



Microbiot[®]

F A M I L I A

Pediátrico / Tabletas Masticables / Cápsulas

MONOGRAFÍA



columbia

Vanguardia en el desarrollo de probióticos para la salud de la microbiota.

Monografía

Familia MICROBIOT®

- 1.- Introducción
- 2.- Un vistazo a la historia
- 3.- El microbioma y la microbiota
- 4.- Probióticos
- 5.- Géneros, especies y cepas utilizados como probióticos
- 6.- Probióticos verdaderos
- 7.- Mecanismo de acción de los probióticos
- 8.- Eficacia de BB-12®
 - 8.1 Supervivencia en el Tracto Gastrointestinal
 - 8.2 Función Gastrointestinal
 - 8.2.1 Diarrea en Bebés y Niños
 - 8.2.2 Diarrea Asociada a Antibióticos
 - 8.3 Evidencia científica de la eficacia de los probióticos en el manejo del cólico e irritabilidad de lactantes
 - 8.4 Función Inmune
 - 8.4.1 Infecciones Respiratorias
- 9.- Eficacia de LGG®
 - 9.1 Salud Gastrointestinal
 - 9.1.1 Bebés y Niños
 - 9.1.2 Adultos viajeros
 - 9.1.3 Diarrea asociada a antibióticos
 - 9.1.4 *Helicobacter pylori*
 - 9.1.5 Malestar Gastrointestinal
- 10.- Conclusión
- 11.- Familia Microbiot®
- 12.- Referencias

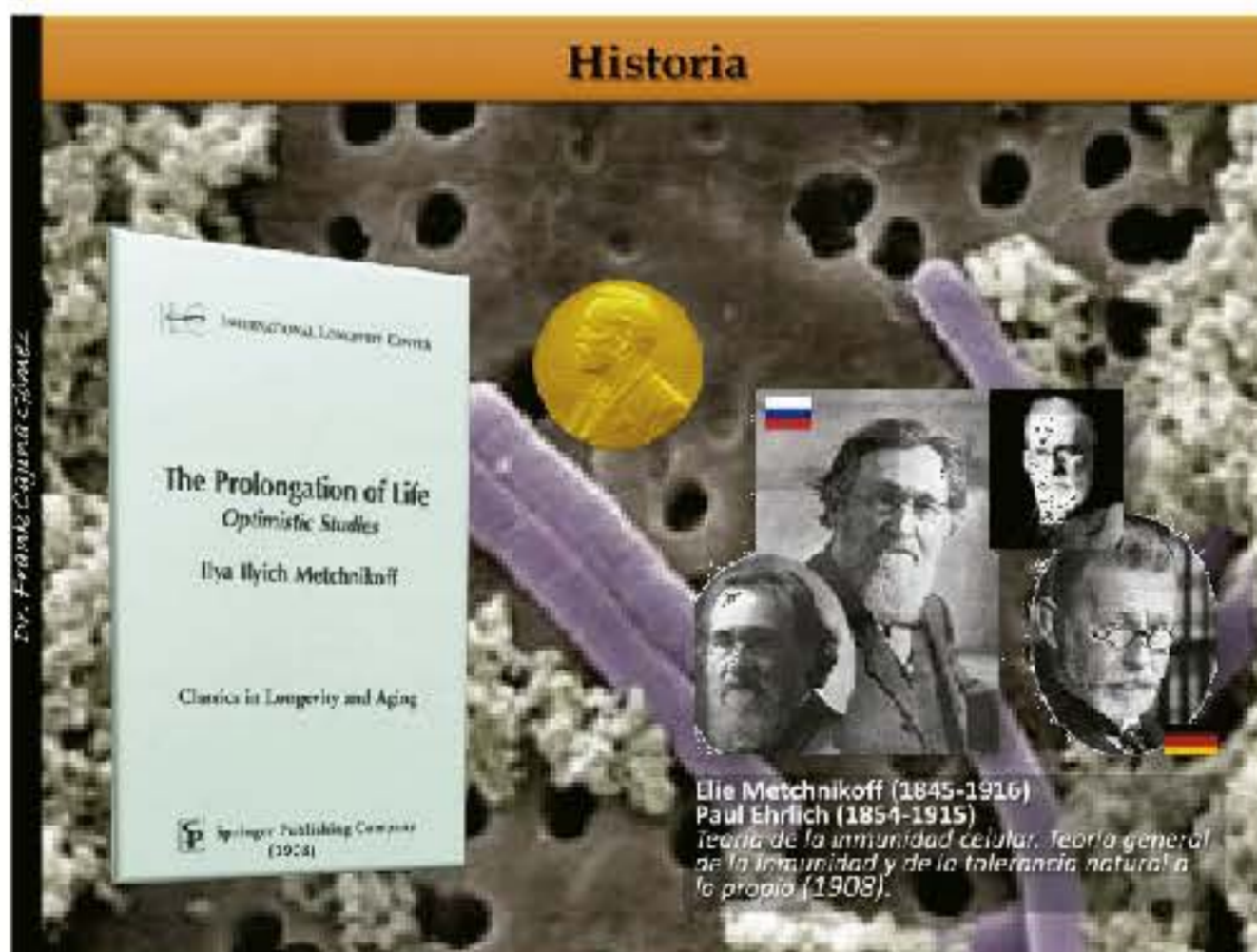


1.- Introducción

Los probióticos, considerados como microorganismos vivos que administrados en cantidades adecuadas confieren un beneficio a la salud del huésped, son usados con frecuencia en la práctica clínica. Existen evidencias consistentes de que el uso de probióticos puede prevenir o ser útil en el tratamiento de diversas enfermedades, particularmente en trastornos gastrointestinales, tanto en adultos como en niños. La mayoría de los gastroenterólogos en México y a nivel mundial recomienda el uso de probióticos. Sin embargo, en la práctica clínica el médico se enfrenta a una amplia variedad de productos comerciales con diferentes presentaciones (cápsulas, tabletas, sobres, ampollitas, alimentos, suplementos, fórmulas lácteas, entre otras), con dosis y composiciones microbianas variables que hacen difícil la elección de un probiótico. Aunque se han publicado diversas guías sobre el uso de probióticos, estas son poco conocidas por el especialista en México ¹.

2.- Un vistazo a la historia

Hace más de un siglo, Elie Metchnikoff, postuló que las bacterias ácido-lácticas (BAL) eran beneficiosas para la salud, y capaces de promover la longevidad. Metchnikoff sugirió que la "autointoxicación intestinal" y el envejecimiento resultante podrían suprimirse modificando la microbiota intestinal y reemplazando los microbios proteolíticos — que producen sustancias tóxicas como fenoles, indoles, y amoníaco derivados de la digestión proteica — por microbios útiles. Diseñó una dieta con leche fermentada con una bacteria a la que bautizó "Bacilo búlgaro." Este concepto siguió evolucionando. Frecuentemente, los trastornos del tracto intestinal eran tratados con bacteria no patogénicas viables para modificar o sustituir la microbiota intestinal. En 1917, antes de que Alexander Fleming descubriera la penicilina, el científico alemán Alfred Nissle aisló una cepa no patogénica de *Escherichia coli* a partir de las heces de un soldado de la Primera Guerra Mundial que no presentó enterocolitis durante un brote severo de shigelosis. Esa cepa resultó ser *Escherichia coli* cepa Nissle 1917, y constituye uno de los pocos ejemplos de un probiótico que no es BAL ².



Estos fueron los primeros predecesores en un campo científico que ha florecido. Hoy, una búsqueda de ensayos clínicos en humanos en PubMed muestra que se han publicado más de 1500 ensayos sobre probióticos y cerca de 350 sobre prebióticos. Si bien estos estudios son heterogéneos en relación con la o las cepas, los prebióticos analizados, y las poblaciones incluidas, la evidencia acumulada respalda la opinión que los beneficios son mensurables en muchos parámetros ².

3.- El microbioma y la microbiota

El cuerpo humano consta de más de 10 billones de células codificadas por 23,000 genes humanos. Sin embargo, somos superados en número por el microbioma, las bacterias que viven dentro y fuera de nosotros. El microbioma se compone de más de 500 especies distintas y cuenta con cerca de 100 billones de células codificadas por más de 3 millones de genes no humanos diferentes. No es de sorprender que el microbioma juegue un papel muy importante en la salud humana a través de la interacción íntima con nuestro cuerpo ³. Las bacterias que viven en el intestino (microbiota gastrointestinal) constituyen la mayor parte del microbioma humano ³.

La investigación científica sobre la microbiota gastrointestinal, los probióticos (bacterias benéficas) y los prebióticos (alimentos que promueven el desarrollo y crecimiento de los probióticos), ha aumentado significativamente en el nuevo milenio. Su interacción ha ganado mucha importancia puesto que se ha demostrado que éstos desempeñan un papel primordial en diversas áreas de la salud, sobre todo en la gastrointestinal y en el sistema inmune, áreas en las que se ha llevado a cabo la mayor investigación científica ³.



4.- Probióticos

Definición

La definición original de probióticos surgió de una consulta a expertos internacionales convocados por la Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura (FAO por sus siglas en inglés) y la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 2001. Desde entonces ha sido la definición más utilizada a nivel mundial. Recientemente la Asociación Científica Internacional para Prebióticos y Probióticos (ISAPP por sus siglas en inglés) publicó un documento de consenso para el uso apropiado del término probiótico en el cual se mantiene la definición propuesta de la FAO/OMS con mínimos cambios gramaticales y esta es la que decidió adoptar el grupo mexicano de consenso sobre probióticos. Esta definición, microorganismos vivos que administrados en cantidades adecuadas producen un beneficio en la salud, enfatiza 3 características de los probióticos: la viabilidad de los microorganismos, el número o cantidad de éstos y los efectos beneficiosos demostrados en la salud del hospedero ¹.

5.- Géneros, especies y cepas utilizadas como probióticos

Existe un acuerdo en que los probióticos deben denominarse de acuerdo con el Código Internacional de Nomenclatura y la clasificación de los organismos procariontes. La identificación de un probiótico debe incluir ¹.

- **Género:** se refiere a un grupo de especies de microorganismos con cualidades similares como características físicas, productos o requerimientos metabólicos.
- **Especie:** es un grupo de cepas que comparten numerosas propiedades estables.
- **Cepa:** es una población de microorganismos que descienden de una única célula o de un aislamiento en cultivo puro.

La importancia de conocer la nomenclatura de una cepa probiótica radica en que los beneficios para la salud de los probióticos son específicos para cada especie ¹.

Los productos farmacéuticos, alimentos, suplementos, fórmulas infantiles o consorcios bacterianos que definen el contenido microbiano de cepas específicas pueden ser considerados como probióticos. Los alimentos fermentados que no definen el contenido microbiano y el consorcio bacteriano del trasplante de microbiota fecal no son considerados como probióticos.

La ISAPP (Asociación Científica Internacional para Probióticos y Prebióticos) en el consenso publicado sobre el uso del término probiótico hace las siguientes consideraciones ¹:

Establece que si un alimento cuenta con un nivel de 1×10^9 unidades formadoras de colonias (UFC) por porción de bacterias reconocidas como probióticos, se puede considerar como que «contiene probióticos». En cambio, establece que alimentos y suplementos alimenticios que contienen microbios potencialmente benéficos, que no cubren este requisito, deben considerarse como alimentos que «contienen cultivos de bacterias vivas y activas», pero no deben llamarse probióticos ¹.

6.- Probióticos verdaderos

Los probióticos se derivan del griego y significa "a favor de la vida" en oposición a los antibióticos, que significan "contra la vida". Los probióticos se definen como "microorganismos vivos, que, al ser administrados en cantidades adecuadas, confieren un beneficio para la salud del huésped". A partir de esta definición, es evidente que un verdadero probiótico deba cumplir con ciertos requisitos ³.

- ✓ En primer lugar, los probióticos deben ser microorganismos y deben estar vivos al momento de ser ingeridos. Actualmente, la mayoría de los probióticos son bacterias pertenecientes a los géneros *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* ³.
- ✓ En segundo lugar, necesitan ser ingeridos en una dosis lo suficientemente alta como para causar un efecto. La dosificación recomendada para ser eficaz deberá estar basada y estrechamente relacionada con documentación clínica ³.

