótico

Efecto de *Lactobacillus casei* Shirota sobre la capacidad fagocítica de los neutrófilos en pacientes con cirrosis



Stadlbauer, J Hepatol 2008

Probióticos en la encefalopatía hepática

¿Qué probiótico?



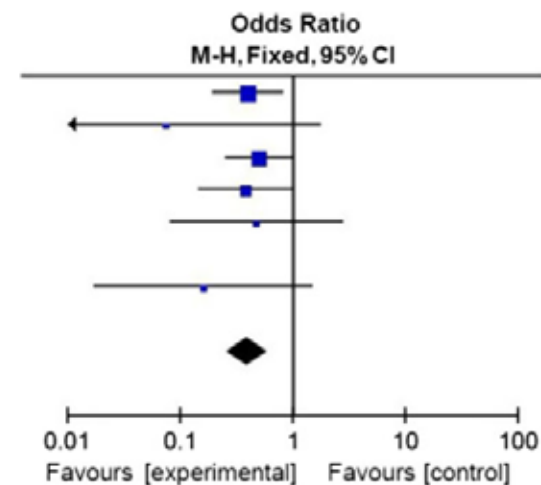
Study	Country of origin	Probiotic used
Loguercio (22)	Italy	Bioflorin (<i>Enterococcus</i> SF68)
Liu (26)	China	<i>Pediococcus pentosaceus</i> , <i>Leuconostoc mesenteroides</i> , <i>Lactobacillus paracasei</i> , <i>Lactobacillus plantarum</i>
Sharma (23)	India	<i>Streptococcus faecalis</i> , <i>Clostridium butyricum</i> , <i>Bacillus mesentericus</i> , lactic acid bacillus
Bajaj (31)	USA	Probiotic yogurt with lactobacillus
Mittal (33)	India	110 billion CFU
Sanji (27)	India	1.25 billion <i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>rhamnosus</i> , <i>Bifidobacterium longum</i> and <i>sacchromyces</i>
Pereg (28)	Israel	<i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Lactobacillus bulgaricus</i> , <i>Bifidobacterium bifidum</i>
Agrawal (34)	India	VSL#3 (4 strains of Lactobacilli, 3 strains of Bifidobacteria, 1 strain <i>Streptococcus thermophilus</i>)
Ziada (35)	Egypt	<i>Lactobacillus acidophilus</i>
Dhiman (29)	India	VSL#3 (4 strains of Lactobacilli, 3 strains of Bifidobacteria, 1 strain <i>Streptococcus thermophilus</i>)
Shavakhi (24)	Iran	Balance (<i>L. casei</i> , <i>L. rhamnosus</i> , <i>L. acidophilus</i> , <i>L. bulgaricus</i> , <i>B. breve</i> , <i>B. longum</i> , <i>S. thermophilus</i>)
Mouli (25)	India	VSL#3 (4 strains of Lactobacilli, 3 strains of Bifidobacteria, 1 strain <i>S. thermophilus</i>)
Lunia (32)	India	VSL#3 (4 strains of Lactobacilli, 3 strains of Bifidobacteria, 1 strain <i>S. thermophilus</i>)
Sharma (30)	India	Velgut (4 strains of <i>Lactobacillus</i> , 3 strains of Bifidobacterium, <i>Sacchromyces boulardi</i> , <i>S. thermophilus</i>)

