

"Venta cruzada" de complementos alimenticios

Isabel Santos*; Javier Morán**

*Directora de Marketing de Grupo HEFAME. Murcia.

** Director del IIA-Instituto de Innovación Alimentaria de la UCAM-Universidad Católica de Murcia.

La evolución del cliente es algo que afecta a todos los sectores. El consumidor actual está mejor formado, informado y es más exigente. Además, muchos son conscientes del valor que tienen y conocen los trucos del marketing y la publicidad y, por si fuera poco, disponen de avances tecnológicos que les permiten comparar precios, encontrar la mejor oferta y tenerla en su casa en un breve periodo de tiempo. Todo esto ha hecho que, en cualquier ámbito, se esté pasando de una orientación de masas a un enfoque de marketing relacional. El objetivo es que el cliente repita en su compra y para ello es preciso ofrecer el producto o servicio adecuado, a la persona adecuada, en el momento adecuado y al precio adecuado. Surgen así los programas de fidelización que son herramientas del marketing relacional, cuyo principal objetivo es mantener relaciones continuas entre la empresa y sus clientes, de forma que las partes implicadas en la relación obtengan beneficios derivados de la misma. Dentro de los programas de fidelización se encuentra la venta cruzada que, en general, es una técnica consistente en proponer, con motivo de una oferta, productos que puedan ser vistos como complementarios por el consumidor en el momento de comprar uno de ellos (1).

La venta es un proceso de relación interpersonal a través del cual los que vendemos pretendemos que la otra persona piense y actúe como queremos y además, sienta satisfacción por ello. Por tanto, se trata de mover voluntades mediante un proceso de identificación empática entre las partes: vendedor y cliente. Resumiendo, en cualquier venta se busca persuadir al cliente, satisfacer sus necesidades dentro de una política comercial y rentabilizar las acciones comerciales.

Se llama "venta cruzada" (cross selling en inglés) a la venta de productos complementarios a los que consume o pretende consumir un cliente, basándose en sus compras anteriores. Con la venta cruzada se pretende dar cobertura a un mayor abanico de necesidades, persiguiendo aumentar la cifra global de ventas a la vez que se fideliza al comprador (2). La venta cruzada se diseña para aumentar la confianza del cliente en el establecimiento y para disminuir la probabilidad de que dicho cliente cambie a un competidor. Así pues, definimos la venta cruzada como aquel modelo en el que el vendedor ofrece al cliente la posibilidad de adquirir un producto o servicio que se encuentra relacionado con el producto ya adquirido por el cliente. El atractivo de este tipo de venta es obvio. Es más fácil venderle a quien ya conoces que a un desconocido, por tanto, lo que persigue la venta cruzada es maximizar el valor de una relación vendedor-cliente ya existente. La venta cruzada, a diferencia de lo que podría parecer a priori, es una técnica útil para aumentar la satisfacción del cliente y garantizar su fidelización,

siempre que el producto o servicio ofrecido proporcione un valor extra o adicional al cliente. En resumen, una venta cruzada es una técnica de marketing que consiste en satisfacer una necesidad latente del comprador, y que sin embargo nace de la observación de conductas de perfiles de compradores, cuando el cliente ya está adquiriendo un producto inicial. Es, por tanto, una herramienta desconocida para el consumidor pero predecible para el vendedor, que cumple con la fórmula win-win para ambos actores.

En el caso de que el cliente sea receptivo a este tipo de venta, el vendedor debe aplicarla correctamente siguiendo ciertas directrices. En primer lugar, se debe planificar la venta cruzada durante la etapa de preparación de la presentación de ventas y esto implica que el vendedor debe establecer los objetivos que pretende conseguir para lo que puede resultar útil confeccionar una lista de aquellos productos o servicios que puede sugerir y nunca debe dejarse la venta cruzada a la improvisación, de lo contrario, rara vez se pondrá en práctica de manera sutil y eficiente; hay que hacer las sugerencias después de haber satisfecho las necesidades primarias del cliente y en primer lugar, hay que proporcionarle al cliente lo que él sabe que necesita y luego sugerirle lo que nosotros hemos detectado que necesita pero él quizás no tiene claro; se deben hacer las sugerencias en tono reflexivo y positivo y el vendedor debe meditar como realizará la sugerencia al cliente y, finalmente, siempre que sea posible, debemos mostrar el producto sugerido o emplear herramientas de venta útiles para despertar el interés ya que el cliente cree si ve (3).

