

## Estudio con un preparado probiótico compuesto por *Kluyveromyces marxianus* CECT 13203 y *Lactobacillus rhamnosus* CECT 30579 en la salud digestiva de población sana con sintomatología digestiva.

María Martínez-Villaescusa<sup>1</sup>, María Isabel Pérez-Soto<sup>2</sup>; Adriana Hernández-Belmonte<sup>2</sup>; Maikel Ayo-González<sup>3</sup>; Julio Armas-Castro<sup>4</sup>.

1. Grupo de Investigación MibioPath. Facultad de Medicina, Universidad Católica San Antonio de Murcia. 30107 Murcia. España.
2. Medicina Interna. Hospital Universitario del Vinalopó. 03293 Elche. España.
3. Unidad de Hospitalización Domiciliaria. Hospital Universitario del Vinalopó. 03293 Elche. España.
4. Clínica Elche-Salud. 03201 Elche. España.

Autor de correspondencia: Dra. María Isabel Pérez-Soto (mis.psoto@gmail.com)

*El presente manuscrito es original y no ha sido previamente publicado, ni está siendo evaluado para su publicación en ninguna otra revista. Además, todos los autores han dado su consentimiento para la presentación y publicación de este trabajo.*

### RESUMEN

La salud digestiva desempeña un papel esencial en el bienestar general. Los probióticos han emergido como una alternativa terapéutica prometedora para restaurar el equilibrio microbiano intestinal. Este estudio evaluó los efectos de un preparado probiótico compuesto por *Kluyveromyces marxianus* CECT 13203 y *Lactobacillus rhamnosus* CECT 30579 (Bioithas Digest®) en una población sana con síntomas digestivos leves a moderados. Se diseñó un ensayo clínico aleatorizado y abierto con una duración de 30 días, comparando un grupo experimental que recibió el probiótico con un grupo control que no recibió intervención. Se observaron diferencias en las puntuaciones de los síntomas digestivos tras 30 días de intervención, con mejoría clínicamente relevante y estadísticamente significativa en el grupo que recibió el tratamiento probiótico en comparación con los valores del grupo sin intervención en los síntomas dolor postprandial, dolor epigástrico, hinchazón abdominal, malestar retroesternal, pirosis, dolor abdominal tipo cólico, pérdida de apetito y flatulencia excesiva. Una gran mayoría de los participantes (más del 85%) en el grupo probiótico finalizó el periodo de

intervención sin presentar sintomatología. Al clasificar a los participantes como “respondedores” (experimentaron disminución de al menos una categoría de severidad en los síntomas digestivos), se identificaron diferencias estadísticamente significativas a favor del grupo tratado con probiótico en los síntomas dolor postprandial, dolor epigástrico, hinchazón abdominal, pirosis, dolor abdominal tipo cólico y pérdida de apetito. Este estudio sugiere que la administración de Bioithas Digest® puede ser eficaz para aliviar los síntomas digestivos en individuos con molestias digestivas leves a moderadas, mejorando su calidad de vida.

**Palabras Clave:** Probióticos, *Kluyveromyces marxianus*, *Lactobacillus rhamnosus*, microbiota intestinal.

## 1. INTRODUCCIÓN

La salud digestiva es esencial para el funcionamiento óptimo del organismo, ya que no solo facilita la correcta absorción de nutrientes, sino que también desempeña un papel fundamental en la regulación del sistema inmunológico y en la protección contra patógenos. Un componente clave en el mantenimiento de una función digestiva adecuada es la microbiota intestinal, un ecosistema complejo compuesto por billones de microorganismos que habitan en el tracto gastrointestinal (1). Esta microbiota, compuesta principalmente por bacterias, hongos, virus y otros microorganismos, contribuye a la digestión de alimentos, la producción de metabolitos beneficiosos, como ácidos grasos de cadena corta, y la modulación de la respuesta inmunitaria. Un desequilibrio en la composición y función de la microbiota intestinal, conocido como disbiosis, se ha asociado con una serie de trastornos digestivos, metabólicos e incluso enfermedades sistémicas (2). Por tanto, mantener un microbioma intestinal equilibrado es esencial no solo para la salud digestiva, sino también para el bienestar general del individuo.