Probióticos en la profilaxis de la encefalopatía hepática aguda

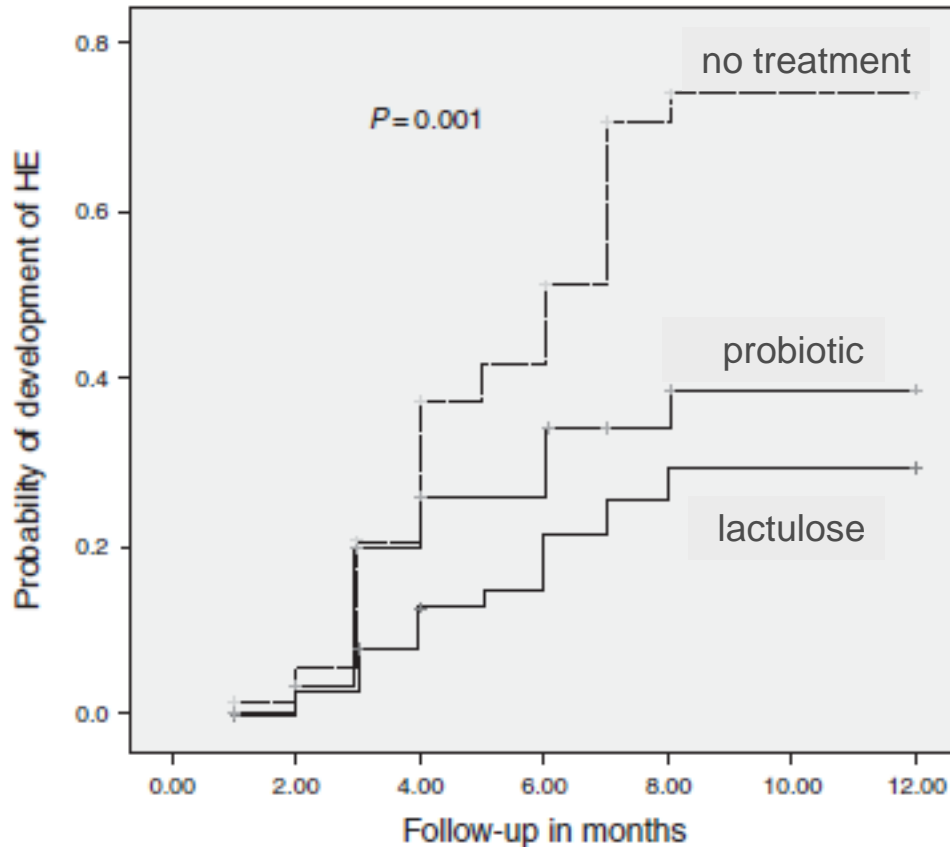
Source	Probiotic		No treatment/placebo		Weight (%)	Risk Ratio, (95% CI)
Agrawal 2012	22	64	37	65	33.6%	0.40 [0.19, 0.81]
Bajaj 2008	0	17	2	8	4.5%	0.07 [0.00, 1.76]
Dhiman 2014	23	66	33	64	30.5%	0.50 [0.25, 1.02]
Lunia 2014	7	86	14	74	19.3%	0.38 [0.14, 1.00]
Mittal 2011	2	40	4	40	5.3%	0.47 [0.08, 2.75]
Pereg 2011	0	18	0	18		Not estimable
Ziada 2013	1	26	5	25	6.8%	0.16 [0.02, 1.48]
Total (95% CI)		317		294	100.0%	0.40 [0.26, 0.60]
Total events	55		95			

Heterogeneity: $I^2 = 0\%$

Test for overall effect: $Z = 4.33$ ($P < 0.0001$)



Probióticos vs lactulosa en la profilaxis de encefalopatía



Probiótico multiespecies:
Streptococcus thermophilus DSM24731,
Bifidobacterium breve DSM24732,
Bifidobacterium longum DSM24736,
Bifidobacterium infantis DSM24737,
Lactobacillus paracasei DSM24733,
Lactobacillus acidophilus DSM24735,
Lactobacillus delbrueckii spp. *bulgaricus*
DSM24734,
Lactobacillus plantarum DSM24730

Probióticos en pacientes con cirrosis y encefalopatía previa

n=130 pacientes con cirrosis
y EH previa:

66 probiótico multiespecies ¹
900 x 10⁹ ufc/día y 64 placebo

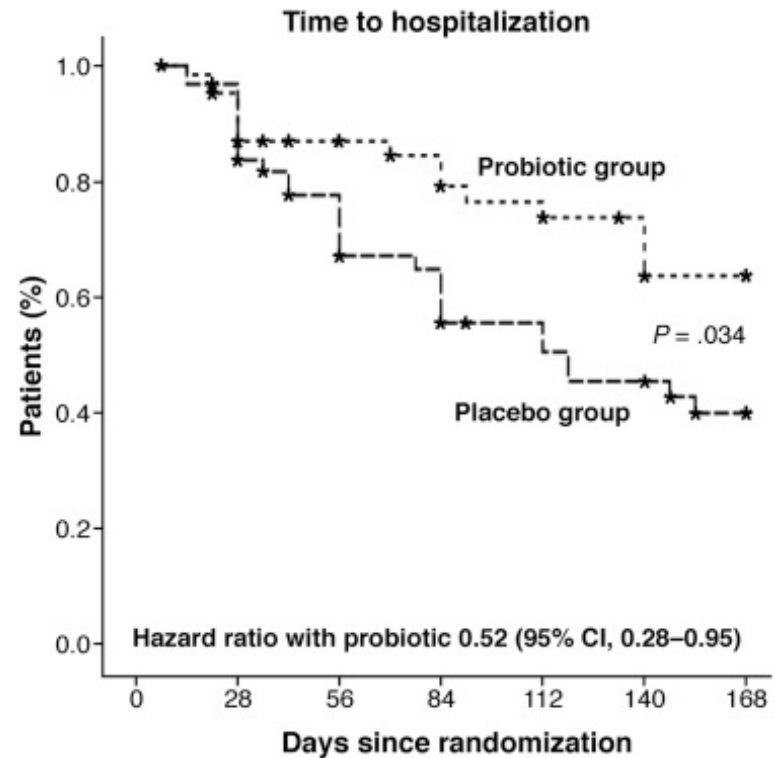
Duración del tratamiento: 6 meses

¹ Probiótico multiespecies: *Streptococcus thermophilus* DSM24731, *Bifidobacterium breve* DSM24732, *Bifidobacterium longum* DSM24736, *Bifidobacterium infantis* DSM24737, *Lactobacillus paracasei* DSM24733, *Lactobacillus acidophilus* DSM24735, *Lactobacillus delbrueckii* spp. *bulgaricus* DSM24734, *Lactobacillus plantarum* DSM24730

Probióticos en pacientes con cirrosis y encefalopatía previa

Pacientes tratados con el probiótico:

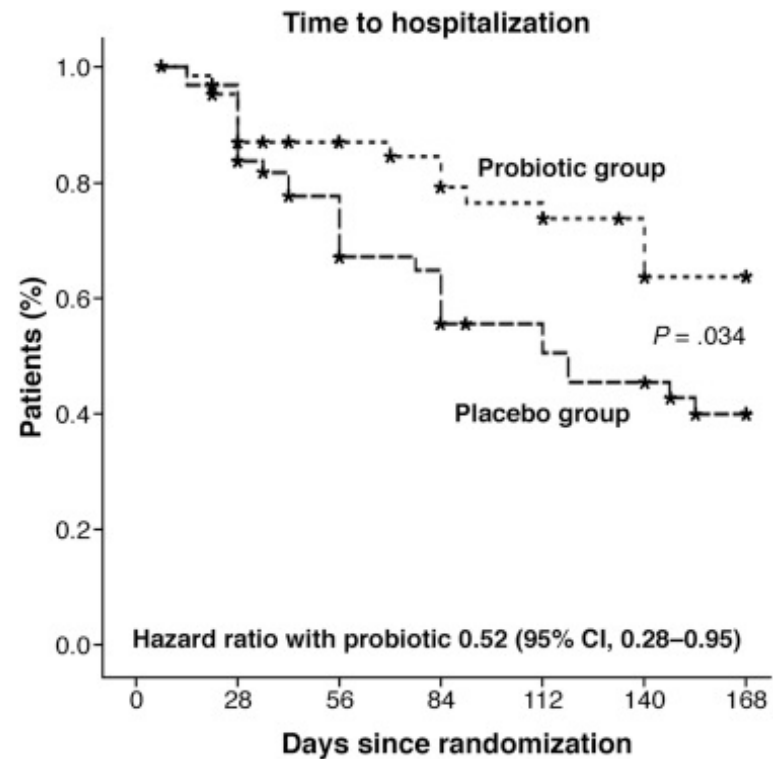
- Menos hospitalización por complicaciones de la cirrosis (24% vs 45%, $p=0,03$)
- Menos hospitalización por encefalopatía (20% vs 42%, $p=0,02$)
- Tendencia a menos hospitalización por infecciones (11% vs 20%, p NS)



Probióticos en pacientes con cirrosis y encefalopatía previa

Pacientes tratados con el probiótico:

- Menos hospitalización por complicaciones de la cirrosis (24% vs 45%, $p=0,03$)
- Menos hospitalización por encefalopatía (20% vs 42%, $p=0,02$)
- Tendencia a menos hospitalización por infecciones (11% vs 20%, p NS)
- Mejoría del estado proinflamatorio
- Disminución de renina y aldosterona
- Mejoría en la función hepática (Child-Pugh, MELD)
- Mejoría en la calidad de vida (dominios físicos del SF-36)