Para que la venta cruzada pueda aportar valor adicional al cliente o a su familia se requieren varias habilidades como la simplicidad (el cliente debe comprender de forma rápida y sencilla y recordar con facilidad el valor que la venta cruzada de otro artículo o servicio ofertado le brinda); la flexibilidad (los clientes son muy diversos, con intereses variados, con preocupaciones, deseos e ilusiones dispares y deberemos adaptar nuestro sistema de venta cruzada a la complejidad psicológica de los compradores) y la funcionalidad y orientación hacia la acción pues la venta cruzada, si no se cierra, no es venta ni es cruzada (4).

Nunca olvidaremos que la venta cruzada se basa en 5 pilares fundamentales como son conocimiento de los clientes; conocimiento del producto; preguntas inteligentes y escucha activa para captar las "pistas"; asesoramiento al cliente sobre sus necesidades y ofrecimiento de los productos adecuados (y sólo éstos) (5).

En la farmacia española, esta técnica está aún por explotar y en muchos casos mal vista por los propios farmacéuticos, como si la venta cruzada fuera una forma de "forzar" al cliente a comprar más de lo que necesita. Nada más lejos de ello, una venta cruzada jamás debe inducir al cliente a comprar lo que no necesita, ni invadir su privacidad, ya que probablemente se acabará perdiendo al cliente que no se sentirá cómodo (6).

La venta cruzada (cross selling) debe distinguirse del "up selling" que trata de ofrecer un producto o un servicio de más valor que el solicitado. Es proporcionarle al cliente un bien o servicio que nos permita vender más producto sin que el cliente valore el elemento "precio" (7). Esta técnica ayuda al personal de la farmacia a ir un paso más allá en el consejo farmacéutico. Consiste en recomendar al cliente un producto o servicio más avanzado y sofisticado, es decir, la actualización del producto o servicio adaptándose a la nueva realidad

más compleja del cliente. Se estima que la venta cruzada puede aumentar hasta un 25% las ventas en la oficina de farmacia.

Ejemplos de venta cruzada con Probióticos

PREVENCIÓN DE LA DIARREA ASOCIADA A ANTIBIÓTICOS EN ADULTOS

La diarrea se define como una disminución de la consistencia de las heces, que suele acompañarse de un aumento en el número de deposiciones. Es un trastorno muy frecuente que puede ser producido por numerosas causas, entre las cuales se encuentra el uso de antibióticos. Se admite que entre un 5 y un 20% de los pacientes tienen un cuadro diarreico después de haberlos tomado. Los antibióticos pueden dar lugar a una diarrea por dos mecanismos, el primero es su propio efecto tóxico directo en el intestino, y el segundo, una alteración de la flora intestinal, reduciéndose ciertas poblaciones de bacterias intestinales con funciones particulares sobre el metabolismo de los azúcares o permitiendo que puedan multiplicarse bacterias resistentes que producen la diarrea (8).

De entre las diarreas que aparecen porque alguna bacteria dañina se ve facilitada, predominan las causadas por *Clostridium difficile* (9), que genera dos tipos de toxina (A y B) que pueden dañar al intestino grueso. En algunos estudios, se ha comprobado que hay otros gérmenes, como *Staphylococcus aureus* y *Salmonella* que también pueden dañar el intestino en estas circunstancias. Entre los antibióticos que causan con mayor frecuencia la selección de estas bacterias están la clindamicina, la ampicilina, la amoxicilina y las cefalosporinas (independientemente de que se administren por vía oral o intravenosa). Menos frecuentemente se atribuye a otras penicilinas, quinolonas, eritromicina, trimetoprim-sulfametoxazol, cloranfenicol y tetraciclinas (10). La aparición de las diarreas tras la toma de estos fármacos es más frecuente en pacientes de edad avanzada, malnutridos, con otras enfermedades asociadas u operaciones abdominales recientes, e ingresados en instituciones (hospitales, centros geriátricos, residencias, etc.).