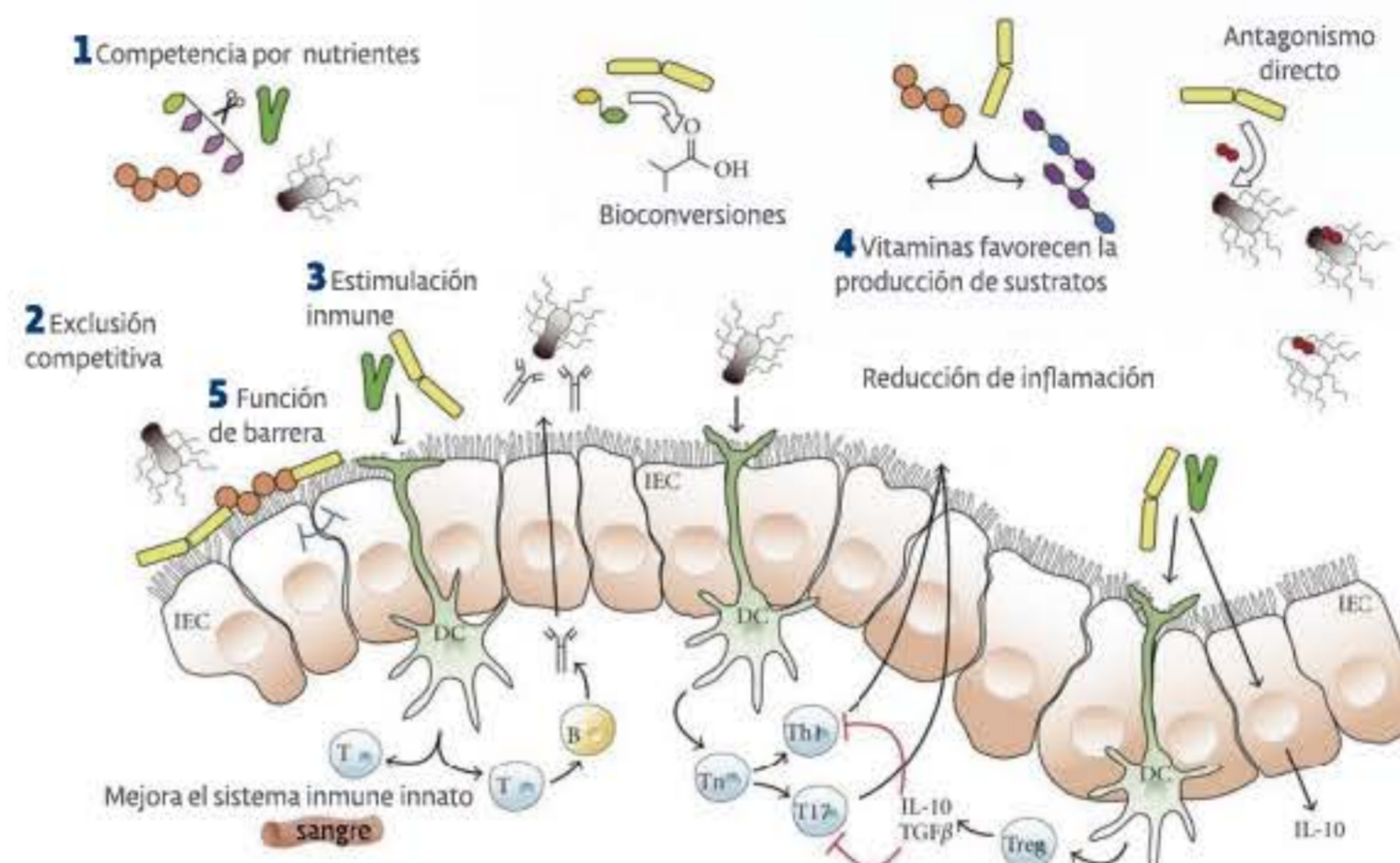


- ✓ En tercer lugar, para poder considerarse un probiótico, los microorganismos vivos ingeridos deberán tener un efecto benéfico para el huésped. Es importante señalar que el efecto benéfico de los diversos probióticos es específico para cada cepa y no puede considerarse general para las diferentes especies de probióticos ³.

7.- Mecanismo de acción de los probióticos

A continuación se muestran los mecanismos potenciales o conocidos por los cuales las bacterias probióticas pueden afectar a la microbiota. Estos mecanismos incluyen:

(1) competencia por ingredientes dietéticos como sustratos de crecimiento, (2) bioconversión de, por ejemplo, azúcares en productos de fermentación con propiedades inhibitorias, (3) producción de sustratos de crecimiento, por ejemplo, vitaminas, para otras bacterias, (4) bacterianas transgénicas, (5) exclusión competitiva para sitios de unión, (6) mejora de la función barrera, (7) reducción de la inflamación, alterando las propiedades intestinales para la colonización y persistencia dentro y (8) estimulación de la respuesta inmune innata ⁴.



Probiotic Bacteria Influence the Composition and Function of the Intestinal Microbiota PMID: [19277099](#)

8. Eficacia probada de BB-12[®]

La BB-12[®] es la bifidobacteria probiótica más documentada del mundo. Se describe en más de 300 publicaciones científicas, de las cuales más de 130 provienen de estudios clínicos en humanos. La BB-12[®] ha sido probada en estudios clínicos por más de 25 años (desde 1987 por Black, et al), incluyendo pacientes desde bebés prematuros hasta ancianos, administrándose en dosis de hasta 100.000 millones de Unidades Formadoras de Colonias (UFC) por día ³.

Para que un probiótico pueda denominarse como tal, es un requisito que su efecto benéfico en el huésped se haya documentado previamente en estudios clínicos. La BB-12[®] ha demostrado su efecto benéfico tanto en la salud gastrointestinal como en el sistema inmune en numerosos estudios clínicos ³.

8.1 Supervivencia en el Tracto Gastrointestinal

Algunos mecanismos probióticos presuponen la viabilidad y la actividad fisiológica del probiótico en un área específica del cuerpo. Dado que esta área puede no estar bien definida, y debido a las dificultades para medir la viabilidad *in situ*, a menudo se utiliza la recuperación fecal para confirmar la viabilidad de los probióticos en el tracto gastrointestinal ⁵.

Un estudio cruzado controlado con placebo evaluó el efecto de un simbiótico que contenía BB-12[®] e inulina, en la recuperación de la BB-12[®]. Se recogieron muestras fecales de 46 voluntarios y se monitorearon la recuperación de la BB-12[®] y los cambios en la microbiota utilizando la Reacción en Cadena de la Polimerasa (RCP) en tiempo real. La BB-12[®] se recuperó en todas las muestras fecales y pudo detectarse en las heces hasta dos semanas después de haber sido ingerida. Un procedimiento de RCP vivo/muerto indicó que más del 90% de la BB-12[®] detectada en las muestras fecales estaba viva ⁵.

En un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, paralelo de respuesta a la dosis, 71 adultos jóvenes sanos fueron asignados a cinco grupos. Los pacientes recibieron un placebo o una mezcla de dos probióticos en cuatro concentraciones desde 108 hasta 1011 UFC/día durante tres semanas. La recuperación fecal de la BB-12[®] aumentó significativamente con el aumento de la dosis. En el grupo de dosis alta, la BB-12[®] se recuperó en 13 de los 15 voluntarios ⁶.

En otro estudio que incluyó a 14 voluntarios, se probó la supervivencia intestinal y la persistencia de la BB-12[®], consumidos en leche fermentada. La recuperación fecal se detectó mediante análisis de huellas dactilares de ADN



Polimórfico Amplificado Aleatoriamente (APAA) de aislados de medios selectivos de lactobacilos. BB-12[®] sobrevivió bien a través del tracto gastrointestinal y se detectaron en el 79% y el 100% de los pacientes del estudio después de su ingesta⁷.

En conclusión, estos datos muestran que la BB-12[®] no solo sobrevive muy bien durante su paso a través del tracto gastrointestinal, sino que también va colonizando al colon a lo largo del trayecto. Los datos sugieren un índice de recuperación de la BB-12[®] relacionado con la dosis ingerida⁷.

8.2 Función Gastrointestinal

Movimientos intestinales regulares, un tiempo de tránsito natural y una consistencia normal de las heces forman parte de una actividad intestinal saludable. Sin embargo, los rangos de las características de un movimiento intestinal normal son muy amplios y varían de persona a persona. El rango normal para las deposiciones es de 5 a 14 veces por semana, con límites externos de 3 a 21 veces por semana. Una frecuencia más alta o más baja se considera diarrea o estreñimiento, respectivamente. El tiempo de tránsito de la comida a través del tracto gastrointestinal es normalmente de medio día a tres días. El estreñimiento o barriga perezosa es un desafío ampliamente experimentado, especialmente en la población de edad avanzada. Los probióticos pueden ayudar a la función intestinal al aumentar el movimiento intestinal, mejorar el tiempo de tránsito, o al ablandar las heces³.

En un estudio doble ciego aleatorizado controlado con placebo, se midió el efecto de una bebida de avena fermentada con BB-12[®] solamente (1×10^9 UFC/día), o con dos cepas de *B. longum*, o con un placebo, sobre el movimiento intestinal de 209 residentes de hogares de ancianos. Los residentes recibieron el tratamiento de uno a siete meses, dependiendo de la duración de su estadía en el hogar de ancianos.

El grupo que recibió la BB-12[®] tuvo significativamente más días con evacuaciones intestinales normales en relación con el número total de días con deposiciones (26.9% BB-12[®] y 20% placebo). El número de adultos mayores que experimentaron evacuaciones intestinales normales en más del 30% de los días se incrementó en un 114% en el grupo con BB-12[®] (Figura 1)⁸.

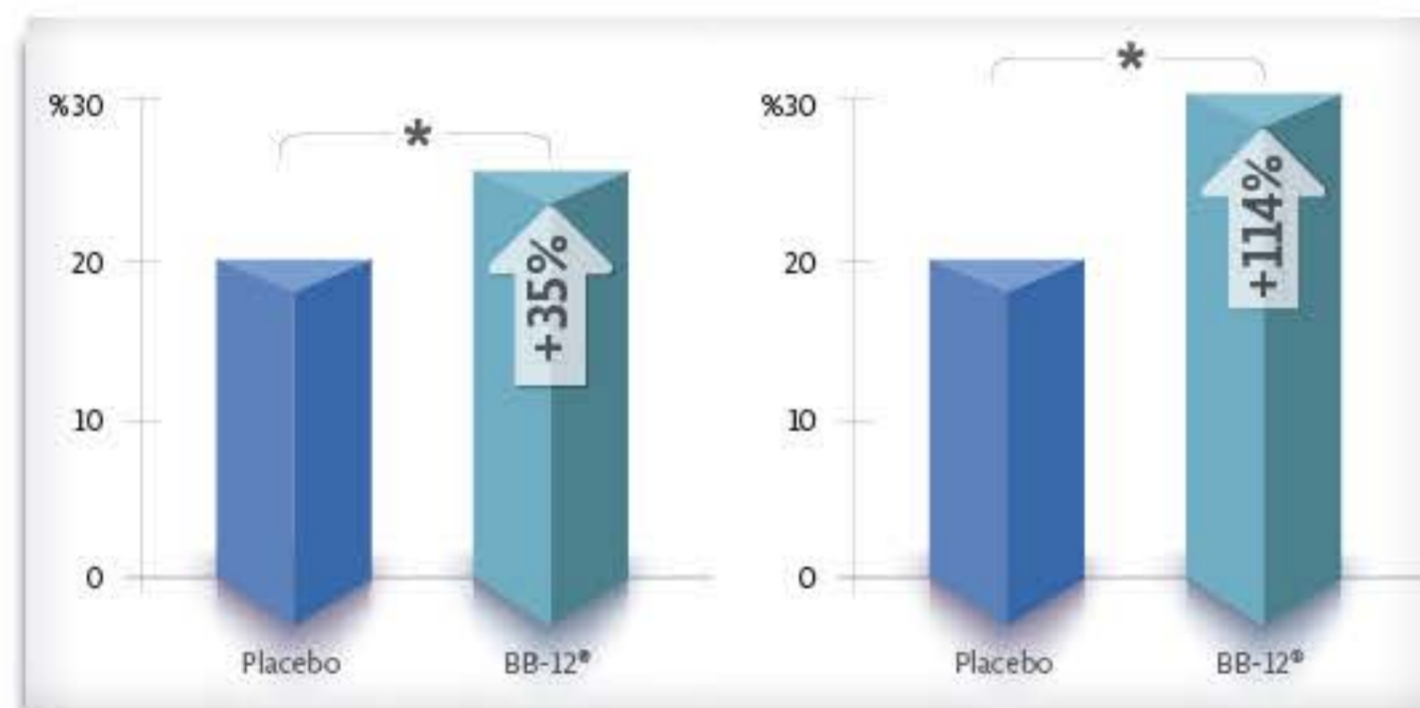


Figura 1. En un estudio aleatorizado doble ciego controlado con placebo, se demostró que la BB-12[®] mejoró el movimiento intestinal en un 35%. El número de participantes que experimentaron evacuaciones intestinales normales en más del 30% de los días se incrementó en un 114% en el grupo con BB-12[®]⁸.