Estudios clínicos con probióticos en pacientes con hígado graso no alcohólico

Autor/ref.	Pacientes (tratamiento /placebo)	Tratamiento	Duración	Efectos
Aller, <i>Eur Rev Med Pharmacol Sci</i> 2011	28 (14/14)	<i>Lactobacillus bulgaricus</i> + <i>Streptococcus thermophilus</i> vs placebo	3 meses	- AST, ALT y GGT
Vajro, <i>J Pediatr Gastroenterol Nutr</i> 2011	20 (10/10) niños	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG vs placebo	8 semanas	- ALT - antipeptidoglican-polysaccharide (PG-PS) antibodies
Malaguarnera, <i>Dig Dis Sci</i> 2012	66 (34/32)	<i>Bifidobacterium longum</i> + fructooligosacàrids (Zirfos) vs placebo	24 semanas	- ALT, - PCR, - TNF- α , - LDL, - endotoxemia, - HOMA-IR, - esteatosis, - NASH activity index
Wong, <i>Ann Hepatol</i> 2013	20 (10/10)	Lepicol formula ¹ vs control	6 meses	- ALT, - liver fat (MR spectroscopy)
Alisi, <i>APT</i> 2014	44 (22/22) niños	Probiótico multiespecies ²	4 meses	- BMI, \uparrow glucagon like peptide (GLP)-1, - esteatosis (ecografía)

¹ Lepicol formula: *Lactobacillus plantarum*, *L. delbrueckii*, *L. acidophilus*, *L. rhamnosus*, *Bifidobacterium bifidum*, fibra e inulina

² Probiótico multiespecies: *Streptococcus thermophilus* DSM24731, *Bifidobacterium breve* DSM24732, *Bifidobacterium longum* DSM24736, *Bifidobacterium infantis* DSM24737, *Lactobacillus paracasei* DSM24733, *Lactobacillus acidophilus* DSM24735, *Lactobacillus delbrueckii* spp. *bulgaricus* DSM24734, *Lactobacillus plantarum* DSM24730

Estudios clínicos con probióticos en pacientes con hígado graso no alcohólico

Autor/ref.	Pacientes (tratamiento /placebo)	Tratamiento	Duración	Efectos
Aller, Eur Rev Med Pharmacol Sci 2011	28 (14/14)	<i>Lactobacillus bulgaricus</i> + <i>Streptococcus thermophilus</i> vs placebo	3 meses	- AST, ALT y GGT
Vajro, J Pediatr Gastroenterol Nutr 2011	20 (10/10) niños	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG vs placebo	8 semanas	- ALT - antipeptidoglican-polysaccharide (PG-PS) antibodies
Malaguarnera, Dig Dis Sci 2012	66 (34/32)	<i>Bifidobacterium longum</i> + fructooligosacàrids (Zirfos) vs placebo	24 semanas	- ALT, - PCR, - TNF- α , - LDL, - endotoxemia, - HOMA-IR, - esteatosis, - NASH activity index
Wong, Ann Hepatol 2013	20 (10/10)	Lepicol formula ¹ vs control	6 meses	- ALT, - liver fat (MR spectroscopy)
Alisi, APT 2014	44 (22/22) niños	Probiótico multiespecies ²	4 meses	- BMI, \uparrow glucagon like peptide (GLP)-1, - esteatosis (ecografia)

¹ Lepicol formula: *Lactobacillus plantarum*, *L. delbrueckii*, *L. acidophilus*, *L. rhamnosus*, *Bifidobacterium bifidum*, fibra e inulina

² Probiótico multiespecies: *Streptococcus thermophilus* DSM24731, *Bifidobacterium breve* DSM24732, *Bifidobacterium longum* DSM24736, *Bifidobacterium infantis* DSM24737, *Lactobacillus paracasei* DSM24733, *Lactobacillus acidophilus* DSM24735, *Lactobacillus delbrueckii* spp. *bulgaricus* DSM24734, *Lactobacillus plantarum* DSM24730

Mensajes para llevar a casa

- 1) Las alteraciones en la microbiota y su relación con el huésped juegan un papel importante en las enfermedades digestivas y hepáticas
- 2) A pesar de los recientes avances en las técnicas para el estudio de la microbiota, todavía existen muchas dificultades en la interpretación de los resultados y en su aplicación clínica
- 3) La posibilidad de modular la microbiota y su interacción con el huésped mediante los probióticos abre interesantes perspectivas en el tratamiento y prevención de múltiples enfermedades, destacando en el campo de la patología digestiva, la enfermedad inflamatoria intestinal y la cirrosis