Por otra parte, los trastornos digestivos funcionales son cada vez más comunes, lo que ha generado un creciente interés en el uso de tratamientos que puedan restaurar el equilibrio intestinal y aliviar dichos síntomas (3). En este contexto, los probióticos (4) han emergido como una estrategia terapéutica prometedora, debido a su capacidad para regular la microbiota intestinal y mejorar la salud digestiva.

El objetivo del presente estudio es evaluar los efectos de un preparado probiótico compuesto por *Kluyveromyces marxianus* CECT13203 y *Lactobacillus rhamnosus* CECT 30579 (Bioithas Digest®) en la salud digestiva de una población sana con sintomatología digestiva leve a moderada. Se busca determinar si la administración de este preparado probiótico puede mejorar la función digestiva reduciendo los síntomas y contribuir con ello a una mejor calidad de vida en individuos que experimentan molestias digestivas sin patologías subyacentes graves.

## 2. MATERIAL Y MÉTODOS

### 2.1 Diseño del Ensayo Clínico.

El presente estudio es un ensayo clínico aleatorizado

y abierto diseñado para evaluar el efecto de la intervención con un preparado nutricional en comparación con un grupo control sin intervención. La duración del tratamiento y el seguimiento es de 30 días. Los datos relacionados con la salud digestiva se recopilan en dos momentos: al momento de la inclusión de los participantes, coincidiendo con el inicio del tratamiento, y nuevamente al finalizar los 30 días de intervención.

### 2.2. Criterios de Selección de los Participantes.

#### 2.2.1. Criterios de Inclusión.

- Hombres y mujeres entre 18 y 65 años.
- Presencia de síntomas digestivos (por ejemplo, hinchazón, gases, acidez, malestar abdominal, etc.) sin un diagnóstico formal de enfermedad digestiva.
- Buen estado de salud general, sin comorbilidades significativas.
- Capacidad y disposición para firmar un consentimiento informado.
- Disponibilidad para seguir el tratamiento y acudir a las visitas de seguimiento.

#### 2.2.2. Criterios de Exclusión

- Diagnóstico previo de enfermedades gastrointestinales crónicas (Síndrome de intestino irritable, enfermedad inflamatoria intestinal, úlcera gástrica, enfermedad celíaca, u otras enfermedades digestivas a criterio del investigador que contraindiquen el participar en el estudio).
- Uso reciente de tratamientos que afecten la microbiota intestinal (en las últimas 4 semanas): Antibióticos, probióticos, prebióticos u otros suplementos digestivos.
- Presencia de enfermedades sistémicas graves (cardiovasculares, renales, hepáticas, u otras patologías severas a criterio del investigador).
- Mujeres embarazadas o en período de lactancia.
- Historia de reacciones alérgicas o intolerancia a los ingredientes del producto en estudio.
- Participación en otro ensayo clínico en los últimos 3 meses.

### 2.3. Aleatorización e Intervención.

Los participantes fueron aleatorizados en una proporción 1:1 para ser asignados a uno de los dos grupos de estudio, empleando una lista de aleatorización generada previamente. El grupo experimental recibió una cápsula diaria del suplemento probiótico Bioithas Digest® durante 30 días el cual contenía las cepas *Lactobacillus rhamnosus* CECT 30579  $1 \times 10^9$  UFC y *Kluyveromyces marxianus* CECT 13203  $1 \times 10^8$  UFC. El

grupo control no recibió ningún tipo de intervención durante el estudio, sirviendo únicamente como grupo comparador para evaluar los efectos específicos del tratamiento aplicado al grupo experimental.

