

INFORME TÉCNICO

1. Mensaje sobre alimentación y nutrición

Los mensajes evaluados críticamente son de cuatro tipos: noticias de prensa, anuncios publicitarios, preguntas del público y mitos sobre alimentación y nutrición.

"Los probióticos son beneficiosos para la salud"

Tipo de mensaje: Pregunta del público

2. Pregunta clínica estructurada (PICO)

La correcta formulación de una pregunta es fundamental para poder buscar respuestas en la bibliografía científica. Los mitos, las preguntas del público y los mensajes de noticias y anuncios se reformulan como preguntas clínicas estructuradas PICO, que tienen en cuenta, siempre que procede, estas cuatro características: el paciente o problema de interés (P), la intervención médica que se estudia (I), la comparación con otras intervenciones (C) y el efecto o desenlace que se estudia (*outcome*) (O).

Para evaluar este mensaje, se ha formulado la siguiente pregunta: "En población general sana, ¿el consumo de productos lácteos con probióticos, en comparación con el no consumo de estos productos o el consumo de lácteos sin probióticos, se asocia con algún beneficio para la salud?"

3. Identificación y selección de la evidencia científica

La respuesta a cada pregunta se busca en los estudios disponibles en las bases de datos bibliográficas, considerando en primer lugar las guías de práctica clínica o GPC (primero se busca en PubMed y, en caso de no encontrar ninguna GPC relevante, se busca después en Guidelines International Network y en otras fuentes: expertos, sociedades científicas, etc.); en segundo lugar, las revisiones sistemáticas (RS), y finalmente los estudios primarios (sólo en caso de no identificar GPC ni RS).

Fecha de búsqueda: 20/12/2020.

3.1. Guías de práctica clínica

3.1.1. PubMed

Ninguna identificada

3.1.2. Guidelines International Network

Se identificó un estudio del 2014 que resume las recomendaciones para el consumo de alimentos con probióticos en los estados miembros de la Unión Europea (1). Dichas recomendaciones no habían sufrido modificaciones en 2018 (2).

País	Organismo	Géneros / especies probióticos	Recomendaciones declaradas
Estonia	Junta de Salud de Terviseamet (autoridades sanitarias gubernamentales)	<i>Lactobacillus acidophilus</i> ; <i>Bifidobacterium</i> spp.	Ayudar a mantener la microflora intestinal humana saludable
Alemania	Ministerio Federal de Alimentación, Agricultura y Protección al	-	Los productos probióticos contienen bacterias de ácido láctico especiales que colonizan el intestino y pueden estimular las funciones digestivas desde aquí

	Consumidor		
Italia	Grupo de expertos encargado por el Ministerio de Salud	<i>Lactobacillus</i> spp.	La flora bacteriana del yogur metaboliza la lactosa, evitando así las quejas de intolerancia a la lactosa; los lactobacilos vivos ejercen efectos beneficiosos sobre las características organolépticas de los alimentos y sobre el intestino (efecto probiótico)
Polonia	Instituto Nacional de Alimentación y Nutrición	<i>Lactobacillus</i> spp; <i>Bifidobacterium</i> spp.	Modula el equilibrio de la flora bacteriana intestinal y puede proporcionar efectos beneficiosos para la salud, como la regresión de la diarrea aguda en los niños, la regresión de enfermedades inflamatorias del intestino (colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn), así como los síntomas del síndrome del intestino irritable, lo que ayuda al funcionamiento adecuado del sistema inmunológico sistema y reducir la incidencia de alergias en los bebés
España	Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales y Igualdad	<i>L. acidophilus</i> ; <i>Lactobacillus casei</i> ; <i>Lactobacillus reuteri</i> ; <i>Lactobacillus plantarum</i> ; <i>Bifidobacterium</i> spp.	Tienen propiedades inmunológicas y protectoras en el intestino

3.1.3. Otras fuentes

Ninguna identificada.

No se identifica ninguna guía de práctica clínica que realice recomendaciones específicas sobre el consumo de productos lácteos con probióticos en población sana y que hayan utilizado métodos sistemáticos para buscar e identificar la evidencia, así como una evaluación del riesgo de sesgo de la evidencia y/o de la calidad de la evidencia.

3.2. Revisiones sistemáticas

3.2.1. PubMed

Se identificaron tres revisiones sistemáticas (RS) recientes relacionadas con la pregunta de investigación:

- Guo J, Astrup A, Lovegrove A, Gijbbers L, Givens I, Soedamah-Muthu S. Milk and dairy consumption and risk of cardiovascular diseases and all-cause mortality: dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *European journal of epidemiology*. 2017. 32(4): 269–287. <https://doi.org/10.1007/s10654-017-0243-1>
- Zhang K, Chen X, Zhang L, Deng Z. Fermented dairy foods intake and risk of cardiovascular diseases: A meta-analysis of cohort studies. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2020;60(7):1189-1194. <https://doi.org/10.1080/10408398.2018.1564019>

- Nasim SaeidiFard, Kurosh Djafarian, Sakineh Shab-Bidar. Fermented foods and inflammation: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clinical Nutrition ESPEN*. 2019. 35: 30-39.
<https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2019.10.010>.