Aplicaciones de los probióticos en gastroenterología

Enfermedad	Eficacia	Probióticos
Diarrea aguda en niños	Tratamiento y prevención	<ul style="list-style-type: none">- <i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG- <i>Saccharomyces boulardii</i> CNCM I-745,- <i>Lactobacillus reuteri</i> DSM 17938- diferentes mezclas

ORIGINAL ARTICLE

Lactobacillus rhamnosus GG versus Placebo
for Acute Gastroenteritis in Children

David Schnadower, M.D., M.P.H., Phillip I. Tarr, M.D., T. Charles Casper, Ph.D.,

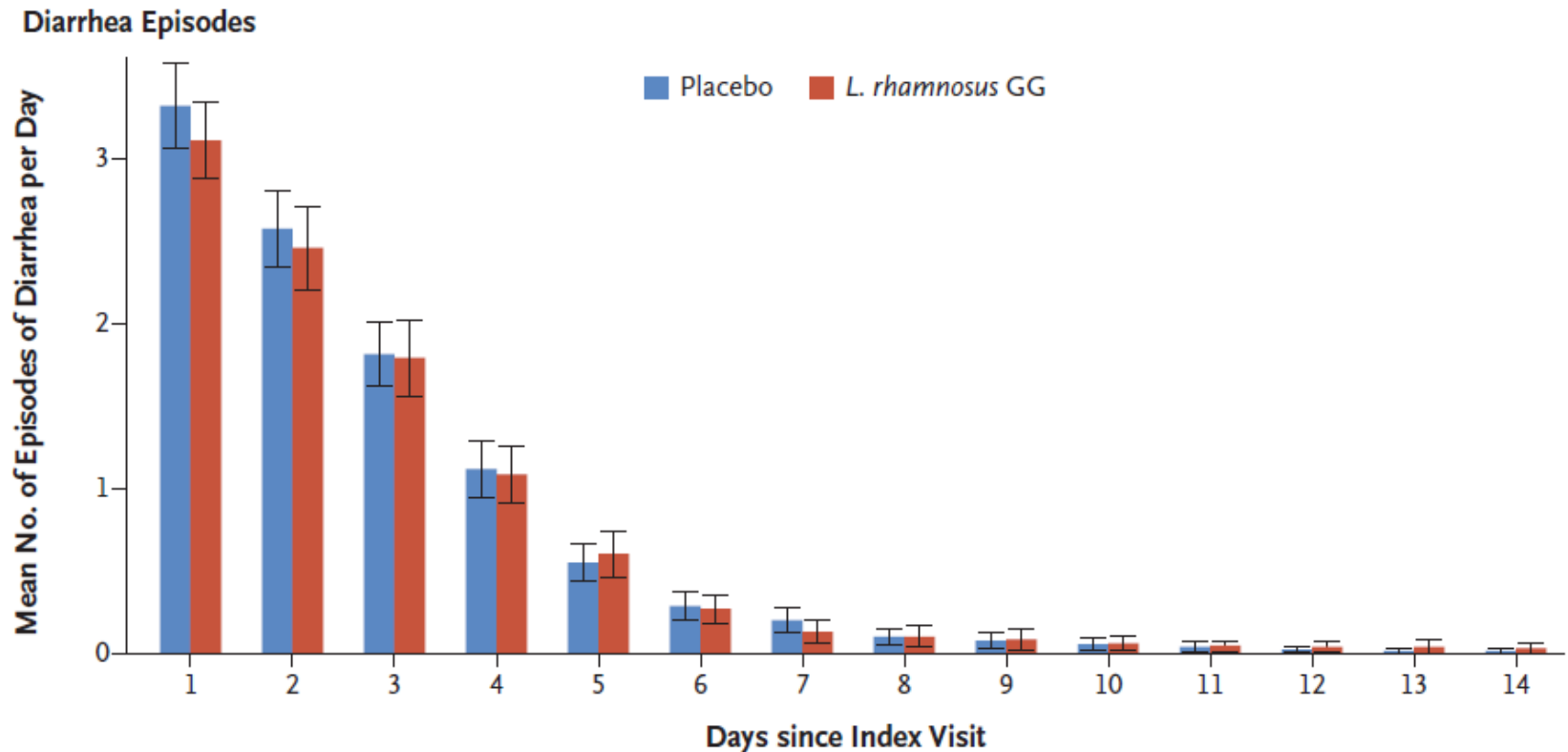
The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