## 2.4. Instrumentos de evaluación de la sintomatología digestiva y desenlaces principales.

La evaluación del efecto del producto a estudio se basó en parte en el cuestionario para evaluar los síntomas digestivos Structured Assessment of Gastrointestinal Symptoms Scale (SAGIS) (5). Los síntomas evaluados incluían: Dolor postprandial, dolor epigástrico, hinchazón abdominal, saciedad temprana, malestar retroesternal, disfagia, pirosis, reflujo gastroesofágico, dolor abdominal tipo cólico, náuseas, vómitos, pérdida de apetito, diarrea, urgencia para defecar, incontinencia, dolor/malestar previo o durante la defecación, flatulencia excesiva y estreñimiento.

Las respuestas a cada una de las preguntas del cuestionario se registraron utilizando una escala tipo Likert de 5 puntos, que abarca desde “ningún problema” hasta “muy grave”. Las categorías posibles fueron: “ningún problema” (1), “leve” (2) (el síntoma se percibe, pero puede ignorarse si no se presta atención), “moderado” (3) (el síntoma no puede ser ignorado, aunque no interfiere con las actividades diarias), “grave” (4) (el síntoma afecta el desarrollo normal de las actividades diarias) y “muy grave” (5) (el síntoma impacta significativamente en la realización de las actividades diarias).

El desenlace principal considerado en el estudio fue el siguiente:

- Proporción de voluntarios sanos que evidencien una mejoría en los síntomas digestivos al finalizar el periodo de intervención, comparando los cambios registrados entre el grupo experimental y el grupo control. La mejoría clínica se establecerá como el paso, desde la visita inicial a la visita fin de estudio, a una categoría de menor severidad en la escala SAGIS.

## 2.5. Análisis Estadístico.

El análisis de los resultados se ha realizado por protocolo, considerando solo los datos de los participantes que completaron el estudio clínico. Las variables clínicas y demográficas descriptivas de los voluntarios sanos se resumieron en una tabla para proporcionar una visión general de las características iniciales de los participantes. No se realizaron comparaciones mediante pruebas estadísticas de estas variables; en su lugar, se evaluó la homogeneidad

entre los grupos, considerando la magnitud de las diferencias observadas. Este enfoque permite identificar posibles diferencias basales que puedan influir en los resultados del análisis.

Se utilizó la puntuación de la escala tipo Likert correspondiente a cada síntoma digestivo, tratándola como una variable ordinal en su conceptualización, pero analizada estadísticamente como una variable continua. Se empleó la prueba de Wilcoxon para determinar la existencia de diferencias significativas ( $p < 0.05$ ) después de 30 días de intervención respecto a los valores iniciales.

Finalmente, para la evaluación del desenlace principal, los participantes fueron categorizados como respondedores o no respondedores para cada síntoma digestivo evaluado, según si, después del periodo de intervención, experimentaban o no una disminución de al menos una categoría de severidad hacia un grado menor. Se comparó la tasa de respondedores para cada síntoma digestivo mediante el test exacto de Fisher.

## 3. RESULTADOS

### 3.1 Características de la Población Incluida.

Se incluyeron un total de 40 participantes en el estudio, asignando 20 en cada grupo de estudio. La distribución en cada grupo de intervención fue equilibrada en cuanto a sus características clínicas y demográficas basales, como se puede comprobar en la Tabla 1. Asimismo, no hubo pérdidas de seguimiento ni retiradas durante el periodo de estudio, analizando al final de este los datos de todos los participantes.