Para los desenlaces relacionados con la salud cardiometabólica, se seleccionó la RS de Guo et al 2017 por tener una calidad metodológica adecuada. Aunque la RS de Zahng et al. 2019 es más reciente, no evaluó el sesgo de los estudios incluidos.

Para el desenlace relacionado con el sistema inmune, se seleccionó la RS de Mousavi et al 2020 y no la RS de Nasim et al. 2019 (ver referencia en el apartado “Otras fuentes”). Es la más reciente, más relacionada con la pregunta de investigación y metodológicamente más adecuada.

También se identificó y seleccionó una revisión global (revisión de RS) relacionada con la pregunta de investigación (Cavero-Redondo et al. 2019). En este estudio se identificó a la RS de Guo et al. 2017 como evidencia relacionada con la pregunta de investigación de este informe. Los autores de la revisión global constataron que la RS de Guo et al. 2017 poseía una calidad denominada como muy buena según la herramienta AMSTAR.

- Cavero-Redondo I, Alvarez-Bueno C, Sotos-Prieto M, Gil A, Martinez-Vizcaino V, Ruiz JR. Milk and Dairy Product Consumption and Risk of Mortality: An Overview of Systematic Reviews and Meta-Analyses. *Adv Nutr*. 2019 May 1;10(suppl_2):S97-S104. <https://doi.org/10.1093/advances/nmy128>.

3.2.2. Cochrane Database of Systematic Reviews

Ninguna identificada.

3.2.3. Otras fuentes

A través de Google Scholar se identificó otra RS reciente relacionada con la pregunta de investigación:

- Mousavi S, Saboori S, Asbaghi O. Effect of daily probiotic yogurt consumption on inflammation: A systematic review and meta-analysis of randomized Controlled

Clinical trials. *Obesity Medicine*. 2020;18.

<https://doi.org/10.1016/j.obmed.2020.100221>

3.3. Estudios primarios

Los autores de la RS seleccionada (Guo et al. 2017) hicieron una búsqueda de estudios prospectivos hasta septiembre de 2016. Posteriormente, desde Nutrimedia y utilizando la misma estrategia de búsqueda que la RS seleccionada, no se han identificado nuevos ECA en Medline (desde el octubre de 2016 hasta el 30 de octubre de 2020).

4. Síntesis crítica de la evidencia científica

La calidad de la evidencia científica, también llamada confianza o certidumbre, indica el grado de certeza que tienen los resultados de los estudios científicos disponibles. Se clasifica en cuatro categorías: alta (implica que por más estudios que se hagan los resultados variarán muy poco, de modo que las conclusiones actuales se aproximan bastante a la realidad), moderada (es probable que nuevos estudios modifiquen los resultados actuales), baja (los resultados actuales pueden ser muy distintos de la realidad) y muy baja (es muy probable los resultados actuales sean muy diferentes cuando se hagan estudios adicionales). En este apartado, de cada tipo de documento seleccionado (GPC, RS o estudios primarios) se describen los aspectos clave de los estudios incluidos (objetivos, métodos, resultados principales). Así mismo, se evalúa la calidad de la evidencia científica disponible mediante el sistema GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*) y la plataforma GDT (*Guideline Development Tool*). Finalmente, si se considera necesario, se incluye una tabla de resumen interactiva (*Summary of findings table*), que incluye los resultados por cada desenlace, así como la calidad de la evidencia. Para su elaboración se utiliza la aplicación en línea isof.epistemikos.org.

Introducción

La microbiota es el conjunto de microorganismos que colonizan un determinado hábitat. En el ser humano la microbiota se distribuye a lo largo de la piel y las mucosas que se comunican con el exterior, siendo el intestino grueso o colon el lugar donde se encuentra en una mayor proporción. Mientras que el término microbiota se refiere a la comunidad de microorganismos presente en un determinado hábitat, el término microbioma hace referencia al conjunto de los genes de todos los organismos que habitan en un ambiente concreto(3). Una definición más amplia del microbioma hace referencia al hábitat entero, incluyendo los microorganismos (bacterias, arqueas, células eucariotas y virus), sus genomas y las condiciones ambientales externas. En la práctica, el término microbioma se suele utilizar como sinónimo de microbiota(4). Las funciones de la microbiota se clasifican en metabólicas (aprovechamiento de nutrientes no digeribles) y protectoras (impedimento del establecimiento de patógenos y diferenciación y estimulación del sistema inmunitario).