Estudio efectuado en Francia evaluó la eficacia de *Bifidobacterium animalis ssp lactis* BB-12[®] en la prevención de diarrea aguda en 90 lactantes menores de 8 meses de edad que concurrían a guarderías o permanecían en colocación familiar por al menos 4 meses. De ellos 46 lactantes recibieron la fórmula con el probiótico y los otros 44 sirvieron de control. Ambos grupos fueron comparables al ingreso en cuanto a sus características antropométricas. De los lactantes que recibieron el probiótico, 28.3 % experimentaron episodios de diarrea en comparación con 38.7 % en el grupo control. El número de días con diarrea por episodio fue 1.2 ± 2.5 en el grupo que recibió el probiótico, con una probabilidad diaria de desarrollar un episodio de 0.84 en comparación con 2.3 ± 4.5 días de duración de la diarrea y una probabilidad diaria de un episodio de 1.6 en el grupo control ($p < 0.0002$ y 0.0014 , respectivamente). El consumo de la fórmula con BB-12[®] disminuyó el riesgo de diarrea por un factor de 1.9 (rango 1.33 – 2.60). Según los autores, estos resultados apoyan la hipótesis de que *Bifidobacterium animalis ssp lactis* BB-12[®] agregado a una leche acidificada otorga protección frente a la diarrea aguda⁹.

El efecto de *Bifidobacterium lactis* BB-12[®] fue comparado con *Saccharomyces boulardii* en niños de 5 meses a 5 años afectados por episodios de diarrea líquida y deshidratación leve. **Los lactantes que recibieron *Bifidobacterium lactis* BB-12[®] tuvieron episodios cuya evolución fue significativamente más corta (4.1 ± 1.3 días) que en aquellos que recibieron *S. boulardii* (6.6 ± 1.7 días) o que en el grupo control (7.0 ± 1.6 días) ($p < 0.001$ *Bifidobacterium lactis* vs *S. boulardii* o control).** Estos resultados refuerzan el concepto de que *Bifidobacterium lactis* BB-12[®] podría ejercer un efecto específico en los episodios de diarrea por rotavirus, comparable con lo publicado para algunos lactobacilos⁹.



Existe una enorme bibliografía acerca de los probióticos y sus efectos que es el resultado de numerosas investigaciones en seres humanos y en modelos experimentales, y apoya la idea de que estos microorganismos ejercen acciones positivas sobre la salud humana; fundamentalmente a la potenciación de las inmunidades innata y adquirida, y las investigaciones han sido orientadas principalmente a patologías de las mucosas del tubo digestivo, el aparato respiratorio, de origen alérgico y el aparato genital femenino ⁹.

Los probióticos más estudiados pertenecen a los géneros *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* aunque también han sido estudiadas otras especies y cepas. Las patologías gastrointestinales más investigadas han sido la diarrea aguda, la diarrea del viajero, la diarrea asociada con el tratamiento con antibióticos, las diarreas persistentes asociadas con la desnutrición, la diarrea nosocomial y la diarrea infecciosa crónica. Otra patología en la que los probióticos han mostrado efectos positivos es la enterocolitis necrosante de los prematuros, respecto de la cual existe en la actualidad un consenso amplio acerca de los beneficios que aporta su uso. Se está estudiando la relación entre la microbiota residente y los probióticos en cuadros tales como el cólico de los lactantes, el síndrome del intestino irritable y el dolor abdominal periódico; los efectos positivos de diversas cepas de probióticos en estos cuadros han sido sustanciados en investigaciones clínicas ⁹.

Bifidobacterium animalis ssp lactis BB-12[®] es una de las cepas probióticas más estudiadas. Posee ventajas que la hacen útil para el uso industrial: tolerancia a ambientes ácidos y a temperaturas superiores a las de los demás probióticos. En un estudio de 12 meses *Bifidobacterium animalis ssp lactis* BB-12[®] fue administrada asociada con *S. thermophilus* y se observó que los niños experimentaron menos episodios de diarrea aguda ⁹.

8.2.1 Diarrea en Bebés y Niños

La diarrea es una causa grave de morbilidad y mortalidad infantil, y el desarrollo de medidas para su prevención sigue siendo un objetivo muy importante para la medicina. Se ha demostrado que las bifidobacterias y otras bacterias productoras de ácido láctico tienen un efecto protector contra la diarrea aguda y persistente ⁷.

En otro estudio doble ciego, controlado con placebo, los niños pequeños que ingresaron a un hospital de atención médica crónica fueron aleatorizados para recibir una fórmula infantil estándar o la misma fórmula complementada con BB-12[®] y *Streptococcus thermophilus* TH-4[®]. Los niños fueron evaluados diariamente para detectar la aparición de diarrea, y las muestras fecales fueron analizadas para determinar la presencia del antígeno del rotavirus mediante un inmunoensayo enzimático. También se obtuvieron muestras fecales durante un episodio de diarrea para llevar a cabo análisis virológicos y bacteriológicos. En total se evaluaron 55 bebés durante 17 meses (4,447 días de evaluación). Como resultado, 8 bebés (31%) de los 26 que recibieron la fórmula control, y 2 (7%) de los 29 que recibieron la fórmula suplementada con BB-12[®] desarrollaron diarrea durante el estudio; y 10 (39%) de los bebés que recibieron la fórmula control y 3 (10%) de los que recibieron la fórmula suplementada presentaron rotavirus durante el estudio. Estos resultados sugieren que la suplementación de fórmula infantil con BB-12[®] y *S. thermophilus* TH-4[®] puede reducir la incidencia de diarrea aguda y de rotavirus en bebés ingresados en los hospitales ⁷.

Para investigar el efecto del probiótico *Bifidobacterium lactis* BB-12[®] en la prevención de infecciones en bebés que asisten a centros de cuidado infantil (recién nacidos a término sanos de cuatro a 10 meses), se realizó un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo. La duración de la alimentación, incluido el seguimiento, para cada participante fue de 12 semanas. Todos los bebés fueron alimentados sólo con la fórmula asignada y no fueron amamantados debido a la decisión de los padres antes del reclutamiento para el estudio. Los controles tuvieron más episodios de diarrea (0.31 [0.22-0.40] frente a 0.13 [0.05-0.21] y episodios de mayor duración (0.59 [0.34-0.84] frente a 0.37 [0.08-0.66] ¹⁰.

Bifidobacterium animalis ssp lactis BB-12[®] otorga protección frente a la diarrea aguda. Un estudio efectuado en Francia evaluó la eficacia de *Bifidobacterium animalis ssp lactis* BB-12[®] en la prevención de diarrea aguda en 90 lactantes menores de ocho meses de edad. De ellos, 46 lactantes recibieron fórmula y el probiótico, y los otros 44 sirvieron de control. Ambos grupos fueron comparables al ingreso en cuanto a sus características antropométricas. De los lactantes que recibieron el probiótico, 28.3% experimentaron episodios de diarrea en comparación con 38.7% en el grupo control. El número de días con diarrea por episodio fue 1.2 ± 2.5 en el grupo que recibió el probiótico, con una probabilidad diaria de desarrollar un episodio de 0.84 en comparación con 2.3 ± 4.5 días de duración de la diarrea y una probabilidad diaria de un episodio de 1.6 en el grupo control ($p < 0.0002$ y 0.0014 , respectivamente). El consumo de la fórmula con BB-12[®] disminuyó el riesgo de diarrea por un factor de 1.9 (rango 1.33 – 2.60) ¹¹. En conclusión, estos estudios demuestran que la BB-12[®] tiene un efecto positivo tanto en la incidencia como en la duración de la diarrea en bebés y niños ⁷.



8.2.2 Diarrea Asociada a Antibióticos

El tratamiento con antibióticos puede causar efectos secundarios graves. Por lo general, la alteración de la microbiota gastrointestinal causada por los antibióticos provoca vómito y diarrea. Los probióticos han demostrado ser capaces de reducir los efectos secundarios, aumentar el índice de cumplimiento de los tratamientos con antibióticos y acelerar la recuperación del paciente ⁷.

8.3 Evidencia científica de la eficacia de los probióticos en el manejo del cólico e irritabilidad de lactantes

El cólico infantil es un problema común en los lactantes sanos que se asocia con llanto excesivo durante un periodo regular durante el día y que se mantiene durante los primeros meses de vida ¹².

Los cólicos infantiles se definen clínicamente por los criterios de Wessel de llanto y/o agitación ≥ 3 horas/día durante ≥ 3 días/semana durante ≥ 3 semanas, aunque en algunas investigaciones se maneja una modificación que considera estos criterios como llorar y/o de quejarse ≥ 3 horas/día por ≥ 3 días/semana durante una semana. El cólico infantil afecta hasta al 20% de los lactantes menores de tres meses de edad ¹³.

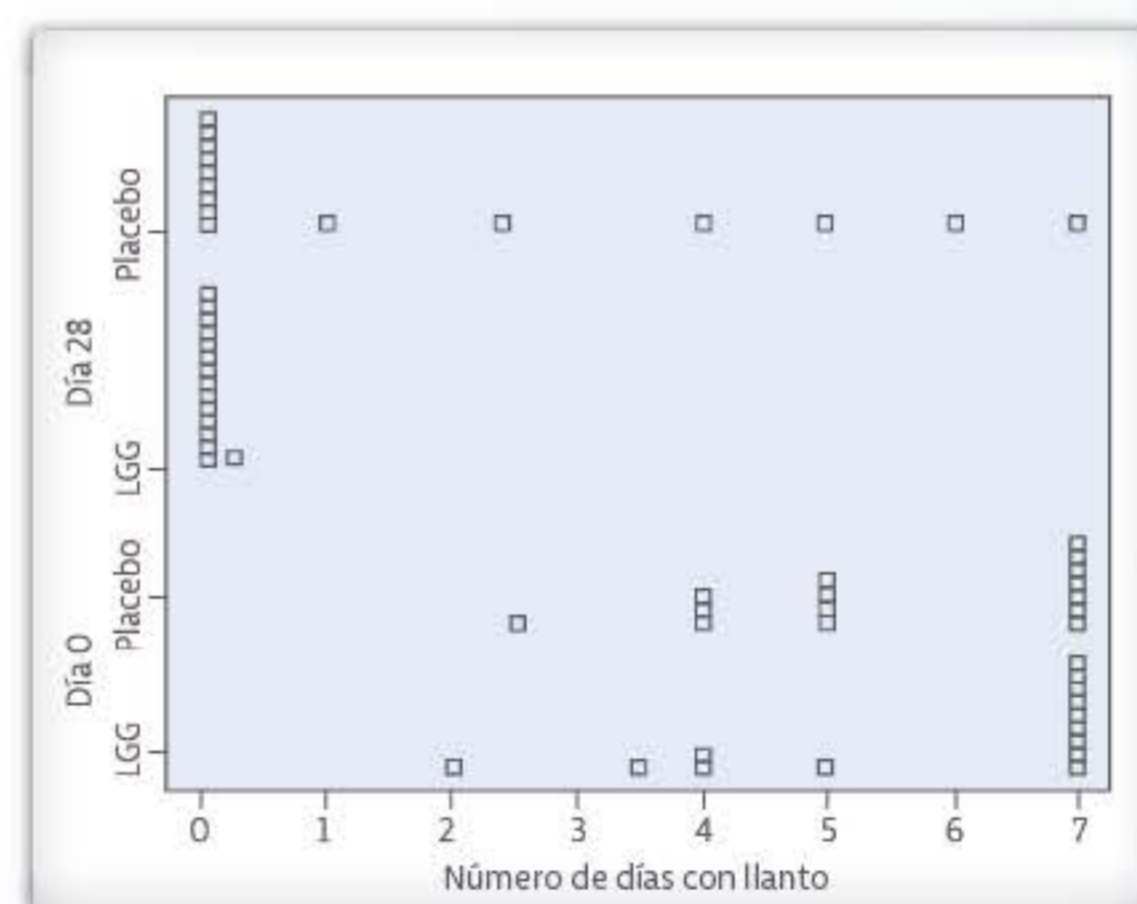
El uso de probióticos puede influir en el tratamiento del cólico mediante cambios positivos en la microbiota intestinal y la inflamación intestinal independientemente de los patrones de alimentación ^{12,14}.