**Tabla 1: Características clínicas y demográficas de los sujetos incluidos.**

Variables Descriptivas	PROBIÓTICO (N=20)	CONTROL (N=20)
EDAD (años)	39.6 (10.8)	39.5 (14.3)
SEXO (♀)	8/20 (40%)	11/20 (55%)
PESO (kg)	77.5 (11.45)	68.7 (13.5)
ALTURA (m)	1.72 (0.09)	1.68 (0.08)
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	25.8 (2.7)	24.1 (3.3%)
ALERGIAS	0 (0%)	0 (0%)
INTOLERANCIAS	0 (0%)	0 (0%)
ANTECEDENTES	2/20 (10%)	3/20 (15%)
• CARDIOVASCULAR	1	0
• RESPIRATORIO	1	2
• METABÓLICO	0	1

### 3.1 Efecto del Tratamiento Probiótico en la Sintomatología Digestiva.

Se observaron diferencias en las puntuaciones de los síntomas digestivos tras 30 días de intervención en el análisis intra-grupo, con mejoría clínicamente relevante y estadísticamente significativa en el grupo que recibió el tratamiento probiótico, y no así en

el grupo control sin intervención, en los síntomas: Dolor postprandial ( $p=0.027$ ), dolor epigástrico ( $p=0.008$ ), hinchazón abdominal ( $p=0.015$ ), malestar retroesternal ( $p=0.020$ ), pirosis ( $p=0.008$ ), dolor abdominal tipo cólico ( $p=0.017$ ), pérdida de apetito ( $p=0.011$ ) y flatulencia excesiva ( $p=0.017$ ) (Tabla 2).

**Tabla 2: Puntuación de los síntomas digestivos con diferencias significativas en el grupo de participantes tratados con el probiótico.**

	GRUPO	Basal	30 días	$\Delta 30$ días-Basal	P
<b>DOLOR POSTPRANDIAL</b>	Probiótico	2.0 [1-2]	1.0 [1-1.5]	-1.0 [-1-0]	0.027
	Control	2.0 [1-2]	2.0 [1-2]	0.0 [0-0]	1.000
<b>DOLOR EPIGÁSTRICO</b>	Probiótico	1.5 [1-2]	1.0 [1-1.5]	-0.5 [-1-0]	0.008
	Control	1.5 [1-2]	1.5 [1-2]	0.0 [-1-0]	0.317
<b>HINCHAZÓN ABDOMINAL</b>	Probiótico	2.0 [1-2]	1.0 [1-1.5]	-1.0 [-1-0]	0.015
	Control	2.0 [1-2]	2.0 [1-2]	0.0 [-1-0]	0.317
<b>MALESTAR RETROESTERNAL</b>	Probiótico	1.5 [1-2]	1.0 [1-1.5]	-0.5 [-1-0]	0.020
	Control	1.5 [1-2]	1.5 [1-2]	0.0 [-1-0]	0.157
<b>PIROSIS</b>	Probiótico	1.5 [1-2]	1.0 [1-1.5]	-0.5 [-1-0]	0.008
	Control	1.5 [1-2]	1.5 [1-2]	0.0 [-1-0]	0.317
<b>DOLOR ABDOMINAL TIPO CÓLICO</b>	Probiótico	2.0 [1-2]	1.0 [1-1.5]	-1.0 [-1-0]	0.017
	Control	2.0 [1-2]	2.0 [1-2]	0.0 [-1-0]	0.157
<b>PÉRDIDA DE APETITO</b>	Probiótico	1.5 [1-2]	1.0 [1-1.5]	-0.5 [-1-0]	0.011
	Control	1.5 [1-2]	1.5 [1-2]	0.0 [-1-0]	0.317
<b>FLATULENCIA EXCESIVA</b>	Probiótico	2.0 [1-2]	1.0 [1-1.5]	-1.0 [-1-0]	0.017
	Control	2.0 [1-2]	2.0 [1-2]	0.0 [-1-0]	0.768

Se representan como descriptivos los valores de mediana y rango intercuartílico en la visita basal y a los 30 días, así como la diferencia entre ambas visitas para ambos grupos (control y probiótico). El valor P corresponde al análisis de rangos de Wilcoxon.

La Tabla 3 presenta la distribución de las puntuaciones de severidad de los síntomas digestivos en ambos grupos, teniendo en cuenta aquellos síntomas que mostraron diferencias significativas respecto a los valores iniciales en el grupo probiótico.