Los pacientes presentan un aumento del número de las deposiciones, que suelen ser líquidas, abundantes, numerosas y en casos graves, con sangre. Se acompañan a veces de mal estado general, dolor abdominal y fiebre. En los casos más leves, que son mayoría, la diarrea desaparece sin más. En los más graves puede dar lugar a deshidratación, disminución de la tensión arterial, perforación del intestino o muy raramente megacolon tóxico (dilatación masiva del intestino grueso con fallo del organismo por diseminación de la infección, que obliga a una intervención quirúrgica) (11). Los síntomas pueden aparecer cuando el paciente está tomando los antibióticos, pero en la mayor parte de los casos se manifiestan entre 1 y 10 días después de la suspensión del tratamiento. En algunos casos extremos, la diarrea puede aparecer hasta 45-60 días después de terminar de tomar el fármaco y una sola dosis es a veces suficiente (12).

La sospecha diagnóstica se establece por los síntomas y por el antecedente de toma de antibióticos. Si se hace una colonoscopia (en casos graves), se observa una imagen característica en el recto-sigma, que es el depósito de una sustancia blanco-amarillenta en pequeños acúmulos adheridos a la superficie de la mucosa y denominados pseudomembranas. Esta colitis, llamada pseudomembranosa, constituye del 10 al 20% de los casos de diarrea por

antibióticos. Casi todos estos casos los causa la infección por *Clostridium difficile*, cuyo diagnóstico se confirma al detectar la toxina en las heces del paciente (13).

Los probióticos son microorganismos vivos (bacterias o levaduras de la flora comensal intestinal) que, ingeridos en cantidades adecuadas, resultan beneficiosos para la salud o la fisiología humana. Aunque han sido extensamente estudiados, aún no se conoce en detalle el mecanismo de acción de los probióticos que, además, puede variar de forma sustancial entre los diferentes tipos y también en función de las características del huésped. La competitividad con los patógenos intestinales para la adhesión al epitelio intestinal o para los nutrientes lumenales, la producción y secreción de sustancias antimicrobianas que inhiben o lisan los patógenos (bacteriocinas) y, fundamentalmente, una gran variedad de acciones sobre la respuesta de la inmunidad innata y adquirida intestinales, parecen las acciones principales de estos microorganismos (14).

Los probióticos producen beneficios inmunológicos activando los macrófagos locales y aumentando la producción de inmunoglobulina A secretora, tanto local como sistémica, modulando el perfil de citoquinas e induciendo la disminución de la respuesta a los antígenos de los alimentos. Otros beneficios no inmunológicos que pueden aportar los probióticos son la digestión de los alimentos compitiendo con los patógenos por los nutrientes, alterando el pH del medio para crear un ambiente desfavorable para los patógenos y aumentar la función de barrera intestinal (15).

Los probióticos pueden restaurar el equilibrio natural de las bacterias en el tracto intestinal y por lo tanto ayudar a evitar la aparición de la diarrea asociada a antibióticos como se ha demostrado en numerosos estudios en los que los participantes recibieron probióticos (*Lactobacilli* spp., *Bifidobacterium* spp., *Streptococcus* spp., o *Saccharomyces boulardii* solos o en combinación) que generalmente fueron bien tolerados (16). A pesar de la heterogeneidad en la cepa del probiótico, la dosis y la duración, así como en la calidad de los estudios, las pruebas generales sugieren un efecto protector de los probióticos en cuanto a la prevención de la diarrea asociada a antibióticos (17).

PREVENCIÓN DE LAS COMPLICACIONES DE LA DIARREA INFANTIL

La diarrea aguda se define como una disminución en la consistencia de las deposiciones (líquidas o blandas, es decir, que adoptan la forma del recipiente) y/o un aumento de su número (típicamente tres o más en 24 horas). El cambio en la consistencia de las heces en relación con el patrón habitual en el niño es un indicador más preciso de diarrea, sobre todo en los primeros meses de vida. La diarrea aguda dura habitualmente menos de 7 días y siempre menos de 14 días (18). La incidencia de diarrea en niños menores de 3 años en Europa oscila entre 0,5 y 2 episodios por niño y año y el agente etiológico más frecuente de la diarrea aguda en la edad pediátrica es el rotavirus aunque el Norovirus está emergiendo como la causa más frecuente de diarrea aguda en algunas regiones de Europa con una alta cobertura de vacuna frente a rotavirus. La diarrea aguda por parásitos es excepcional en niños sanos (19).