En los últimos 10 años la microbiota intestinal también se ha relacionado con síntomas y enfermedades que aparentemente no guardan una relación con el intestino, como la

obesidad, las alergias, algunos tipos de cáncer y, más recientemente, los trastornos mentales y neurodegenerativos como la depresión y la enfermedad de Parkinson(5).

La dieta y los medicamentos son los factores que más afectan a la composición y funciones de la microbiota intestinal(6, 7), superando incluso a la genética de cada persona(8). Las tres principales herramientas que tenemos para modificar la microbiota intestinal son: proporcionar las bacterias beneficiosas desde el exterior en forma de probióticos, administrar el sustrato preferido de la microbiota intestinal en forma de fibras prebióticas y hacer un trasplante de microbiota fecal para repoblar el ecosistema intestinal completo(9).

De todas estas herramientas, los probióticos han sido los más estudiados. Los probióticos se definen como “microorganismos vivos que, cuando se administran en cantidades adecuadas, confieren un beneficio para la salud del huésped” (1). Se pueden administrar en forma de alimento (por ejemplo, el yogur), complemento alimenticio o medicamento. El mercado de los probióticos en Estados Unidos se estima que alcanzó los 40.000 millones de dólares en 2017, mientras que el europeo es menor, posiblemente debido a la regulación estricta de las alegaciones de nutrición y salud en los complementos alimenticios(10). En países como Brasil alrededor del 65% del total de alimentos funcionales son productos probióticos. Dentro de los alimentos con esta característica se encuentran principalmente los productos lácteos (yogures, quesos, bebidas, helados y otros productos)(11).

La mayoría de los productos probióticos disponibles en el mercado contienen especies de *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*, que son los principales géneros de bacterias grampositivas que actualmente se caracterizan como probióticos(12). En la industria alimentaria se han empleado diferentes especies de microorganismos probióticos, tales como *Lactobacillus acidophilus*, *L. casei*, *L. johnsonii*, *L. rhamnosus*, *L. thermophilus*, *L. reuteri*, *L. delbrueckii* subsp. *bulgaricus*, *Bifidobacterium bifidum*, *B. longum*, *B. brevis*, *B. infantis* y *B. animalis* (13). *Lactobacillus. delbrueckii* spp. *bulgaricus* y *Streptococcus thermophilus* se encuentran en preparaciones como yogures tradicionales y leches fermentadas principalmente(14).

En la última década, los probióticos han venido siendo una de las estrategias dietéticas que más interés ha despertado entre la comunidad científica y la sociedad para indicaciones

como prevenir o mejorar el tratamiento de algunos síntomas digestivos y extradigestivos (1, 2, 11, 14-17) prevenir algunas infecciones(18-20) y conocer su impacto sobre la inflamación(21). Otras indicaciones en las que se han estudiado los posibles efectos beneficiosos son el equilibrio de la microbiota intestinal cuando está se ve alterada (por ejemplo, después de un tratamiento antibiótico), el aumento de la tolerancia y la ingestión de lactosa, la reducción de los niveles de colesterol, la absorción de calcio, la modulación del sistema inmunológico (14, 18, 19, 22), la prevención y el tratamiento de enfermedades gastrointestinales, (15) la homeostasis de la glucosa (16, 17) e incluso la reducción del riesgo de mortalidad general (23). Sin embargo, estos productos a menudo no cumplen con unos criterios mínimos, como la definición del contenido, el recuento viable adecuado al final de la vida útil y la evidencia adecuada de beneficio para la salud. Por ello, la Asociación Científica Internacional de Probióticos y Prebióticos recomendó que el término "probiótico" se use solo para productos que entregan microorganismos vivos con un recuento viable adecuado de cepas bien definidas y que cuenten con estudios en humanos que respalden sus efectos para la salud (24).

Además, no hay una regulación específica para los probióticos, y un reciente metaanálisis encontró que el perfil de seguridad de los probióticos no se reporta de forma adecuada en la mayoría de los estudios que han estudiado su efectividad(25).

La información que le llega al consumidor sobre los probióticos presenta muchas limitaciones en cuanto al bajo rigor científico de las páginas web que aparecen al buscar beneficios declarados por probióticos, por lo cual no serían fiables (26). Los factores que influyen en la percepción de los probióticos por parte del consumidor son múltiples. Por ejemplo, los consumidores con un mayor nivel de conocimientos nutricionales tienen una mayor predisposición a probar alimentos funcionales (27). Por otro lado, la aceptación y preferencias por los productos lácteos añadidos con probióticos predominantemente son de elección por mujeres, quienes están más dispuestas a consumir, e incluir en su dieta yogur enriquecido con calcio, fibra y probióticos, además de consumir productos lácteos bajos en grasa (28). La aceptación de los productos lácteos funcionales aumenta entre los consumidores con mayor conocimiento relacionado con la dieta y salud, así como con el envejecimiento. La disposición a consumir y/o comprar productos lácteos funcionales y nutricionales aumenta con la edad, ya que los consumidores mayores perciben mayores

recompensas por consumir tales versiones de alimentos y muestran más interés en la salud (28), buscando una prevención de problemas digestivos (un sistema inmunológico debilitado y un nivel alto de colesterol) (29). Es así como estudios recientes enfatizan el importante papel del género, la edad y la educación como factores importantes que influyen en el consumo de alimentos funcionales (30-32).