Los resultados muestran una reducción significativa

en la severidad de estos síntomas digestivos tras 30 días de tratamiento con el probiótico, destacándose que una mayoría de los participantes (mayor del 85%) en el grupo probiótico finalizó el periodo de intervención sin presentar sintomatología.

**Tabla 3: Distribución de la severidad de los síntomas digestivos en ambos grupos en la visita basal y a los 30 días, para aquellos con diferencias significativas en el grupo probiótico.**

<b>SINTOMATOLOGÍA DIGESTIVA</b>	<b>CATEGORÍAS</b>	<b>CONTROL <i>Basal</i></b>	<b>CONTROL <i>30 Días</i></b>	<b>PROBIÓTICO <i>Basal</i></b>	<b>PROBIÓTICO <i>30 Días</i></b>
<b>DOLOR POSTPRANDIAL</b>	Ningún Problema	10 (50%)	8 (40%)	10 (50%)	17 (85%)
	Leve	5 (25%)	9 (45%)	6 (30%)	3 (15%)
	Moderado	5 (25%)	3 (15%)	3 (15%)	0 (0%)
	Grave	0 (0%)	0 (0%)	1 (5%)	0 (0%)
	Muy Grave	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
<b>DOLOR EPIGÁSTRICO</b>	Ningún Problema	13 (65%)	13 (65%)	13 (65%)	17 (85%)
	Leve	4 (20%)	5 (25%)	4 (20%)	3 (15%)
	Moderado	3 (15%)	2 (10%)	3 (15%)	0 (0%)
	Grave	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
	Muy Grave	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
<b>HINCHAZÓN ABDOMINAL</b>	Ningún Problema	10 (50%)	10 (50%)	10 (50%)	17 (85%)
	Leve	5 (25%)	6 (30%)	6 (30%)	3 (15%)
	Moderado	5 (25%)	4 (20%)	3 (15%)	0 (0%)
	Grave	0 (0%)	0 (0%)	1 (5%)	0 (0%)
	Muy Grave	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
<b>MALESTAR RETROESTERNAL</b>	Ningún Problema	13 (65%)	10 (50%)	13 (65%)	17 (85%)
	Leve	4 (20%)	6 (30%)	4 (20%)	3 (15%)
	Moderado	3 (15%)	3 (15%)	3 (15%)	0 (0%)
	Grave	0 (0%)	1 (5%)	0 (0%)	0 (0%)
	Muy Grave	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
<b>PIROSIS</b>	Ningún Problema	13 (65%)	13 (65%)	13 (65%)	17 (85%)
	Leve	4 (20%)	5 (25%)	4 (20%)	3 (15%)
	Moderado	3 (15%)	2 (10%)	3 (15%)	0 (0%)
	Grave	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
	Muy Grave	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
<b>DOLOR ABDOMINAL TIPO CÓLICO</b>	Ningún Problema	10 (50%)	11 (55%)	10 (50%)	17 (85%)
	Leve	5 (25%)	5 (25%)	6 (30%)	3 (15%)
	Moderado	5 (25%)	4 (20%)	3 (15%)	0 (0%)
	Grave	0 (0%)	0 (0%)	1 (5%)	0 (0%)
	Muy Grave	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
<b>PÉRDIDA APETITO</b>	Ningún Problema	13 (65%)	14 (70%)	13 (65%)	18 (90%)
	Leve	4 (20%)	3 (15%)	4 (20%)	1 (5%)
	Moderado	3 (15%)	3 (15%)	3 (15%)	1 (5%)
	Grave	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
	Muy Grave	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
<b>FLATULENCIA EXCESIVA</b>	Ningún Problema	10 (50%)	10 (50%)	10 (50%)	17 (85%)
	Leve	5 (25%)	7 (35%)	6 (30%)	3 (15%)
	Moderado	5 (25%)	3 (15%)	3 (15%)	0 (0%)
	Grave	0 (0%)	0 (0%)	1 (5%)	0 (0%)
	Muy Grave	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

Se representa la proporción de pacientes asignados a cada categoría de severidad del síntoma en la visita basal y a los 30 días para ambos grupos (control y probiótico).