En la práctica, los principales probióticos utilizados en el tratamiento del cólico infantil son especies de *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*, los cuales han demostrado actividad inhibitoria contra los coliformes formadores de gas, y además pueden ser potencialmente útiles como estrategia preventiva para la diarrea relacionada con bacterias infantiles ¹².

Con la administración de *Lactobacillus rhamnosus* LGG® como parte del tratamiento de recién nacidos con cólico, el informe de los padres sugirió que la intervención con el probiótico era efectiva. Los bebés con cólico (n=30) se inscribieron durante las primeras seis semanas de vida. Todas las familias recibieron apoyo conductual y dieta para evitar los alérgenos: las madres que amamantaron siguieron la dieta de eliminación de la leche de vaca y los bebés alimentados con fórmula recibieron fórmula de caseína ampliamente hidrolizada. La intervención aleatorizada, doble ciego empleada de LGG® 4.5×10^9 UFC/d o placebo para un periodo de estudio de cuatro semanas. El llanto diario se registró mediante diarios y entrevistas a los padres. La calprotectina fecal y la composición de la microbiota intestinal por PCR cuantitativa se evaluaron antes y después de la intervención ¹⁵.

El tiempo diario de llanto fue comparable entre el probiótico (173 min) y el grupo placebo (174 min; $p = 0.99$) al final de la intervención según el diario parental. Sin embargo, los padres informaron una disminución de 68% (intervalo de confianza [IC] de 95%: 58-78) en el llanto diario en el probiótico y 49% (IC 95%: 32-66) en el grupo placebo ($p = 0.05$) (Figura 2) ¹⁵.

Figura 2. La cantidad de días por semana que el bebé lloraba por más de 3 h/d en los grupos LGG® (n = 15) y placebo (n = 15) según lo informado por la entrevista con los padres los días 0 y 28. En el día 28, el número de los días de llanto fue significativamente mayor en el grupo placebo comparado con el grupo LGG® ($p = 0.02$). Cada caja representa un bebé. LGG®.



El LGG® en recién nacidos tratados en conjunto con apoyo conductual y una dieta de eliminación de leche de vaca no proporcionó un efecto de tratamiento adicional para el llanto cólico verificado por el diario, aunque el informe parental de llanto sugirió que la intervención probiótica era efectiva.



8.4 Función Inmune

8.4.1 Infecciones Respiratorias

Estudiar el sistema inmune en humanos sanos plantea un desafío especial, ya que tiene un alto grado de capacidad de defensa integrado por varios componentes, lo que hace muy difícil el poder interpretar o predecir una respuesta exacta en un momento dado. Por lo tanto, se considera que el uso de un modelo de infección proporciona el mejor método para explorar su funcionamiento y sus mecanismos de respuesta. Uno de los métodos sugeridos es el uso de una vacuna que contenga patógenos muertos o atenuados que darán como resultado una respuesta inmune específica. La respuesta a tal desafío puede utilizarse como un indicador de una respuesta inmune integrada ⁷.

Los probióticos pueden interactuar con el sistema inmune de varias maneras: aumentando la producción de anticuerpos locales y sistémicos, aumentando la actividad de las células inmunológicas, modulando señales en las células epiteliales e inmunes, y mediante la inducción de cambios fenotípicos en las células dendríticas ⁷.

Un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, realizado en humanos sanos, investigó el impacto de la BB-12[®] en la capacidad funcional del sistema inmune usando un modelo de vacunación. En el estudio, 54 pacientes recibieron la BB-12[®] (1×10^9) y 52 recibieron un placebo durante seis semanas. Después de dos semanas, se les aplicó una vacuna contra la influenza. Muestras de plasma y saliva fueron recolectadas al inicio del estudio y después de seis semanas para analizar los anticuerpos totales y específicos de influenza, las citoquinas IL-2, IL-10 e INF- γ , y los parámetros del sistema inmune innato ¹⁶.

La BB-12[®] aumentó las respuestas de los anticuerpos específicos contra la influenza en comparación con el placebo (Figura 3) y el número de pacientes que obtuvieron un aumento de al menos el doble en los niveles de anticuerpos fue significativamente mayor en el grupo probiótico. No se encontraron diferencias para las citoquinas o los parámetros del sistema inmune innato. La incidencia y el patrón de eventos adversos fueron similares entre ambos grupos, y la inmunoglobulina (IgG) específica para el tétanos no cambió después de la intervención, lo que indica que la administración de suplementos con BB-12[®] solo provoca respuestas inmunitarias específicas ¹⁶.

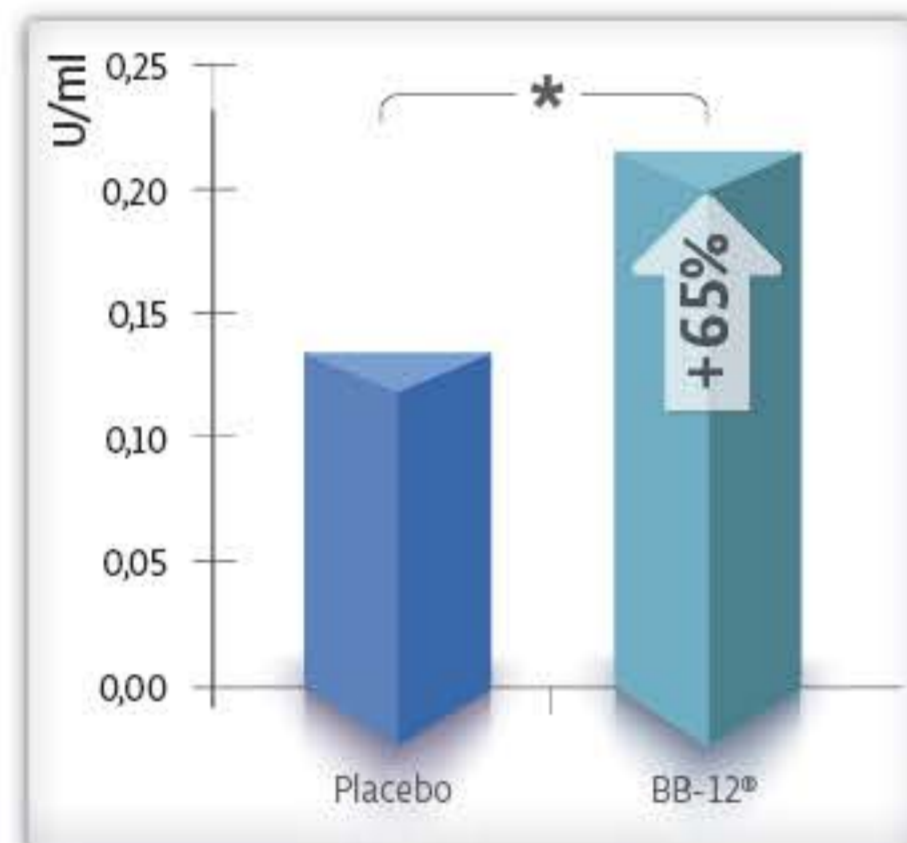


Figura 3.- BB-12[®] mostró mejorar la función inmune. Cambios en IgG plasmática específica de vacuna

Otro estudio investigó el efecto de la BB-12[®]+ LGG[®] (1×10^9) + (1×10^{10}) sobre la calidad de vida (en relación con la salud) durante las infecciones de las vías respiratorias superiores. El estudio evaluó cómo los probióticos afectan la duración, la gravedad y el impacto de los síntomas en la vida diaria del resfriado común. 198 estudiantes universitarios fueron asignados al azar para recibir un placebo o BB-12[®]+ LGG[®] por 12 semanas. Todos los días, los estudiantes debían llenar una encuesta para evaluar el efecto de los probióticos. La duración media de las infecciones respiratorias superiores fue significativamente más corta por dos días, y la mediana del puntaje de gravedad fue significativamente menor (34%) en el grupo probiótico en comparación con el grupo placebo. No hubo diferencia entre los grupos en cuanto al número de días de clases perdidos. Sin embargo, el grupo probiótico perdió 0.2 menos días escolares en comparación con el grupo placebo. El estudio muestra que **la combinación de BB-12[®]+ LGG[®] acortó la duración de los resfriados, minimizó la gravedad de los síntomas y redujo los días escolares perdidos** ¹⁷.

En otro estudio aleatorizado, controlado con placebo, doble ciego, se investigó el efecto de la BB-12[®] sobre el riesgo de infecciones agudas en bebés. Para llevarlo a cabo se administró BB-12[®] (1×10^9) o un placebo a 109 bebés entre uno y ocho meses de edad. Los signos y síntomas de las infecciones agudas se monitorearon y registraron. En este estudio no hubo ningún efecto sobre las infecciones gastrointestinales u otitis media, sin embargo, se registraron menos infecciones respiratorias en el grupo BB-12[®] en comparación con el grupo placebo (Figura 4) ¹⁸.



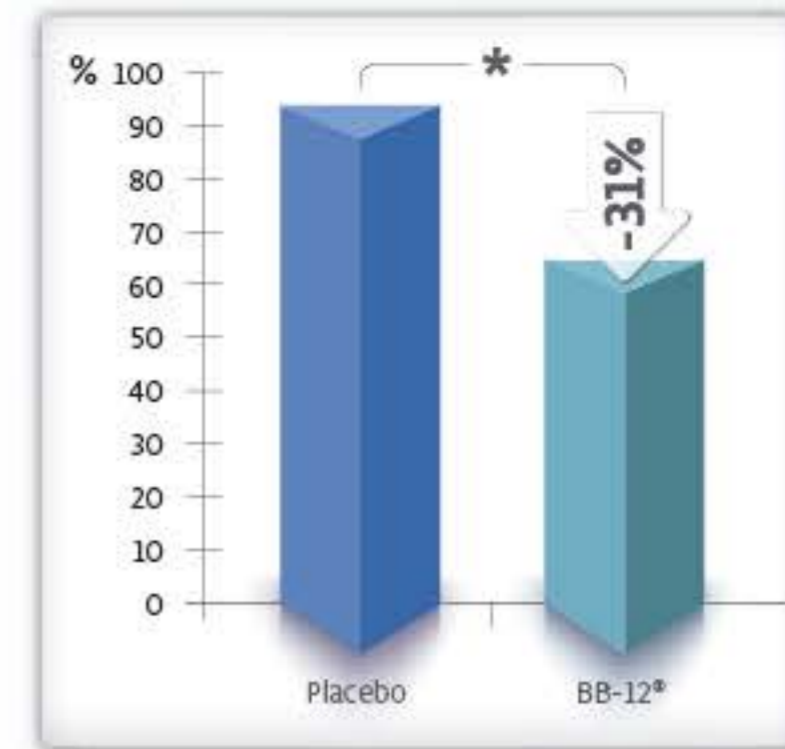


Figura 4.- BB-12® redujo el riesgo de infecciones del tracto respiratorio.
Incidencia de infecciones del tracto respiratorio

Otro estudio clínico también mostró una reducción de las infecciones agudas en los infantes. En este estudio, 81 niños de menos de dos meses, alimentados con fórmula, se asignaron al azar para recibir probióticos (BB-12®+ LGG®) (1×10^9) + (1×10^{10}) o un placebo durante doce meses en un diseño doble ciego. La incidencia de infecciones tempranas y la necesidad de tratamientos antibióticos a los siete meses de edad fue menor en el grupo probiótico en comparación con el grupo placebo. Durante el primer año de vida, los bebés que recibieron probióticos también presentaron menos infecciones respiratorias recurrentes ¹⁹.