La base del tratamiento de la diarrea es la rehidratación oral y la realimentación precoz y los probióticos pueden ser beneficiosos como coadyuvantes estimulando el sistema inmunitario,

compitiendo con los microorganismos patógenos por los nutrientes y los sitios de adherencia en las células intestinales, acidificando el contenido intestinal y elaborando sustancias neutralizantes de los patógenos intestinales (20).

Diversos meta-análisis y revisiones sistemáticas concluyen que el uso de probióticos tiene un efecto beneficioso en el tratamiento de la diarrea aguda en la infancia demostrando una reducción en la duración de la diarrea y en la frecuencia de las deposiciones (21). Globalmente, el uso de probióticos reduce la duración de la diarrea en 25 horas, el riesgo de que la diarrea se prolongase más allá de 4 días en un 59% y aproximadamente en uno el número de deposiciones el día 2 después de la intervención (22). Una revisión observó una disminución de la duración de la estancia hospitalaria en el grupo tratado con probióticos comparado con el grupo placebo de algo más de un día por lo que el uso de probióticos en esa situación podría suponer una reducción importante en los costes sanitarios asociados a la diarrea aguda (23).

El efecto de los probióticos depende de la especie y de la cepa utilizada y los efectos de un microorganismo no pueden ser extrapolados a especies o cepas distintas aunque en general, los probióticos tienen un efecto que parece ser dosis-dependiente, siendo más eficaces las dosis más elevadas, también son más útiles cuando se emplean precozmente en el curso de la diarrea y su eficacia también parece ser mayor en las gastroenteritis por virus que en las diarreas bacterianas y en las que afectan a niños en países desarrollados comparados con los países en vías de desarrollo, probablemente en relación con la diferente etiología y el estado nutricional en uno y otro caso (24).

PREVENCIÓN DE LA DIARREA ASOCIADA A ANTIBIÓTICOS EN NIÑOS

Más de 500 especies de bacterias habitan el tracto digestivo humano y su equilibrio es vital para una función gastrointestinal normal pero el tratamiento con antibióticos altera la microflora intestinal, lo que resulta en un abanico de síntomas, especialmente diarrea. La prevalencia de diarrea asociada a antibióticos en la edad pediátrica oscila entre 6% y 29% (25) y la frecuencia es aún mayor en los niños menores de dos años o cuando se usan algunos antibióticos, como amoxicilina-clavulánico, aminopenicilinas, cefalosporinas y clindamicina (26).

Una revisión Cochrane analizó la utilidad de los probióticos para prevenir la diarrea asociada a antibióticos en niños e incluyó 16 estudios con un total de 3.432 niños que comparaban la incidencia de diarrea en niños tratados con distintos probióticos comparados con un grupo control, tratado con placebo o sin tratamiento. Los participantes recibieron distintos probióticos (*Lactobacillus* spp, *Bifidobacterium* spp, *Streptococcus* spp o *S. boulardii*) solos o en combinación y con dosis variables. La incidencia de diarrea asociada a antibióticos fue de 9% en el grupo tratado con probióticos comparada con 18% en el grupo control (27).

La Academia Americana de Pediatría considera que hay datos para aconsejar el uso de probióticos para la prevención de la diarrea asociada a antibióticos (28) y se aconseja que el tratamiento se comience de forma precoz, al inicio del tratamiento antibiótico pues no existen datos que sugieran que los probióticos sean eficaces en el tratamiento de la diarrea una vez establecida (29).

La diarrea asociada a *C. difficile* es la más grave entre todas las diarreas asociadas a antibióticos. Una revisión Cochrane analizó 23 ensayos clínicos, incluyendo 4.213 participantes, que estudiaban el efecto beneficioso de los probióticos en la prevención de la diarrea asociada a *C. difficile* (30) concluyendo que el uso de probióticos reduce en un 64% el riesgo de diarrea, aunque no en la incidencia de infección por *C. difficile*.