Teniendo en cuenta el enorme interés que han despertado los probióticos por la sociedad como una alternativa para mejorar su salud, es importante conocer el grado de confianza que merecen algunos mensajes sobre las propiedades saludables de los probióticos que se difunden en los medios de comunicación y las redes sociales.

Efectos de los probióticos en la mortalidad y la enfermedad cardiovascular

El objetivo de la revisión sistemática de Guo et al (2017) fue evaluar la asociación entre el consumo de leche y productos lácteos y la mortalidad por todas las causas, así como los eventos de enfermedad cardiovascular (ECV) en la población adulta sana. En esta RS se realizó una búsqueda de estudios de cohortes prospectivos publicados hasta septiembre de 2016 en bases de datos de PubMed, Embase y Scopus. Se incluyeron en total 29 estudios. Se consideró como tamaño de porción consumida de 20 g/día para lácteos fermentados totales (incluye queso, yogur y productos lácteos fermentados); 10 g/día para queso y 50 g / día de yogur. La duración del seguimiento osciló entre 5 y 25 años, con un seguimiento medio de 13 años(33).

Cuando se evaluó la **mortalidad por todas las causas**, el análisis conjunto de los datos (11 estudios prospectivos, 19 poblaciones, 378 058 participantes, ingesta media de 77 g/día de productos lácteos fermentados) mostró un efecto pequeño con el consumo de 20g/día (RR 0,98; IC del 95% 0,97 a 0,99; 2 menos por 1000 participantes, de 3 menos a 1 menos). Aunque se observó una heterogeneidad estadísticamente significativa, esta es poco importante, y no se observaron diferencias significativas en el análisis por riesgo de sesgo ni en otros análisis de sensibilidad (ver Anexo 1). Por ello, se considera que el riesgo de sesgo y la inconsistencia no son limitaciones importantes. En resumen, la confianza en los resultados es **baja porque los estudios son observacionales**. Por tanto, el consumo de productos lácteos fermentados podría producir poca o ninguna diferencia en el riesgo de mortalidad por cualquier causa. Asimismo, el consumo del queso (10g/día) (RR 0,99, IC del

95%: 0,96 a 1,01) y de yogurt (50g/día) (RR 0,97, IC del 95%: 0,85 a 1,11) podrían producir poca o ninguna diferencia en el riesgo de mortalidad por cualquier causa.

Para evaluar el desenlace de eventos de **enfermedad cardiovascular**, el análisis conjunto de los datos (9 estudios prospectivos, 17 poblaciones, 271 071 participantes, ingesta media de 20 g/día de productos lácteos fermentados) mostró un efecto pequeño (RR 0,98; IC del 95%: 0,97 a 0,99; 2 menos por 1000 participantes, de 2 menos a 1 menos). Aunque se observó una heterogeneidad estadísticamente significativa, esta es probablemente poco importante, y no se observaron diferencias significativas en el análisis por riesgo de sesgo ni en otros análisis de sensibilidad (ver Anexo 1). Por ello, se considera que el riesgo de sesgo y la inconsistencia no son limitaciones importantes. En resumen, la confianza en los resultados es **baja**. Por lo tanto, el consumo de productos lácteos fermentados podría producir poca o ninguna diferencia en el riesgo de enfermedad cardiovascular.

Efectos de los probióticos en el sistema inmunitario

El objetivo de la revisión sistemática de Mousavi 2020 (34) fue evaluar el efecto del consumo diario de yogurt probiótico sobre tres marcadores séricos del sistema inmunitario: proteína C reactiva (CPR), factor de necrosis tumoral α (TNF- α) e interleucina 6 (IL-6). En esta RS se realizó una búsqueda de ensayos controlados aleatorizados desde inicio de los tiempos hasta noviembre de 2019 sin ninguna restricción de idioma. Se buscaron en base de datos como PubMed, la biblioteca de Cochrane, ISI Web of Science, Scopus y Ovid. Se incluyeron los ensayos clínicos controlados con al menos una semana de duración que hayan comparado al yogur probiótico como intervención con el grupo de control e informaron valores medios o medianos para las concentraciones séricas de PCR, TNF- α e IL-6 al inicio y al final en ambos grupos. Por el contrario, se excluyeron los estudios con datos incompletos antes o después de la intervención en cada grupo, estudios sobre suplementos probióticos, kéfir, leche y leche fermentada, yogur simbiótico, estudios realizados en niños, estudios observacionales y no humanos, las revisiones y las cartas a los editores.