En conclusión, estos datos demuestran que los suplementos con BB-12®+ LGG® pueden aumentar la resistencia del cuerpo a las infecciones comunes ya que fortalecen la respuesta inmune específica; y que la combinación de BB-12®+ LGG® puede reducir la incidencia y la duración de las infecciones respiratorias ¹⁹.

9.- Eficacia de LGG®

9.1. Salud Gastrointestinal

Dada su excelente capacidad de adherencia a la mucosa intestinal, el LGG® a menudo se selecciona como probiótico candidato para estudios de defensa contra patógenos en el tracto GI. La mayoría de estos estudios se realizan en niños y los datos obtenidos han demostrado consistentemente un beneficio estadísticamente significativo del LGG® (solo o en combinación con otros probióticos como la *Bifidobacterium lactis* BB-12®) en el apoyo de la defensa inmune contra los patógenos en el tracto GI ²⁰.

9.1.1. Bebés y Niños

La diarrea infecciosa es un importante problema de salud mundial, responsable de varios millones de muertes cada año. Aunque la mayoría de las muertes se producen en niños de los países en desarrollo, se estima que hasta un 30% de la población, incluso de los países desarrollados, se ve afectada cada año por la diarrea infecciosa transmitida por los alimentos. Algunas de las pruebas más sólidas de los efectos benéficos de ciertas cepas probióticas en la defensa contra patógenos en el tracto GI se han establecido utilizando LGG®, principalmente en niños afectados por rotavirus ²⁰.

Las infecciones nosocomiales (adquiridas en el hospital o en las visitas médicas) pueden prolongar la estancia hospitalaria, empeorar los resultados del tratamiento y aumentar la resistencia de los microorganismos a los antibióticos, incrementando también el costo total del tratamiento. La incidencia de las infecciones nosocomiales en los niños de los países desarrollados es del 5.1% al 11.6%. Las infecciones gastrointestinales representan el mayor porcentaje de las infecciones nosocomiales, siendo el rotavirus uno de los patógenos más comunes ²⁰.

Un estudio aleatorizado, controlado, doble ciego, analizó los efectos de la suplementación con LGG® (6×10^9 UFC/día) y micronutrientes (vitamina B, C y zinc) en 90 niños hospitalizados de 6 meses a 5 años. Los resultados del estudio mostraron que en el grupo LGG® (comparado con el grupo control) menos niños contrajeron infecciones nosocomiales durante su estadía hospitalaria ($p=0.008$), hubo menos infecciones gastrointestinales nosocomiales ($p=0.016$), la estancia hospitalaria fue menor ($p=0.003$), hubo menos infecciones en los tres meses de seguimiento ($p=0.02$) y la duración media de los síntomas de la infección durante el período de seguimiento fue significativamente más corta ($p=0.03$). El análisis de regresión de Cox mostró una reducción del 56% en el riesgo de infecciones en el grupo de LGG® en comparación con el grupo control (HR = 0.44; IC del 95%: 0.22-0.89; $p = 0.023$) ²¹.

La incidencia de infecciones nosocomiales, predominantemente gastrointestinales y respiratorias, en niños en países desarrollados es alta, oscilando entre 5% y 44%. No existe una estrategia efectiva para prevenir estas infecciones.



El objetivo de este estudio fue investigar el papel de LGG® en la prevención de infecciones gastrointestinales y del tracto respiratorio nosocomiales en un hospital pediátrico. Se realizó un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo de 742 niños hospitalizados. Se asignaron aleatoriamente para recibir LGG® en el momento de la hospitalización a una dosis de 1×10^9 UFC en 100 ml de un producto lácteo fermentado (grupo LGG®, n= 376) o placebo que era el mismo producto lácteo fermentado post-pasteurizado sin LGG (grupo placebo, n = 366) ²².

En el grupo LGG®, en comparación con el grupo placebo, se obtuvo un riesgo reducido de forma significativa para las infecciones gastrointestinales (riesgo relativo [RR]: 0,40 [intervalo de confianza del 95% (IC): 0.25-0,70]; número necesario para tratar: 15 [IC 95%: 9-34]), infecciones del tracto respiratorio (RR: 0.38 [IC 95%: 0.18-0.85]; número necesario de tratamiento: 30 [IC 95%: 16-159]), episodios de vómito (RR: 0.5 [IC 95%: 0.3-0.9]), episodios diarreicos (RR: 0.24 [IC 95%: 0.10-0.50]), episodios de infecciones gastrointestinales que duraron 2 días (RR: 0,40 [IC 95%: 0.25-0.70]) y episodios de infecciones del tracto respiratorio que duraron 3 días (RR: 0,4 [IC 95%: 0.2-0.9]) ²².

Los pacientes que recibieron el placebo tuvieron una probabilidad 2.89 veces mayor de desarrollar una infección gastrointestinal (razón de momios [OR]: 2.89 [IC 95%: 1.63-5.15]; que los pacientes que recibieron LGG®. Sin embargo, la duración de la hospitalización aumentó el riesgo de adquirir una infección gastrointestinal en un 9% por cada día después del tercer día (OR: 1.09 [IC 95%: 1.04-1.15]). El análisis de Cox confirmó nuestros resultados: los pacientes en el grupo LGG® habían aumentado la probabilidad de supervivencia sin infección gastrointestinal durante la hospitalización, que fue casi 3 veces mayor para los pacientes en el grupo placebo (OR: 2.73 [IC 95%: 1.60- 4.69]; Fig. 5) ²².

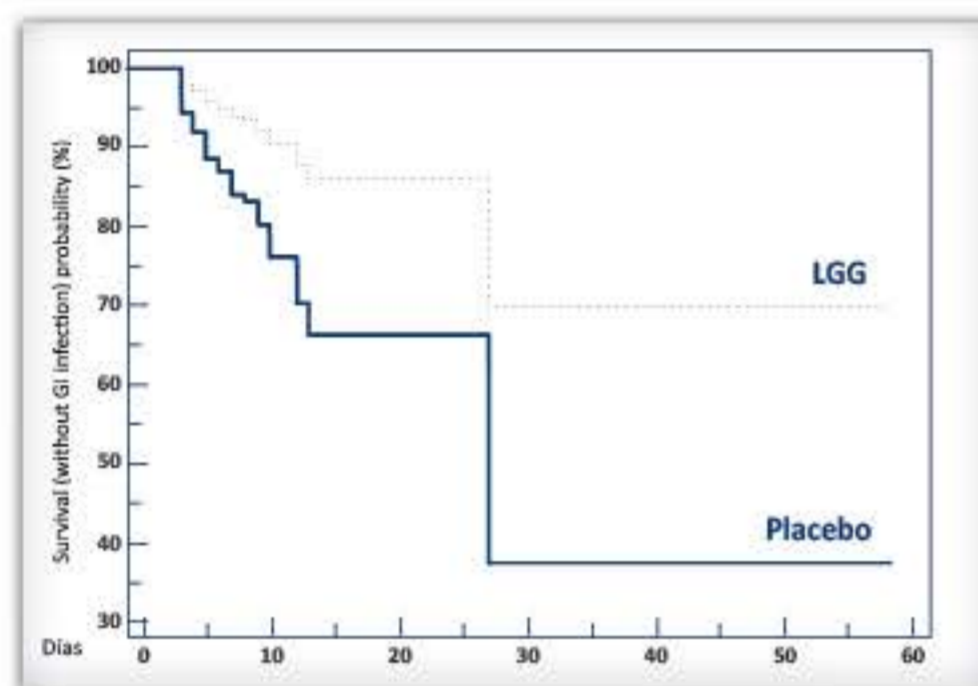
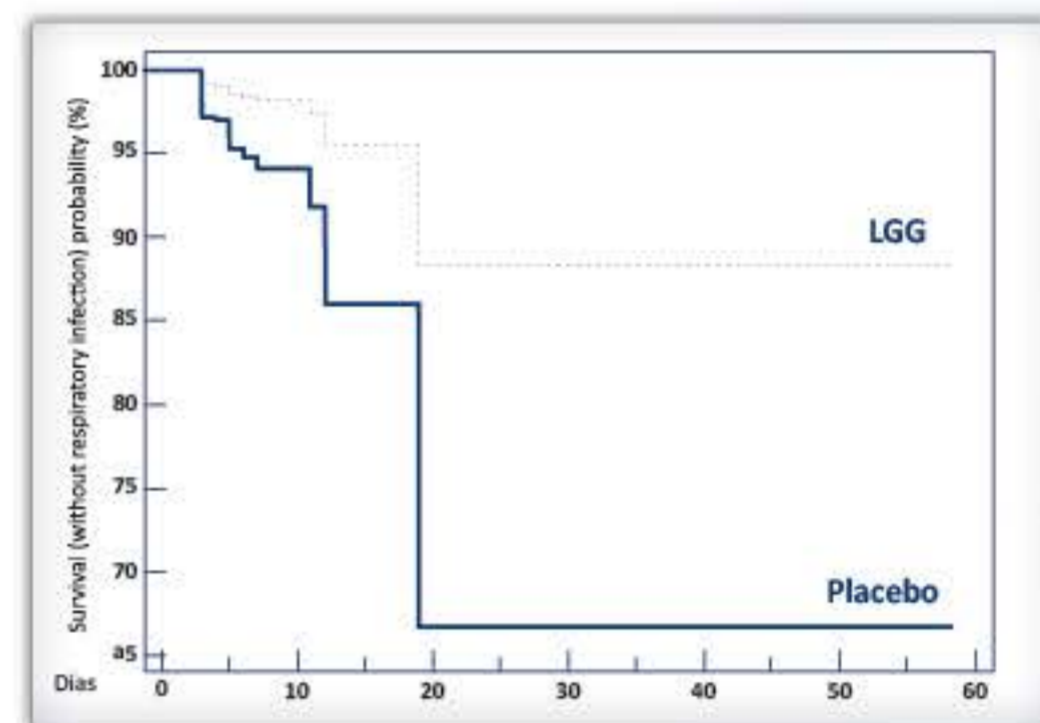


Figura 5.- Probabilidad de supervivencia sin infección gastrointestinal en relación con la duración de los días de hospitalización para ambos grupos.

Lo mismo se demostró al usar el análisis de Cox: el grupo placebo tuvo una mayor probabilidad de infección respiratoria con hospitalización prolongada (OR: 3.3 [IC 95%: 1.44-7.55]; Fig. 6). No se observaron efectos adversos durante el estudio, y ambos productos fueron bien tolerados ²².

Figura 6.- Probabilidad de supervivencia sin infección respiratoria en relación con la duración de los días de hospitalización para ambos grupos.

Teniendo en cuenta la disminución significativa de las infecciones sinoviales, gastrointestinales y del tracto respiratorio logradas en este estudio con la administración de LGG® en productos lácteos fermentados, el tratamiento con LGG® podría recomendarse como una medida válida para la prevención de infecciones hospitalarias en niños ²².



En otro estudio con el mismo diseño que incluyó a 81 lactantes de 1-36 meses de edad, se analizó el efecto de la administración del LGG® (6×10^9 UFC dos veces al día) o un placebo durante el tiempo que permanecieron en el hospital. En el grupo LGG®, el riesgo de diarrea nosocomial se redujo significativamente en comparación con el grupo control (6.7% frente a 33.3%, p=0.002) al igual que el de la gastroenteritis por rotavirus (2.2% vs. 16.7%, p=0.02), mientras que no hubo una diferencia significativa en la duración de la diarrea entre ambos grupos ²³.

Otro estudio abierto controlado aleatorizado realizado en el norte de la India incluyó a 200 niños entre 6 meses y 5 años con diarrea acuosa aguda. Los niños recibieron LGG® (1×10^{10} UFC/día) o ningún probiótico, durante cinco días, además del tratamiento estándar de diarrea especificado por la Organización Mundial de la Salud. La duración media de la diarrea fue significativamente más corta en los niños del grupo LGG® (p <0.001). Además, hubo una mejoría significativamente más rápida en la consistencia de las heces (p<0.001) y una reducción significativa en el promedio de deposiciones diarias (p<0.001) en el grupo LGG® en comparación con el grupo control ²⁴ (Figura 7 y 8).