USO DE PROBIOTICOS EN POLIMEDICADOS

Como se sabe desde hace unos años, la microbiota intestinal afecta a numerosas funciones biológicas en todo el organismo y su caracterización se ha convertido en un área importante de investigación en biomedicina. Estudios recientes han sugerido que las bacterias del intestino juegan un papel fundamental en enfermedades tales como obesidad, diabetes y enfermedad cardiovascular. Los datos se acumulan tanto en modelos animales como en seres humanos que sugieren que la obesidad y la diabetes tipo 2 están asociadas con una profunda "disbiosis" (31).

Los primeros estudios de asociación del metagenoma humano demostraron correlaciones altamente significativas de bacterias intestinales específicas, ciertos genes bacterianos y sus respectivas vías metabólicas con la diabetes tipo 2. Es importante destacar que especialmente las concentraciones de bacterias productoras de butirato como *Roseburia intestinalis* y *Faecalibacterium prausnitzii* fueron menores en los sujetos con diabetes tipo 2, lo que apoya la evidencia cada vez mayor, que el butirato y otros ácidos grasos de cadena corta son capaces de ejercer efectos profundos inmuno-metabólicos. También se ha observado como la endotoxemia, derivada del intestino en pacientes con síndrome metabólico y diabetes tipo 2 podría desempeñar un papel clave en la inflamación metabólica, lo que supone un indicio más hacia una asociación entre microbiota y diabetes tipo 2 (32).

Miembros específicos de la microbiota tales como *Akkermansia muciniphila* pueden estar disminuidos en la diabetes y cuando se administra a animales ejercen efectos antidiabéticos. Por lo tanto, el hallazgo de una determinada microflora se hace cada vez más evidente en la diabetes tipo 2 y una mejor comprensión del papel de la microbiota en la diabetes podría proporcionar nuevos aspectos en cuanto a su relevancia fisiopatológica y allanar el camino para los nuevos principios terapéuticos (33).

Curiosamente, ciertos fármacos antidiabéticos orales tales como Metformina también interfieren con la microbiota intestinal. La Metformina, un derivado de biguanida, tiene efectos pleiotrópicos más allá de la reducción de la glucosa, incluida la mejora de los perfiles de lípidos y la reducción de las complicaciones microvasculares y macrovasculares asociadas con la diabetes mellitus tipo 2, efectos que se han atribuido a la activación de AMPK en el hígado y el músculo esquelético prevaleciendo la hipótesis de que la farmacología de la Metformina incluye la alteración de la recirculación de ácidos biliares y la microbiota intestinal que resulta en una mayor secreción de la hormona enteroendocrina. El incremento del phylum Firmicutes en la microflora se correlacionó positivamente con los cambios en el ácido cólico y conjugados, mientras que la abundancia de Bacteroidetes se correlacionó negativamente. Lo mismo ocurrió con los niveles de PYY en suero. Varios estudios sugieren que la Metformina tiene efectos complejos debido a las interferencias farmacológicas en el intestino lo que puede

proporcionar ideas sobre nuevos enfoques terapéuticos para el tratamiento de la diabetes tipo 2 y enfermedades metabólicas asociadas (34).

En los últimos 20 años, múltiples ensayos clínicos demostraron que las Estatinas reducen los eventos cardiovasculares, tanto en prevención primaria como secundaria y el beneficio en términos aditivos generado por el descenso en los niveles del colesterol transportado por las lipoproteínas de baja densidad (Colesterol-LDL) es mayor cuanto mayor es el riesgo absoluto del paciente y se relaciona más con el grado de descenso del Colesterol-LDL que con el valor absoluto inicial. La terapia con Estatinas reduce aproximadamente un quinto la incidencia de eventos coronarios mayores, de revascularización coronaria y de accidente cerebrovascular por cada 1 mmol/L (39 mg/dl) de descenso de Colesterol-LDL (35).

Las Estatinas son los fármacos más eficaces y los más utilizados para el tratamiento de las dislipidemias y la reducción del riesgo cardiovascular es mayor cuanto más bajo es el Colesterol-LDL alcanzado. Dicha lipoproteína constituye el objetivo lipídico primario recomendado por las principales guías de práctica clínica. El porcentaje de reducción del Colesterol-LDL promedio en respuesta a las Estatinas varía según el fármaco y la dosis utilizada. Sin embargo, asumiendo que la adherencia al tratamiento y a los cambios en el estilo de vida son adecuados, existe una considerable variación individual en la respuesta esperada para cada dosis y tipo de Estatinas, afectada por cuestiones genéticas (polimorfismos genéticos) y ambientales (características de la dieta, interacciones farmacológicas, nivel de respuesta inmune, flora intestinal, etc.) (36).