La población incluida, además de estar compuesta por personas sanas, también incluyó a mujeres gestantes, poblaciones con alguna patología como cirrosis, diabetes mellitus tipo 2 o sobrepeso/obesidad. La cantidad de yogurt probiótico que se consumió en el grupo de intervención estuvo entre 120 y 145 gramos por día.

El consumo de yogur probiótico muestra una reducción pequeña en los niveles de PCR: SMD 0.26 menos (0.42 menos a 0.09 menos). No se observó una heterogeneidad estadísticamente significativa entre los ensayos ($I^2 = 15,0\%$, $p = 0,31$). La confianza en este resultado es **muy baja** por el riesgo de sesgo de los estudios (ver Anexo 2) y el hecho de que la evidencia es muy indirecta. Por tanto, no se sabe si el consumo de yogur probiótico mejora los niveles de PCR y la salud de manera relevante.

En cuanto al desenlace por TNF- α , el consumo de yogur probiótico muestra una reducción pequeña, aunque no significativa, en los niveles de TNF- α : SMD 0.32 menos (2.25 menos a 1.6 más). Se observó una heterogeneidad significativa entre los ensayos ($I^2 = 67,8\%$, $p = 0,005$) (ver Anexo 2). La confianza en este resultado es **muy baja** por el riesgo de sesgo, inconsistencia, imprecisión y el que la evidencia sea muy indirecta. Por tanto, no se sabe si el consumo de yogur probiótico mejora los niveles de TNF- α y la salud de manera relevante.

Finalmente, para el desenlace por IL-6, el consumo de yogur probiótico muestra una reducción pequeña en los niveles de IL-6: SMD 0.2 menos (0.53 menos a 0.14 más). No se observó una heterogeneidad entre los ensayos ($I^2 = 0,0\%$, $p = 0,38$) (ver Anexo 2). La confianza en este resultado es **muy baja** por el riesgo de sesgo, evidencia indirecta, imprecisión y el hecho de que la evidencia es muy indirecta. Por tanto, no se sabe si el consumo de yogur probiótico mejora los niveles de IL-6 y la salud de manera relevante.

5. Conclusión

Para la pregunta “En población general sana, ¿el consumo de productos lácteos con probióticos, en comparación con el no consumo de estos productos o el consumo de lácteos sin probióticos, se asocia con algún beneficio para la salud?”, el mensaje es:

- Cierto
- Probablemente cierto
- Posiblemente cierto
- Posiblemente falso
- Probablemente falso
- Falso
- Incierto / dudoso

6. Justificación

Para justificar la conclusión sobre el mensaje analizado, se valora la calidad global de la evidencia, es decir, después de realizar la valoración de la calidad de la evidencia para cada desenlace individual, se realiza una valoración conjunta de la misma. Esta valoración global expresa la confianza general que tenemos en los efectos o desenlaces de interés y corresponde al menor nivel de confianza de los desenlaces clave. Por ejemplo, si para responder una pregunta tenemos tres desenlaces clave, dos de ellos con una calidad alta y otro de con calidad moderada, la calidad global de la evidencia será valorada como moderada. Además de valorar la confianza de los resultados, también se considera el balance entre beneficios y riesgos. En este contexto, se consideran las diferencias que hay entre los estimadores del efecto de los desenlaces estudiados, así como su importancia relativa. Así, si existe una gran diferencia entre los beneficios (p.ej., disminución de mortalidad) y los riesgos (p.ej., efectos adversos), es más probable responder como “falso” o “cierto”; si la diferencia es pequeña, es más probable responder como “probablemente falso” o “probablemente cierto”, y en el caso de no tener un balance ajustado entre beneficios y riesgos, y/o no hay estudios, es más probable responder como “incierto”.

En relación con la pregunta “En población general sana, ¿el consumo de productos lácteos con probióticos, en comparación con el no consumo de estos productos o el consumo de lácteos sin probióticos, se asocia con algún beneficio para la salud?”, la confianza global en los resultados puede considerarse actualmente como **baja**. Esto significa por una parte que el consumo de productos lácteos fermentados podría producir poca o ninguna diferencia en el riesgo de mortalidad y enfermedad cardiovascular (certeza baja) y, por otra parte, no se sabe si el consumo de yogur probiótico mejora parámetros relacionados con la respuesta inmunitaria (certeza muy baja). Esto significa que es probable que futuros estudios modifiquen la confianza en la estimación del efecto y su magnitud.

Así pues, teniendo en cuenta el mínimo efecto observado (tan bajo que en la RS se considera neutral) en los desenlaces importantes (enfermedad cardiovascular y mortalidad por todas las causas) y la baja calidad de la evidencia que aportan los estudios actuales (grado de certeza bajo), podemos considerar que el mensaje “Los probióticos son beneficiosos para la salud”, asociado a una pregunta planteada por el público, es posiblemente falso.