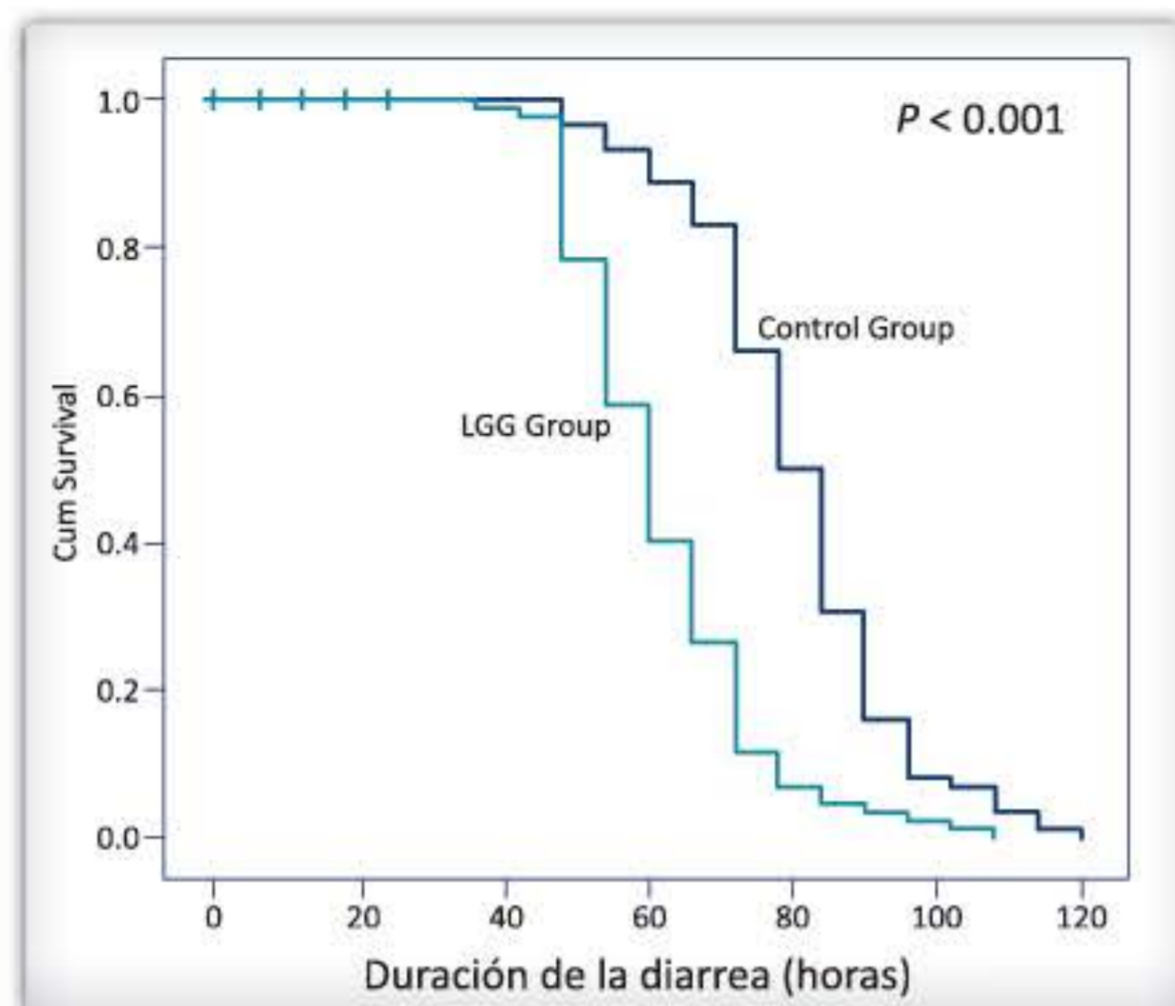


Figura 7.- La mediana de la duración de la diarrea fue significativamente ($P < 0.001$) menor en aproximadamente 18 h en los niños que recibieron LGG® en comparación con el grupo de control

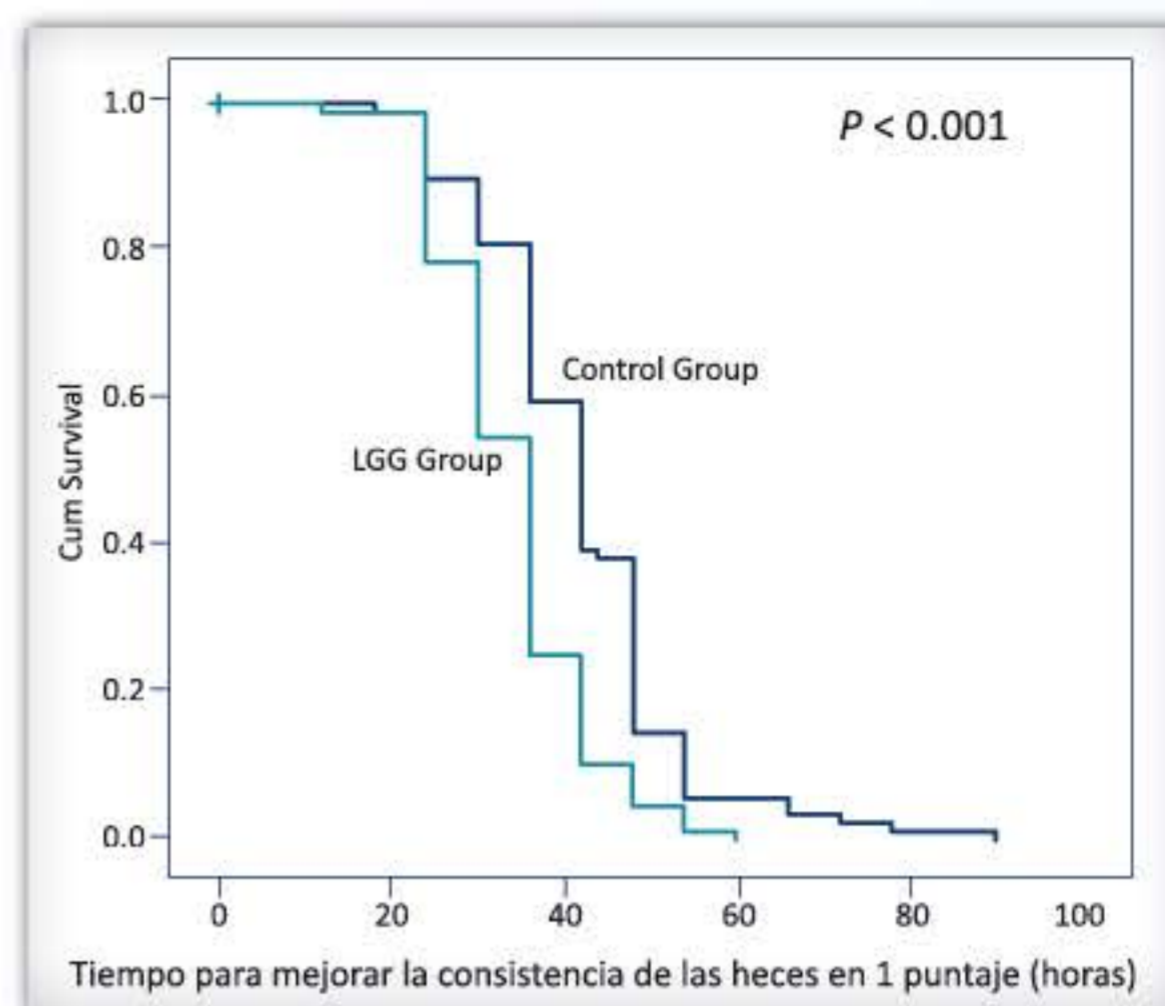


Figura 8.- Hubo una mejoría más rápida ($P < 0.001$) en la consistencia de las heces en aproximadamente 6 horas en el grupo LGG® en comparación con el grupo de control

Se realizaron búsquedas en las bases de datos de la Biblioteca Cochrane, MEDLINE y EMBASE hasta julio de 2015 para los ensayos controlados aleatorios (ECA) ²².

Se incluyeron 12 ECA (1499 participantes). El tratamiento con LGG® en comparación con placebo o ningún tratamiento adicional redujo el riesgo de diarrea en pacientes tratados con antibióticos de 22.4% a 12.3% (11 ECA, n = 1308, riesgo relativo, RR: 0.49, intervalo de confianza del 95%, IC:0.29- 0.83). Cuando los niños y los adultos se evaluaron por separado, la diferencia fue significativa en niños (cinco ECA, n = 445, RR 0.48; IC del 95%:0.26-0.89). En adultos, fue significativa en un subconjunto de pacientes que recibieron antibióticos como parte de la terapia de erradicación de *Helicobacter pylori* (cuatro ECA, n = 280, RR 0.26, IC del 95%:0.11-0.59 ²².

La administración oral de *Lactobacillus rhamnosus* LGG® es efectiva en el tratamiento ambulatorio de niños con diarrea.

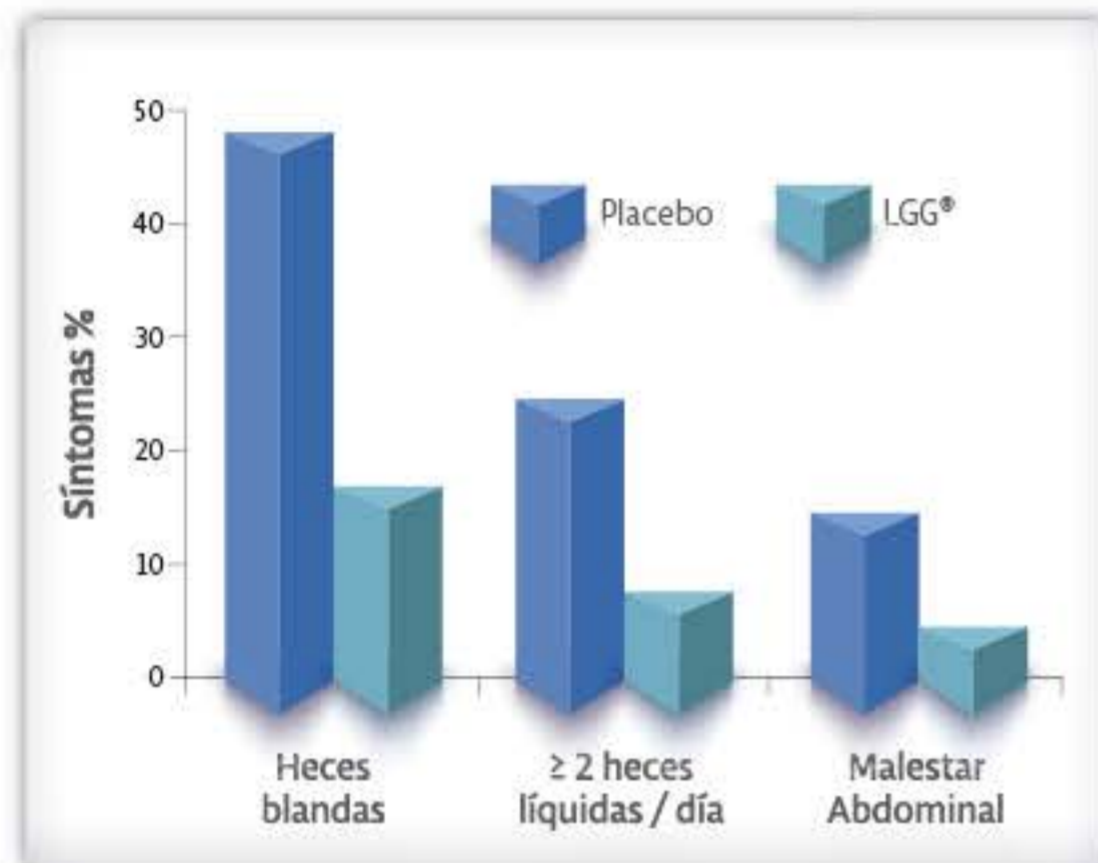
El propósito de este trabajo fue investigar la eficacia clínica de la administración oral de *Lactobacillus rhamnosus* LGG® en niños con diarrea leve que se observaron fuera del hospital para ver si este tratamiento reduce la duración de la enfermedad y la excreción de rotavirus. Se realizó en 100 niños de tres a 36 meses de edad, que fueron aleatorizados para recibir rehidratación oral solamente o rehidratación seguida de la administración de 3×10^9 UFC de *Lactobacillus rhamnosus* LGG® suspendido en 200 ml de leche o fórmula. En todos los niños se buscó la presencia de rotavirus y, en aquellos que resultaron positivos, las heces se examinaron nuevamente a los seis días del inicio de la diarrea. 61 pacientes resultaron positivos para rotavirus en las heces y 39 fueron negativos. **La duración de la diarrea se redujo de seis a tres días** en los niños que recibieron *Lactobacillus rhamnosus* LGG®, con un patrón similar en los positivos y en los negativos para rotavirus. Seis días después del inicio de la diarrea, las heces de sólo cuatro de 31 niños que recibieron LGG® fueron positivas para rotavirus comparado con la observación positiva en 25 de 30 sujetos control ²⁵.