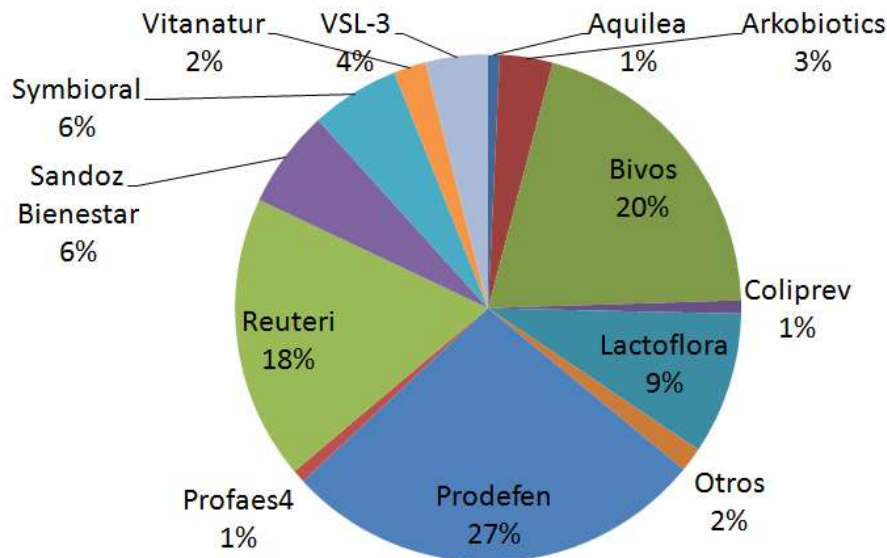
Aunque las Estatinas son ampliamente los fármacos prescritos, sigue existiendo una considerable variabilidad en la respuesta terapéutica. La genética puede explicar sólo una parte de esta variabilidad mientras que la metabolómica es un enfoque bioquímico global que proporciona potentes herramientas para la cartografía de las vías implicadas en la enfermedad y en la respuesta al tratamiento capturando interacciones netas entre genoma, microbioma y el medio ambiente (37).

Varios estudios identificaron tres ácidos biliares secundarios derivados de bacterias que contribuyen a la predicción de la magnitud de la reducción de Colesterol-LDL por Estatinas en buenos respondedores. Los ácidos biliares y las Estatinas comparten transportadores en el hígado y el intestino y se observó que el aumento de la concentración plasmática de Simvastatina se correlaciona positivamente con los niveles más altos de varios ácidos biliares secundarios. El análisis genético de estos sujetos identificaron asociaciones entre los niveles de siete ácidos biliares y un polimorfismo de nucleótido único (SNP), rs4149056, en el gen que codifica el transportador de aniones orgánicos SLCO1B1. Estos hallazgos, junto con los resultados publicados recientemente sobre que el microbioma intestinal juega un papel importante en la enfermedad cardiovascular, indican que las interacciones entre genoma, microbioma intestinal y las influencias ambientales deben ser considerados en el estudio y tratamiento de la enfermedad cardiovascular y los perfiles metabólicos podrían proporcionar información valiosa acerca de los resultados del tratamiento y podrían contribuir a un enfoque más personalizado de la terapia (38).

Mercado de probióticos en España

El mercado total de probióticos en farmacia en 2015 (39) fue de 1,2 millones de unidades y 17 millones de Euros. De ellos, tan solo un 12,83% de las unidades (152.899) y un 12,73% en valores (2,16 millones) se venden en venta cruzada.

En la figura siguiente se reflejan los porcentajes de ventas, en unidades, de las principales marcas.