Al clasificar a los participantes como “respondedores”, definidos como aquellos que experimentaron una disminución de al menos una categoría de severidad en los síntomas digestivos, se identificaron diferencias estadísticamente significativas a favor

del grupo tratado con probiótico en los siguientes síntomas: dolor postprandial, dolor epigástrico, hinchazón abdominal, pirosis, dolor abdominal tipo cólico y pérdida de apetito (Tabla 4).

**Tabla 4: Tasa de respondedores para los síntomas digestivos con diferencias significativas a favor del grupo probiótico.**

SINTOMATOLOGÍA DIGESTIVA	CONTROL	PROBIÓTICO	Valor P
DOLOR POSTPRANDIAL	3/20 (15%)	10/20 (50%)	0.040
DOLOR EPIGÁSTRICO	1/20 (5%)	7/20 (35%)	0.044
HINCHAZÓN ABDOMINAL	1/20 (5%)	10/20 (50%)	0.030
PIROSIS	1/20 (5%)	7/20 (35%)	0.044
DOLOR ABDOMINAL TIPO CÓLICO	2/20 (10%)	10/20 (50%)	0.014
PÉRDIDA APETITO	1/20 (5%)	7/20 (35%)	0.044

Se representa la proporción de pacientes que mejora en al menos una categoría de severidad en cada síntoma. El valor P corresponde al test exacto de Fisher.

## 4. DISCUSIÓN

Los resultados del presente ensayo clínico indican que el consumo del producto probiótico investigado mejora globalmente la sintomatología digestiva. Se observó un mayor porcentaje de casos con respuesta al tratamiento en el grupo experimental en comparación con el grupo control. Además, en el caso de varios síntomas digestivos específicos, la mejoría alcanzó tanto la significación clínica como estadística.

En los últimos años se han publicado diversos estudios que respaldan la eficacia de cepas probióticas específicas en la mejora de la sintomatología digestiva ocasional, que afecta a un alto porcentaje de la población general sana.

En un ensayo clínico previo se evaluó el efecto de esta misma mezcla probiótica. (6). En dicho estudio de intervención, los resultados mostraron una tasa de respuesta estadísticamente favorable en el grupo que recibió el probiótico en comparación con el grupo sin intervención, particularmente en cuanto a la reducción de la pirosis, el dolor abdominal y los síntomas generales. En consecuencia, la administración del producto demostró ser eficaz en la reducción de síntomas digestivos.

La mezcla de cepas probióticas utilizadas en el presente estudio incluyó *Kluyveromyces marxianus* CECT 13203, la primera levadura no perteneciente al grupo *Saccharomyces* aprobada como probiótico para el consumo humano (7). Esta cepa ha demostrado ser eficaz en la mejora de los síntomas digestivos y posee un potencial terapéutico en diversas condiciones, como enfermedades intestinales, halitosis, intolerancia a la lactosa y efectos secundarios derivados del uso de antibióticos. En pacientes con síndrome del intestino irritable (SII), la administración de una leche fermentada que contenía *Kluyveromyces marxianus* y otras especies probióticas resultó en una mejora significativa de los síntomas (8). En sujetos con halitosis, probablemente causada por un desequilibrio bacteriano, la administración de *Kluyveromyces marxianus* durante dos semanas eliminó la halitosis en el 91% de los pacientes. El mecanismo de acción del probiótico se atribuye a la restauración de la microbiota intestinal, sin un efecto directo a nivel oral (9). En cualquier caso, *Kluyveromyces marxianus* CECT 13203 es una cepa probiótica especialmente interesante porque no solo se ha mostrado su capacidad de mejoría de síntomas digestivos, sino que también se ha evidenciado su potencial inmunomodulador (10).