Referencias

1. Smug LN, Salminen S, Sanders ME, Ebner S. Yoghurt and probiotic bacteria in dietary guidelines of the member states of the European Union. *Beneficial microbes*. 2014;5(1):61-6.
2. Gómez-Gallego C, Gueimonde M, Salminen S. The role of yogurt in food-based dietary guidelines. *Nutrition reviews*. 2018;76(Suppl 1):29-39.
3. Marchesi JR, Ravel J. The vocabulary of microbiome research: a proposal. *Microbiome*. 2015;3(1):31.
4. Cani PD. Human gut microbiome: hopes, threats and promises. *Gut*. 2018;67(9):1716-25.
5. Lynch SV, Ng SC, Shanahan F, Tilg H. Translating the gut microbiome: ready for the clinic? *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. 2019;16(11):656-61.
6. Falony G, Joossens M, Vieira-Silva S, Wang J, Darzi Y, Faust K, et al. Population-level analysis of gut microbiome variation. *Science*. 2016;352(6285):560-4.
7. Zhernakova A, Kurilshikov A, Bonder MJ, Tigchelaar EF, Schirmer M, Vatanen T, et al. Population-based metagenomics analysis reveals markers for gut microbiome composition and diversity. *Science*. 2016;352(6285):565-9.

8. Rothschild D, Weissbrod O, Barkan E, Kurilshikov A, Korem T, Zeevi D, et al. Environment dominates over host genetics in shaping human gut microbiota. *Nature*. 2018;555(7695):210-5.
9. Wargo JA. Modulating gut microbes. *Science*. 2020;369(6509):1302-3.
10. Union E. Regulation (EC) N° 1924/2006 of The European Parliament And of The Council of 20 December 2006 on Nutrition and Health Claims Made on Foods. *Official Journal of the European Union* L404/9-L404/25 [Internet]. 2006; 4.
11. Hungin AP, Mulligan C, Pot B, Whorwell P, Agréus L, Fracasso P, et al. Systematic review: probiotics in the management of lower gastrointestinal symptoms in clinical practice -- an evidence-based international guide. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2013;38(8):864-86.
12. Hao Q, Dong BR, Wu T. Probiotics for preventing acute upper respiratory tract infections. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015(2):Cd006895.
13. Knorr D. Technology aspects related to microorganisms in functional foods. *Trends Food Sci Technol*. 1998(9):295– 306.
14. Gomes A MF. *Bifidobacterium* spp and *Lactobacillus acidophilus*: biological, biochemical, technological and therapeutical properties relevant for use as probiotics. *Trends in Food Science & Technology*. 1999;10:139– 57.
15. Ritchie ML, Romanuk TN. A meta-analysis of probiotic efficacy for gastrointestinal diseases. *PLoS One*. 2012;7(4):e34938.
16. Sluijs I, Forouhi NG, Beulens JW, van der Schouw YT, Agnoli C, Arriola L, et al. The amount and type of dairy product intake and incident type 2 diabetes: results from the EPIC-InterAct Study. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2012;96(2):382-90.
17. Struijk EA, Heraclides A, Witte DR, Soedamah-Muthu SS, Geleijnse JM, Toft U, et al. Dairy product intake in relation to glucose regulation indices and risk of type 2 diabetes. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2013;23(9):822-8.
18. Darbandi A, Asadi A, Ghanavati R, Afifirad R, Darb Emamie A, kakanj M, et al. The effect of probiotics on respiratory tract infection with special emphasis on COVID-19: Systemic review 2010–20. *Int J Infect Dis*. 2021;105:91-104.
19. Ahanchian H, Jafari SA. Probiotics and Prebiotics for Prevention of Viral Respiratory Tract Infections. *Probiotics, Prebiotics, and Synbiotics: Bioactive Foods in Health Promotion*: Elsevier Inc.; 2016. p. 575-83.
20. Poon T, Juana J, Noori D, Jeansen S, Pierucci-Lagha A, Musa-Veloso K. Effects of a fermented dairy drink containing *Lactobacillus paracasei* subsp. *Paracasei* cncm i-1518 (*Lactobacillus casei* cncm i-1518) and the standard yogurt cultures on the incidence, duration, and severity of common infectious diseases: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutrients*. 2020;12(11):1-28.
21. Nieman KM, Anderson BD, Cifelli CJ. The Effects of Dairy Product and Dairy Protein Intake on Inflammation: A Systematic Review of the Literature. *Journal of the American College of Nutrition*. 2020:1-12.
22. Margolles A, García L, Sánchez B, Gueimonde M, de los Reyes-Gavilán CG. Characterisation of a *Bifidobacterium* strain with acquired resistance to cholate--a preliminary study. *International journal of food microbiology*. 2003;82(2):191-8.
23. Soedamah-Muthu SS, Masset G, Verberne L, Geleijnse JM, Brunner EJ. Consumption of dairy products and associations with incident diabetes, CHD and mortality in the Whitehall II study. *British Journal of Nutrition*. 2013;109(4):718-26.
24. Hill C, Guarner F, Reid G, Gibson GR, Merenstein DJ, Pot B, et al. Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology*. 2014;11(8):506-14.