Los autores concluyen que, en el ambiente extrahospitalario, la administración oral de *Lactobacillus rhamnosus* LGG®, es efectiva en niños con diarrea. Además, esto reduce la duración de la excreción de rotavirus ²⁵.



9.1.2 Adultos viajeros

Dos estudios investigaron el efecto del LGG® en los viajeros adultos. En un estudio, 820 turistas voluntarios recibieron bolsitas con LGG® (2×10^9 UFC/día) o placebos antes de su viaje a un destino con alto riesgo de diarrea. Los datos fueron recolectados por medio de un cuestionario que fue devuelto durante el vuelo de regreso a casa. La administración de los probióticos mostró una reducción en la incidencia de diarrea aguda en uno de los destinos (24% vs. 40%, $p=0.04$ en un viaje de una semana), pero no en la población total (41% vs. 46%, ns.). En el segundo estudio, los participantes adultos ($n=245$) se asignaron al azar para recibir LGG® (2×10^9 UFC/día) o un placebo y los resultados mostraron una incidencia significativamente menor de diarrea aguda en el grupo LGG® en comparación con el grupo control (3.9% vs. 7.4%, $p=0.05$) (Figura 9) ²⁰.



En resumen, el LGG® puede ayudar a mantener la salud gastrointestinal y una consistencia saludable de las heces mientras se viaja ²⁰.

Figura 9.- Efecto de LGG® en los síntomas abdominales.

9.1.3 Diarrea asociada a antibióticos

La administración de antibióticos altera el equilibrio ecológico entre el huésped y la microbiota, lo que puede provocar efectos secundarios como dolor abdominal y diarrea. Los probióticos ayudan a disminuir los efectos secundarios y a recuperar la comodidad gastrointestinal y los hábitos intestinales normales; y, por consiguiente, también ayuda a aumentar la tasa de cumplimiento de los tratamientos ²⁰.

En un estudio controlado aleatorizado doble ciego las infecciones agudas comunes en 188 niños fueron tratadas con antibióticos de uso común. La mitad de los niños recibió cápsulas de LGG® ($1-2 \times 10^{10}$ UFC/día) y la otra mitad recibió cápsulas de placebo. Se reportaron significativamente menos evacuaciones diarias, heces más sólidas y menos dolor abdominal en el grupo LGG® que en el grupo placebo. El LGG® no causó ningún efecto secundario ²⁰.

En otro estudio, a los niños se les recetaron antibióticos orales para el tratamiento de infecciones respiratorias agudas. Los niños fueron aleatorizados para recibir una cápsula de LGG® dos veces al día (2×10^{10} UFC) o un placebo. A las dos semanas de tratamiento, se observó que la incidencia de diarrea era significativamente menor en el grupo LGG® (5%) en comparación con el grupo control (16%, $p = 0.05$) ²⁰.

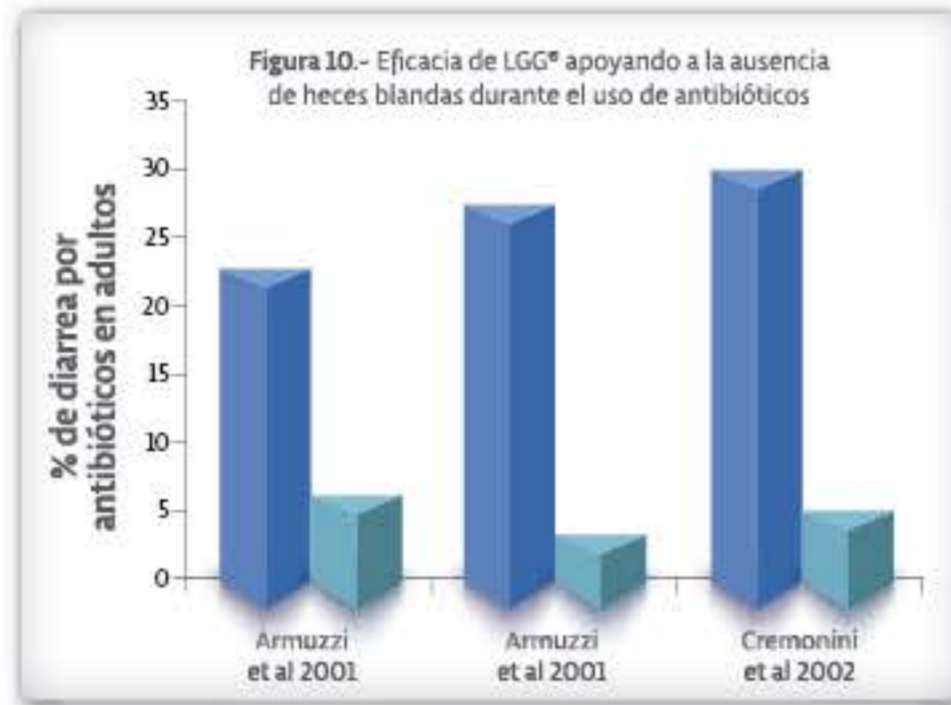
Otro estudio con voluntarios adultos sanos mostró un índice reducido de diarrea, malestar abdominal, y flatulencia en el grupo que recibió LGG® complementado con eritromicina (versus placebo más eritromicina) ²⁰.

Una revisión reciente analizó estudios sobre probióticos para tratar la diarrea asociada a antibióticos en niños. Los autores consideraron que los probióticos tienen efectos específicos de cada cepa y, por lo tanto, se centraron en las cepas probióticas individuales y no en los probióticos en general. Después de revisar la literatura, formularon recomendaciones específicas para el uso del LGG® en los casos de diarrea asociada a antibióticos ²⁰.

9.1.4 Helicobacter pylori

La administración de antibióticos altera el equilibrio ecológico entre el huésped y la microbiota, lo que puede provocar efectos secundarios como dolor abdominal y diarrea. Los probióticos ayudan a disminuir los efectos secundarios y a recuperar la comodidad gastrointestinal y los hábitos intestinales normales; y, por consiguiente, también ayuda a aumentar la tasa de cumplimiento de los tratamientos ²⁰.





Una revisión reciente analizó estudios sobre probióticos para tratar la diarrea asociada a antibióticos en niños. Los autores consideraron que los probióticos tienen efectos específicos de cada cepa y, por lo tanto, se centraron en las cepas probióticas individuales y no en los probióticos en general. Después de revisar la literatura, formularon recomendaciones específicas para el uso del LGG® en los casos de diarrea asociada a antibiótico (Figura 10) ²⁷.

En un estudio controlado aleatorizado doble ciego posterior, 60 voluntarios asintomáticos sanos, positivos para *H. pylori* se asignaron al azar a una terapia de erradicación de una semana, con suplementación paralela de LGG® (10^9 UFC/sobre) o un placebo por dos semanas ²⁸. De nuevo, se observó que la diarrea, las náuseas y las alteraciones del gusto se redujeron significativamente en el grupo LGG® en comparación con el grupo control. Una evaluación general de la tolerabilidad del tratamiento mostró una diferencia significativa a favor del grupo LGG® ($p=0.04$). No hubo diferencia entre los grupos en cuanto al éxito de la erradicación del *H. pylori*, que fue aproximadamente del 80% ²⁷.

En conclusión, los estudios clínicos que usan probióticos en dosis que varían de $1-2 \times 10^{10}$ UFC/día en niños a 6×10^9 UFC/día en adultos han demostrado que el LGG® puede reducir las molestias gastrointestinales y las deposiciones frecuentes y sueltas relacionadas a las terapias con antibióticos tanto en niños como en adultos ^{26,27}.

9.1.5 Malestar Gastrointestinal

Los episodios ocasionales de dolor o de malestar abdominal (hinchazón, dolor/calambres abdominales, tensión y ruidos intestinales) en ausencia de enfermedades orgánicas o anomalías bioquímicas se asocian comúnmente con la ingesta de alimentos o medicamentos, o con alteraciones de los hábitos intestinales y varían en frecuencia y gravedad dependiendo de cada individuo. La reducción de las molestias gastrointestinales se considera un indicador de una función gastrointestinal mejorada y representa un efecto fisiológico benéfico para la población general (Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria, Panel de Productos Dietéticos, Nutrición y Alergias 2016) ²⁰.

Los trastornos funcionales digestivos, como el Síndrome del Intestino Irritable (SII), a menudo incluyen dolor o molestias abdominales, estreñimiento y/o diarrea y distensión abdominal. La prevalencia mundial del SII es del 11.2%, según un metaanálisis de 80 estudios que incluía a 260,960 participantes. Las tasas de prevalencia son mayores para las mujeres que para los hombres y las personas más jóvenes son más propensas a ser afectadas que las personas mayores de 50 años ²⁰.

Cada vez más estudios indican que la diversidad, la estabilidad y la actividad metabólica de la microbiota intestinal pueden verse alteradas en los pacientes con SII en comparación con los individuos sanos. Del mismo modo, los estudios en animales han demostrado que los cambios en la microbiota intestinal pueden dar como resultado una función alterada del huésped en áreas relevantes para el SII, como motilidad intestinal, respuestas al dolor visceral, permeabilidad intestinal y función y comportamiento cerebral. La colonización en ratones con microbiota intestinal proveniente de pacientes con SII, induce disfunción intestinal en los roedores, ya que la microbiota recuerda el comportamiento observado en el SII. Juntos, estos hallazgos sugieren fuertemente que la microbiota puede contribuir a la expresión del SII ²⁰.

Dos estudios analizaron el efecto de la suplementación con LGG® a niños con trastornos funcionales digestivos. Un estudio controlado aleatorizado doble ciego incluyó a 104 niños entre 6 y 16 años, con Dispepsia Funcional (DF), SII o Dolor Abdominal Funcional (DAF) de acuerdo con los criterios de Roma II. Los niños se dividieron en dos grupos y recibieron LGG® (3×10^9 UFC) o un placebo dos veces al día por 4 semanas. El criterio de evaluación principal fue la ausencia de dolor al finalizar el estudio. Los resultados totales mostraron un mayor porcentaje de pacientes sin dolor al finalizar el estudio en el grupo LGG® (25% vs. 9.6%). En los pacientes con SII, el 33% del grupo LGG® no tuvo dolor vs. el 5% del grupo control, y hubo una frecuencia reducida del dolor en el grupo LGG® ($p=0.02$). Para los grupos DF y DAF no se encontraron diferencias ²⁰.

En el otro estudio doble ciego similar, 141 niños entre 5 y 14 años con SII o DAF (según los criterios de Roma II) recibieron LGG® (3×10^9 UFC) o un placebo dos veces al día por 8 semanas, con seguimiento durante las 8 semanas posteriores. El criterio de evaluación principal fue el dolor en general al finalizar del tratamiento. Al inicio y al final del



estudio, los niños fueron sometidos a una prueba de permeabilidad intestinal de doble azúcar. Al comparar los resultados con el valor inicial, se encontró una reducción significativa tanto de la frecuencia ($P < 0.01$) como de la gravedad ($P < 0.01$) del dolor abdominal en el grupo LGG®, pero no en el grupo control. Estas diferencias aún se observaron al finalizar del período de seguimiento ($P < 0.02$ y $P < 0.001$, respectivamente). Una disminución significativa en el número de niños con resultados anormales de la prueba de permeabilidad intestinal se observó en el grupo LGG® ($P < 0.03$) pero no en el grupo de control. Estos efectos se observaron principalmente en los niños con SII, lo que sugiere que el efecto sobre el dolor abdominal en este grupo puede ser secundario a la mejora de la barrera intestinal²⁰.