La otra cepa probiótica del producto experimental es *Lactobacillus rhamnosus* CECT 30579, la cual ya ha

sido evaluada en combinación con otros componentes para el tratamiento de síntomas digestivos, mostrando buenos resultados. Asimismo, otro factor que respalda la selección de ambas cepas probióticas es que han sido previamente utilizadas en pacientes ancianos e inmunocomprometidos, sin causar efectos secundarios significativos y mostrando una excelente tolerancia en los pacientes (6,8,9).

Aunque se trata de un estudio abierto, los resultados son prometedores, ya que varios de los síntomas digestivos evaluados muestran una mejora significativa en el grupo de sujetos que recibió el probiótico en comparación con el grupo control. No obstante, un periodo de intervención más prolongado es probable que beneficie a un mayor número de pacientes.

## 6. CONCLUSIONES

Los resultados del presente estudio indican un efecto beneficioso sobre los síntomas digestivos en la población evaluada. Esta evidencia respalda el uso del preparado probiótico Bioithas Digest® en sujetos sanos con síntomas digestivos esporádicos y abre la posibilidad de explorar su aplicación en otras condiciones clínicas. Así, se sugiere que este tratamiento podría convertirse en una opción eficaz con un uso más amplio en la práctica clínica.

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Gilbert JA, Blaser MJ, Caporaso JG, Jansson JK, Lynch SV, Knight R. Current understanding of the human microbiome. *Nat Med*. 2018 Apr 10;24(4):392–400.
2. Weiss GA, Hennet T. Mechanisms and consequences of intestinal dysbiosis. *Cell Mol Life Sci*. 2017 Aug;74(16):2959–77.
3. Camilleri M. Diagnosis and Treatment of Irritable Bowel Syndrome: A Review. *JAMA*. 2021 Mar 2;325(9):865–77.
4. 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. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014 Aug;11(8):506–14.
5. Koloski NA, Jones M, Hammer J, von Wulffen M, Shah A, Hoelz H, et al. The Validity of a New Structured Assessment of Gastrointestinal Symptoms Scale (SAGIS) for Evaluating Symptoms in the Clinical Setting. *Dig Dis Sci*. 2017 Aug;62(8):1913–22.
6. Navarro-López V, Hernández-Belmonte A, Pérez Soto MI, Ayo-González M, Losa-Rodríguez G, Ros-Sánchez E, et al. Oral intake of *Kluyveromyces marxianus* B0399 plus *Lactobacillus rhamnosus* CECT 30579 to mitigate symptoms in COVID-19 patients: A randomized open label clinical trial. *Med Microecol*. 2022 Dec;14:100061.
7. Quarella S, Lovrovich P, Scalabrin S, Campedelli I, Backovic A, Gatto V, et al. Draft Genome Sequence of the Probiotic Yeast *Kluyveromyces marxianus fragilis* B0399. *Genome Announc*. 2016 Sep 1;4(5).
8. Lisotti A, Enrico R, Mazzella G. Su2037 Effects of a Fermented Milk Containing *Kluyveromyces Marxianus* B0399 and *Bifidobacterium Lactis* BB12 in Patients With Irritable Bowel Syndrome: A New Effective Agent. *Gastroenterology*. 2013;144.
9. Cecchini F, Nobili A, Zanvit A, Miclavez A, Nobili P. Halitosis Treatment Through the Administration of Antibiotic-Resistant Probiotic Lactic Yeast *Kluyveromyces marxianus fragilis* B0399 (K-B0399). *Biomedical Journal of Scientific and Technical Research*. 2018; 12: 8887–90.
10. Maccaferri S, Klinder A, Brigidi P, Cavina P, Costabile A. Potential probiotic *Kluyveromyces marxianus* B0399 modulates the immune response in Caco-2 cells and peripheral blood mononuclear cells and impacts the human gut microbiota in an in vitro colonic model system. *Appl Environ Microbiol*. 2012 Feb;78(4):956–64.