25. Bafeta A, Koh M, Riveros C, Ravaud P. Harms Reporting in Randomized Controlled Trials of Interventions Aimed at Modifying Microbiota: A Systematic Review. *Ann Intern Med.* 2018;169(4):240-7.
26. Neunez M, Goldman M, Ghezzi P. Online Information on Probiotics: Does It Match Scientific Evidence? *Frontiers in medicine.* 2020;6(296).
27. Ares G, Giménez A, Gámbaro A. Influence of nutritional knowledge on perceived healthiness and willingness to try functional foods. *Appetite.* 2008;51(3):663-8.
28. Bimbo F, Bonanno A, Nocella G, Viscecchia R, Nardone G, De Devitiis B, et al. Consumers' acceptance and preferences for nutrition-modified and functional dairy products: A systematic review. *Appetite.* 2017;113:141-54.
29. Plasek B, Lakner Z, Kasza G, Temesi Á. Consumer Evaluation of the Role of Functional Food Products in Disease Prevention and the Characteristics of Target Groups. *Nutrients.* 2019;12(1).
30. Kraus A, Annunziata A, Vecchio R. Sociodemographic Factors Differentiating the Consumer and the Motivations for Functional Food Consumption. *Journal of the American College of Nutrition.* 2017;36(2):116-26.
31. Meyerding Stephan KA, Gassler Birgit. Consumer Preferences for Superfood Ingredients—the Case of Bread in Germany. *Sustainability* 2018;10(4667).
32. Verneau F, La Barbera F, Furno M. The Role of Health Information in Consumers' Willingness to Pay for Canned Crushed Tomatoes Enriched with Lycopene. *Nutrients.* 2019;11(9).
33. Guo J, Astrup A, Lovegrove JA, Gijsbers L, Givens DI, Soedamah-Muthu SS. Milk and dairy consumption and risk of cardiovascular diseases and all-cause mortality: dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *European journal of epidemiology.* 2017;32(4):269-87.
34. Mousavi N, Saboori S, Asbaghi O. Effect of daily probiotic yogurt consumption on inflammation: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Clinical Trials. *Obesity Medicine.* 2020;18.

Autora

Gandy Dolores-Maldonado (Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Lima, Perú)

Revisores

Montserrat Rabassa, Pablo Alonso, Gonzalo Casino y Andreu Prados

Fecha: 14/05/2020.

ANEXO 1. Tabla de resumen de los hallazgos

Autor(es): Gandy Kerlin Dolores Maldonado

Pregunta: En población general sana, ¿el consumo de productos lácteos con probióticos, en comparación con el no consumo de estos productos o el consumo de lácteos sin probióticos, se asocia con algún beneficio para la salud?

Bibliografía: Guo J, Astrup A, Lovegrove A, Gijssbers L, Givens I, Soedamah-Muthu S. Milk and dairy consumption and risk of cardiovascular diseases and all-cause mortality: dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *European journal of epidemiology*. 2017. 32(4): 269–287.

Certeza							Nº de participantes/ total participantes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Lácteos con probióticos	No lácteos con probióticos	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Mortalidad por todas las causas (98536 eventos/378058 participantes) (seguimiento: rango 5 años a 25 años)												
11	estudios observacionales	no es serio ^a	no es seria ^b	no es seria	no es seria	-	N. E	113/1000 (11.3%)	RR 0.98 (0.97 a 0.99)	2 menos por 1000 (de 3 menos a 1 menos)	⊕⊕○○ BAJA	
Enfermedad cardiovascular (33980 eventos/271071 participantes) (seguimiento: rango 5 años a 25 años)												
9	estudios observacionales	no es serio ^c	no es seria ^d	no es seria	no es seria	-	N. E	76/1000 (7.6%)	RR 0.98 (0.97 a 0.99)	2 menos por 1000 (de 2 menos a 1 menos)	⊕⊕○○ BAJA	

CI: Intervalo de confianza; RR: Razón de riesgo; NE: No específica.