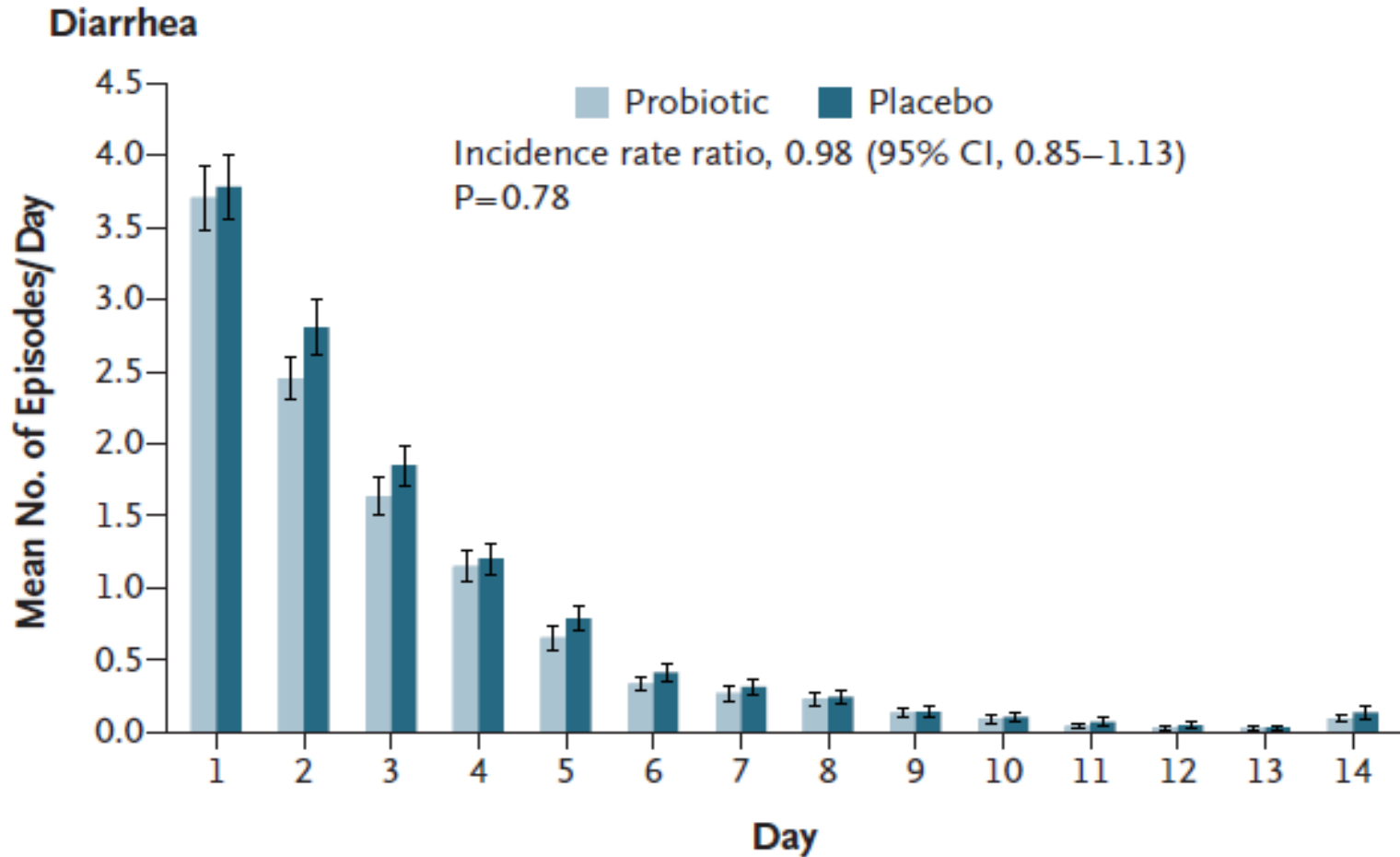
Multicenter Trial of a Combination Probiotic
for Children with Gastroenteritis

Stephen B. Freedman, M.D.C.M., Sarah Williamson-Urquhart, B.Sc.Kin.,

Probióticos en el tratamiento de la diarrea infantil



Probióticos en el tratamiento de la diarrea infantil



Probiotic: *Lactobacillus rhamnosus* R0011 + *L. helveticus* R0052