Referencias

- (1) Martínez-Ruiz, MP, Jimenez-Zarco, AI and Izquierdo-Yuste, A. The effect of the current economic situation on maximum level of customer satisfaction and retail patronage behavior. *Total Quality Management and Business Excellence*; 2012; 23 (11-12), 1207-1225.
- (2) Bruce S. Kossar, Michel Wedel. Identifying Innovators for the Cross-Selling of New Products. *Management Science*; 2004; 50(8): 1120-1133.
- (3) Wedel AM, de Rosa F, Mazzon JA. Cross-Selling through Database Marketing: A Mixed Data Factor Analyzer for Data Augmentation and Prediction. *International Journal of Marketing Research*; 2003; 20(1): 45-65.
- (4) Smith, Brad. The Future of Cross-Selling. *Canadian Underwriter*; 2006; 73 (9) (Sept): 32-33.
- (5) Aaron K, Hayes A, Neslin SA. Next-Product-to-Buy Models for CrossSelling Applications. *Journal of Interactive Marketing*; 2002; 16(3): 59-75.
- (6) Anne Miller. 365 trucos para vender más. Gestión. Madrid, 2000.
- (7) Frasquet JG, González MA. La venta cruzada. *Farmacia Profesional*; 2006; 20(5): 32-35.
- (8) Bartlett JG. Clinical practice. Antibiotic-associated diarrhea. *N Engl J Med*. 2002;346:334-9.
- (9) Bartlett JG, Gerding DN. Clinical recognition and diagnosis of Clostridium difficile infection. *Clin Infect Dis*. 2008 Jan 15;46 Suppl 1:S12-8.

- (10) McFarland LV. Antibiotic-associated diarrhea: epidemiology, trends and treatment. *Future Microbiol.* 2008;3:563–78.
- (11) Wistrom J, Norrby SR, Myhre EB, Eriksson S, Granstrom G, Lagergren L, Englund G, Nord CE, Svenungsson B. Frequency of antibiotic-associated diarrhoea in 2462 antibiotic-treated hospitalized patients: a prospective study. *J Antimicrob Chemother.* 2001;47:43–50.
- (12) Hogenauer, C, Hammer, GJ, Krejs, EC. Mechanisms and management of antibiotic-associated diarrhea. *Clin. Infect. Dis.* 1998; 27:702-710.
- (13) Naaber P, Stsepetova J, Smidt I, Rätsep M, Kõljalg S, Lõivukene K, Jaanimäe L, Lõhr IH, Natås OB, Truusalu K, Sepp E. Quantification of *Clostridium difficile* in antibiotic-associated-diarrhea patients. *J Clin Microbiol.* 2011 Oct;49(10):3656-8.
- (14) Rowland I, Capurso L, Collins K, Cummings J, Delzenne N, Goulet O, Guarner F, Marteau P, Meier R. Current level of consensus on probiotic science--report of an expert meeting--London, 23 November 2009. *Gut Microbes.* 2010 Nov-Dec;1(6):436-9.
- (15) Cremonini F, Di Caro S, Nista EC, Bartolozzi F, Capelli G, Gasbarrini G, Gasbarrini A. Meta-analysis: the effect of probiotic administration on antibiotic-associated diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther.* 2002 Aug;16(8):1461-7.
- (16) Pattani R, Palda VA, Hwang SW, Shah PS. Probiotics for the prevention of antibiotic-associated diarrhea and *Clostridium difficile* infection among hospitalized patients: systematic review and meta-analysis. *Open Med.* 2013 May 28;7(2):e56-67.
- (17) Hood K, Nuttall J, Gillespie D, Shepherd V, Wood F, Duncan D, Stanton H, Espinasse A, Wootton M, Acharjya A, Allen S, Bayer A, Carter B, Cohen D, Francis N, Howe R, Mantzourani E, Thomas-Jones E, Toghill A, Butler CC. Probiotics for Antibiotic-Associated Diarrhoea (PAAD): a prospective observational study of antibiotic-associated diarrhoea (including *Clostridium difficile*-associated diarrhoea) in care homes. *Health Technol Assess.* 2014 Oct;18(63):1-84.
- (18) Guarino A, Ashkenazi S, Gendrel D, Lo Vecchio A, Shamir R, Szajewska H. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/European Society for Pediatric Infectious Diseases Evidence-Based Guidelines for the Management of Acute Gastroenteritis in Children in Europe: Update 2014. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014; 59: 132–152.
- (19) Hemming M, Rasanen S, Huhti L, Paloniemi M, Salminen M, Vesikari T. Major reduction of rotavirus, but not norovirus, gastroenteritis in children seen in hospital after the introduction of RotaTeq vaccine into the National Immunization Programme in Finland. *Eur J Pediatr* 2013; 172: 739–746.
- (20) Costa i Pagés J, Polanco Allué I, Rodrigo Gonzalo de Liria C. Guía de práctica clínica. Gastroenteritis aguda en el niño, Guía multidisciplinar SEGNHP-SEIP 2010.
- (21) Allen SJ, Martinez EG, Gregorio GV, Dans LF. Probiotics for treating acute infectious diarrhea. *Cochrane Database System Rev.* 2010; (11): CD003048.