El llanto excesivo en un niño sano coincide con varios procesos de maduración que tienen lugar en el tracto gastrointestinal en respuesta a los desafíos antigénicos masivos originados por la colonización microbiana y la ingesta de alimentos. Los principales intentos para controlar el llanto excesivo se han centrado en diversos regímenes alimenticios y en la modulación de la microbiota intestinal. Los resultados de un estudio llevado a cabo en 89 lactantes entre 7 y 12 semanas de edad mostraron un vínculo entre la composición de la microbiota intestinal y la inquietud y el llanto de los bebés. En otro estudio aleatorizado controlado doble ciego realizado por el mismo grupo de investigación, se complementó con LGG® durante los primeros 2 meses de vida (1×10^9 UFC/día del día 1 al 30 y 2×10^9 UFC/día del día 31 al 60) y los recién nacidos fueron evaluados durante 1 año. Los lactantes clasificados con llanto excesivo fueron significativamente menos frecuentes en el grupo LGG® que en el grupo placebo. El grupo control presentó un porcentaje mayor de bacterias *Clostridium histolyticum* en sus heces que el grupo LGG® ($P = 0.05$)²⁰.

En resumen, los estudios clínicos anteriores (con dosis de probióticos entre 1×10^9 a 6×10^9 UFC/día) mostraron efectos benéficos del LGG® sobre el dolor o la incomodidad abdominal en bebés y niños²⁰.

10.- Conclusiones

Las características y los mecanismos de la cepa LGG® se han establecido mediante extensas pruebas *in vitro*. Estos estudios muestran que el LGG® exhibe alta tolerancia ácida y biliar y que tiene excelentes propiedades de adherencia a la mucosa intestinal, ambas características muy importantes para aumentar la permanencia de las bacterias en el tracto gastrointestinal (GI). Los estudios clínicos demuestran que el LGG® sobrevive a través del tracto gastrointestinal y que puede ayudar a restaurar y a mantener el equilibrio natural de las bacterias benéficas en el intestino. El LGG® muestra una buena inhibición de patógenos *in vitro*, así como una mejora de la función de barrera intestinal, además de presentar fuertes interacciones inmunes y efectos estimulantes en las células inmunológicas.

Estas importantes características de una cepa probiótica se traducen en una serie de efectos positivos para la salud, como se demuestra en los numerosos estudios clínicos publicados. El LGG® ha sido probado más intensamente en relación con la defensa contra patógenos en el tracto GI de niños, y en relación con los efectos secundarios asociados con antibióticos en adultos. Además, los efectos inmunomoduladores del LGG® se han estudiado intensamente, sobre todo en relación con la salud respiratoria y en respuesta a los alérgenos.

La seguridad de su uso a largo plazo se ha demostrado en muchas ocasiones. El LGG® se considera seguro para usarse como ingrediente en alimentos y suplementos dietéticos por una población sana, incluyendo a los recién nacidos.

Los estudios clínicos han demostrado la supervivencia de la BB-12® a través del tracto gastrointestinal y el apoyo que brinda a la manutención de una microbiota gastrointestinal saludable. Además, se ha demostrado que la BB-12® mejora la función intestinal, protege contra la diarrea y reduce los efectos secundarios de los antibióticos (diarrea asociada a antibióticos). En términos del sistema inmune, los estudios clínicos han demostrado que la BB-12® aumenta la resistencia del cuerpo frente a las infecciones respiratorias comunes y que reduce la incidencia de las infecciones agudas de las vías respiratorias.

Las características y los mecanismos de la cepa BB-12® se han establecido mediante extensas pruebas *in vitro*. La BB-12® presenta una excelente tolerancia a los ácidos y a la bilis, contiene sal hidrolasa de bilis y tiene fuertes propiedades de adherencia, características muy valiosas en los probióticos. Además, se ha demostrado que posee mecanismos de inhibición de patógenos, que mejora la función de barrera y que presenta interacciones inmunitarias. Siguiendo la taxonomía actual, la BB-12® se identifica como *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis*.



11.- Familia Microbiot®

Marca: Microbiot® Pediátrico

Sustancias: *Bifidobacterium lactis* BB-12

Lactobacillus rhamnosus LGG

Presentación: 8ml

Composición: Cada ml contiene:

GÉNERO	ESPECIE	CEPA	UFC
<i>Bifidobacterium</i>	<i>Lactis</i>	BB-12	1,000 millones (1 X 10 ⁹)
<i>Lactobacillus</i>	<i>Rhamnosus</i>	LGG	1,000 millones (1 X 10 ⁹)

Indicaciones:

- Desarrollo y fortalecimiento de la microbiota gastrointestinal.
- Fortalecimiento del sistema inmune.
- Reduce al 50% los días con diarrea de cualquier etiología.
- Reduce llanto por cólico.
- Disminuye malestar por cólico.
- Para antes, durante y después del uso de antibióticos y antiparasitarios.

Dosis y vía de administración:

De los 0 días a los 3 años, 6 gotas al día por 1 a 3 meses.



Marca: Microbiot® Tabletas Masticables

Sustancias: *Bifidobacterium lactis* BB-12

Lactobacillus rhamnosus LGG

Presentación: 14 tabletas masticables

Composición: Cada tableta contiene:

GÉNERO	ESPECIE	CEPA	UFC
<i>Bifidobacterium</i>	<i>Lactis</i>	BB-12	1,600 millones (1.6 X10 ⁹)
<i>Lactobacillus</i>	<i>Rhamnosus</i>	LGG	1,600 millones (1.6 X10 ⁹)



Indicaciones:

- Ante cualquier agresor de la microbiota.
- Reduce al 50% los días con diarrea de cualquier etiología.
- Para antes, durante y después del uso de antibióticos y antiparasitarios.
- Fortalece y restablece la microbiota intestinal.
- Prácticas presentaciones y cómodas posologías para toda la familia.

Dosis y vía de administración:

De los 3 hasta los 17 años, 1 tableta al día durante 14 días.



Marca: Microbiot® Cápsulas

Sustancias: *Bifidobacterium lactis* BB-12

Lactobacillus rhamnosus LGG

Presentación: 14 cápsulas

Composición: Cada cápsula contiene:

GÉNERO	ESPECIE	CEPA	UFC
<i>Bifidobacterium</i>	<i>Lactis</i>	BB-12	1,000 millones (1 X 10 ⁹)
<i>Lactobacillus</i>	<i>Rhamnosus</i>	LGG	1,000 millones (1 X 10 ⁹)

Indicaciones:

- Ante cualquier agresor de la microbiota.
- Reduce al 50% los días con diarrea de cualquier etiología.
- Para antes, durante y después del uso de antibióticos y antiparasitarios.
- Fortalece y restablece la microbiota intestinal.
- Prácticas presentaciones y cómodas posologías para toda la familia.

Dosis y vía de administración:

A partir de los 17 años, 1 cápsula al día durante 14 días.



12.- Referencias

- 1.- Valdovinos MA et al., Consenso mexicano sobre probióticos en gastroenterología Revista de Gastroenterología de México. 2017;82(2):156---178
- 2.- Guarner F et al., Probióticos y prebióticos Guías Mundiales de la Organización Mundial de Gastroenterología <http://www.worldgastroenterology.org/guidelines/global-guidelines/probiotics-and-prebiotics/probiotics-and-prebiotics-spanish>
- 3.- Jungersen M et al., La Ciencia detrás de la BB-12[®] + Fibra
- 4.- O'Toole PW, Cooney JC., Probiotic Bacteria Influence the Composition and Function of the Intestinal Microbiota Interdisciplinary Perspectives on Infectious Diseases 2008, Article ID 175285, doi:10.1155/2008/175285.
- 5.- Palaria A et al., Effect of a Synbiotic Yogurt on Levels of Fecal Bifidobacteria, Clostridia, and Enterobacteria Applied and Environmental Microbiology 2011: 933–940
- 6.- Larsen CN et al., Dose–response study of probiotic bacteria *Bifidobacterium animalis* subsp *lactis* BB-12 and *Lactobacillus paracasei* subsp *paracasei* CRL-341 in healthy young adults European Journal of Clinical Nutrition (2006) 60, 1284–1293.
- 7.- Jungersen M et al., La Ciencia detrás de la Bifidobacterium BB-12
- 8.- Pitkala KH, Strandberg TE, Finne Soveri UH, Ouwehand AC, Poussa T, Salminen S. Fermented cereal with specific bifidobacteria normalizes bowel movements in elderly nursing home residents. A randomized, controlled trial. *J.Nutr.Health Aging* 2007; 11: 305-311.
- 9.- Brunser T., Oscar El papel de las bifidobacterias en el funcionamiento del organismo humano *Rev Chil Nutr* 2013, 40, (3):303-308.
- 10.- Chouraqui JP et al., Acidified Milk Formula Supplemented with *Bifidobacterium lactis*: Impact on Infant Diarrhea in Residential Care Settings *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2004, 38:288–292.
- 11.- de Vrese M, Rautenberg P, Laue C et al. Probiotic bacteria stimulate virus-specific neutralizing antibodies following a booster polio vaccination. *Eur J Nutr* 2005; 44:406-413
- 12.- Anabrees J, Indrio F, Paes B and Alfaleh K. Probiotics for infantile colic: a systematic review. *BMC Pediatrics* 2013, 13:186.
- 13.- Sung V, Collett S, de Gooyer T, Hiscock H et al. Probiotics to prevent or treat excessive infant crying: systematic review and meta-analysis. *JAMA Pediatr.* 2013 Dec;167(12):1150-74.
- 14.- Sung V, Hiscock H, Tang M, Mensah F et al. *BMC Pediatrics* 2012, 12:135. Disponible en: <http://www.biomedcentral.com/1471-2431/12/135>.
- 15.- Pärtty A, Lehtonen L, Kalliomäki M, Salminen S et al. *Pediatr Res.* 2015;78(4):470-5.
- 16.- Rizzardini G, Eskesen D, Calder PC, Capetti A, Jespersen L, Clerici M. Evaluation of the immune benefits of two probiotic strains *Bifidobacterium animalis* ssp. *lactis*, BB-12[®] and *Lactobacillus paracasei* ssp. *paracasei*, *L. casei* 431[®] in an influenza vaccination model: a randomized, doubleblind, placebo-controlled study. *Br.J.Nutr.* 2012; 107:876-84.
- 17.- Smith TJ et al., Effect of *Lactobacillus rhamnosus* LGG[®] and *Bifidobacterium animalis* ssp. *Lactis* BB-12w on health-related quality of life in college students affected by upper respiratory infections *British Journal of Nutrition* (2013), 109, 1999–2007.
- 18.- Taipale T, Pienihakkinen K, Isolauri E, Larsen C, Brockmann E, Alanen P, et al. *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BB-12 in reducing the risk of infections in infancy. *Br.J.Nutr.* 2011; 105:40916.
- 19.- Rautava S, Salminen S, Isolauri E. Specific probiotics in reducing the risk of acute infections in infancy--a randomised, double-blind, placebocontrolled study. *Br.J.Nutr.* 2009; 101:17221726.
- 20.- Jungersen M et al., La Ciencia detrás de LGG
- 21.- Bruzzese E, Fedele MC, Bruzzese D et al. Randomised clinical trial: a *Lactobacillus* GG and micronutrient-containing mixture is effective in reducing nosocomial infections in children, vs. placebo. *Aliment Pharmacol Ther* 2016; 44:568-575
- 22.- Hojsak I et al., *Lactobacillus* GG en la prevención de las infecciones nosocomiales gastrointestinales y del tracto respiratorio *Pediatrics* 2010;125; e1171-e1177.
- 23.- Szajewska H & M. Kołodziej Systematic review with meta-analysis: *Lactobacillus rhamnosus* GG in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea in children and adults *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 42: 1149–1157.
- 24.- Isolauri E et al., Probiotics in the management of atopic eczema *Clinical and Experimental Allergy*, 2000, 30: 1604- 1610.
- 25.- Guarino A, Canani RB, Spagnuolo MI, Albano F et al. Oral Bacterial Therapy Reduces the Duration of Symptoms and of Viral Excretion un Children with Mild Diarrhea. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1997;25(5):516-519.
- 26.- Armuzzi A et al., Effect of *Lactobacillus* GG supplementation on Antibiotic-Associated Gastrointestinal side effects during *Helicobacter pylori* Eradication Therapy: A pilot study *Digestion* 2001;63:1-7
- 27.- Armuzzi A, Cremonini F, Bartolozzi F et al. The effect of oral administration of *Lactobacillus* GG on antibiotic-associated gastrointestinal side-effects during *Helicobacter pylori* eradication therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15:163-9





columbia

MICFAMMON0419174