Explicaciones

a. 3/11 estudios presentaron alto riesgo de sesgo, principalmente debido a que algunos estudios incluyeron como público objetivo a grupos específicos como enfermeras, voluntarias, personas vegetarianas, otros tuvieron una tasa de seguimiento menor al 80% o no describieron los datos perdidos, asimismo para la corroboración de la exposición, varios estudios consideraron herramientas no validadas o no se informaron al respecto y la evaluación a ciego e independiente no se dio en todos los estudios, sino fue por registro médico o autoinforme. Aunque estos estudios presentaron un alto riesgo de sesgo (puntuación <7) por los motivos anteriormente mencionados, los resultados estratificados por riesgo de sesgo (<7 vs >=7puntos) fueron similares.

b. Aunque se observa una heterogeneidad considerable y significativa (I²: 94.4%; p<0.001), en el análisis de sensibilidad, al excluir el estudio sueco (37) (debido a que es un estudio, cuyos resultados van en una dirección opuesta, declarando que "un mayor consumo de leche se asoció con una duplicación del riesgo de mortalidad, incluida la mortalidad por enfermedad cardiovascular en la cohorte de mujeres") para el resultado del consumo de queso en las mujeres, el I² se redujo al 45.2% (P = 0.02), con un efecto similar (RR de 1.00 (95% CI 0.99–1.00)). Además, se observa un solapamiento entre los intervalos de confianza en la mayoría de los estudios.

c. 1/9 estudios presentó alto riesgo de sesgo, además de ello, no todos los estudios consideraron participantes sanos. Aunque en general se presentó un alto riesgo de sesgo (puntuación <7) por los motivos anteriormente mencionados, los resultados estratificados por riesgo de sesgo (<7 vs >=7puntos) fueron similares.

d. Aunque se observa una heterogeneidad considerable y significativa (I²: 87.5%; p<0.001), en el análisis de sensibilidad, al excluir el estudio sueco para el resultado del consumo de queso en las mujeres, se mostró una marcada disminución en la heterogeneidad al 23,8% (p = 0,19), con un riesgo de ECV un 1% menor (RR 0,99; IC del 95%: 0,99 –1,00). Además de ello, observando el gráfico existe un solapamiento entre los intervalos de confianza de la mayoría de los estudios.

ANEXO 2. Tabla de resumen de los hallazgos

Autor(es): Gandy Kerlin Dolores Maldonado

Pregunta: En población general sana, ¿el consumo de productos lácteos con probióticos, en comparación con el no consumo de estos productos o el consumo de lácteos sin probióticos, refuerza el sistema inmunitario?

Bibliografía: Mousavi S, Saboori S, Asbaghi O. 2020. Effect of daily probiotic yogurt consumption on inflammation: A systematic review and meta-analysis of randomized Controlled Clinical trials. *Obesity Medicine.*, 2020; 18. DOI: 10.1016/j.obmed.2020.100221.

Certeza							Nº total participantes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Lácteos con probióticos	No lácteos con probióticos	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Niveles séricos de proteína C reactiva (CPR) (seguimiento: rango 2 -12 semanas) (mg/dl)												
7	ensayos aleatorios	serio ^a	no es seria	muy seria ^b	no es seria ^c	-	221	222	-	SMD 0.26 SD menos (0.42 menos a 0.09 menos)	⊕⊕⊕○ MUY BAJA	
Niveles séricos del factor de necrosis tumoral-α (TNF-α) (seguimiento: rango 2 -12 semanas) (mg/dl)												
7	ensayos aleatorios	serio ^d	no es seria ^e	muy seria ^b	seria ^f	-	215	208	-	SMD 0.32 SD menos (2.25 menos a 1.6 más)	⊕○○○ MUY BAJA	
Niveles séricos de interleucina (IL)-6 (seguimiento: rango 2 -12 semanas) (mg/dl)												
3	ensayos aleatorios	serio ^g	no es seria	muy seria ^b	seria ^c	-	50	41	-	SMD 0.2 SD menos (0.53 menos a 0.14 más)	⊕○○○ MUY BAJA	

CI: Intervalo de confianza; RR: Razón de riesgo; SMD: Diferencia media estandarizada

Explicaciones

a. En más de la mitad de los estudios existe alto sesgo para el ocultamiento de la asignación y cegamiento del personal de los participantes. Asimismo, en todos los estudios se evidencia un alto riesgo de sesgo en cuanto un informe selectivo de resultados.

b. Es incierta la relación entre los cambios en el sistema inmune y resultados sobre la salud relevantes.

c. Se cruzan uno de los límites de imprecisión.

d. En más de la mitad de los estudios existe alto sesgo para el ocultamiento de la asignación. Respecto al cegamiento del personal de los participantes se evidencia que en todos los estudios existe un riesgo de sesgo alto o incertidumbre. Asimismo, en todos los estudios se evidencia un alto riesgo de sesgo en cuanto un informe selectivo de resultados.

e. Heterogeneidad considerable y significativa (I²:67.8%; P=0.005).

f. Se cruzan ambos umbrales de imprecisión.

g. 2/3 estudios presentan sesgo para el ocultamiento de la asignación, cegamiento del personal y de los participantes, los evaluadores de resultados, y en todos los estudios un alto riesgo de sesgo en cuanto a informe selectivo de resultado.