- (22) Salari P, Nikfar S, Abdollahi M. A meta-analysis and systematic review on the effect of probiotics in acute diarrhea. *Inflamm Allergy Drug Targets* 2012; 11: 3-14.
- (23) Freedman SB, Ali S, Oleszczuk M, Gouin S, Hartling L. Treatment of acute gastroenteritis in children: an overview of systematic reviews of interventions commonly used in developed countries. *Evid Based Child Health* 2013; 8: 1123-1137.
- (24) Thomas DW, Greer FR. Probiotics and prebiotics in pediatrics. *Pediatrics* 2010; 126: 1217-1231.
- (25) Alam S, Mushtaq M. Antibiotic associated diarrhea in children. *Indian Pediatr* 2009; 46: 491-496.
- (26) Turck D, Bernet JP, Marx J, Kempf H, Giard P, Walbaum O, et al. Incidence and risk factors of oral antibiotic-associated diarrhea in an outpatient pediatric population. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003; 37: 22-26.
- (27) Johnstone BC, Goldenberg JZ, Vandvik PO, Sun X, Guyatt GH. Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea. *Cochrane Database System Rev* 2011; (11): CD004827.
- (28) American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases. Clostridium difficile infection in infants and children. *Pediatrics* 2013; 131: 196-200.
- (29) Szajewska H, Ruszczynski M, Radzikowski A. Probiotics in the prevention of antibiotic-associated diarrhea in children: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Pediatr* 2006; 149: 367-372.
- (30) American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases. Clostridium difficile infection in infants and children. *Pediatrics* 2013; 131: 196-200.
- (31) Butel MJ. Probiotics, gut microbiota and health. *Med Mal Infect.* 2014 Jan;44(1):1-8.
- (32) Jeffery IB, O'Toole PW. Diet-microbiota interactions and their implications for healthy living. *Nutrients.* 2013 Jan 17;5(1):234-52.
- (33) Yassour M, Lim MY, Yun HS, Tickle TL, Sung J, Song YM, Lee K, Franzosa EA, Morgan XC, Gevers D, Lander ES, Xavier RJ, Birren BW, Ko G, Huttenhower C. Sub-clinical detection of gut microbial biomarkers of obesity and type 2 diabetes. *Genome Med.* 2016 Feb 17;8(1):17.
- (34) Napolitano A, Miller S, Nicholls AW, Baker D, Van Horn S, Thomas E, Rajpal D, Spivak A, Brown JR, Nunez DJ. Novel gut-based pharmacology of metformin in patients with type 2 diabetes mellitus. *PLoS One.* 2014 Jul 2;9(7):e100778.
- (35) Taylor F, Huffman MD, Macedo AF, Moore TH, Burke M, Davey Smith G, et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013 Jan 31;1:CD004816.

(36) Law MR, Wald NJ, Rudnicka AR. Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: systematic review and metaanalysis. *BMJ* 2003;326:14237.

(37) Mangravite LM, Wilke RA, Zhang J, Krauss RM. Pharmacogenomics of statin response. *Curr Opin Mol Ther* 2008;10:55561.

(38) Kaddurah-Daouk R, Baillie RA, Zhu H, Zeng ZB, Wiest MM, Nguyen UT, Wojnoonski K, Watkins SM, Trupp M, Krauss RM. Enteric microbiome metabolites correlate with response to simvastatin treatment. *PLoS One*. 2011;6(10):e25482.

(39) <http://www.imshealth.com/>