

**simposio**

**Efecto de los probióticos a nivel fisiológico,  
en diferentes patologías y en las diversas  
etapas de la vida**

**Evidencia y posibles mecanismos de acción**





## SIMPOSIO

**Efecto de los probióticos a nivel fisiológico,  
en diferentes patologías y en las diversas  
etapas de la vida**

**Evidencia y posibles mecanismos de acción**



### **NIGEL PLUMMER**

*Doctor en Fisiología Microbiana de la Universidad  
de Surrey, Reino Unido.  
Fundador y Director General de Cultech Limited*



**Moderadora:**

### **TERESA REQUENA ROLANÍA**

*Instituto de Investigación en Ciencias de  
la Alimentación CIAL (CSIC-UAM), Madrid*

Cualquier forma de reproducción, distribución, comunicación pública o transformación de esta obra solo puede ser realizada con la autorización de sus titulares, salvo excepción prevista por la ley. Diríjase a CEDRO (Centro Español de Derechos Reprográficos, [www.cedro.org](http://www.cedro.org)) si necesita fotocopiar o escanear algún fragmento de esta obra.

© 2019 ERGON  
C/ Arboleda, 1. 28221 Majadahonda (Madrid)

ISBN: 978-84-17844-11-0  
Depósito Legal: M-18915-2019

# Efecto de los probióticos a nivel fisiológico, en diferentes patologías y en las diversas etapas de la vida

## Evidencia y posibles mecanismos de acción

Dr. Nigel Plummer

### INTRODUCCIÓN

Este tema ha evolucionado drásticamente en los últimos tiempos. Hace solo 15 años, los probióticos eran considerados tan solo un suplemento nutricional y no se conocía el microbioma. Actualmente hay numerosas investigaciones sobre el microbioma, y los probióticos se han convertido a nivel mundial en el grupo más creciente de suplementos dietéticos. Esto se debe al conocimiento acumulado sobre el microbioma y su relación con los probióticos, que sigue generando nuevos estudios y enfoques.

Hasta hace poco, la perspectiva de los probióticos se ceñía al área intestinal y a su relación con el sistema inmune. Actualmente se conocen las múltiples implicaciones del microbioma a diferentes niveles fisiológicos; y, en consecuencia, la capacidad de influencia de los probióticos en diversos procesos que afectan al organismo humano en su totalidad, tanto fisiológicos como patológicos, así como las variaciones que experimentan a lo largo del ciclo vital de la persona.

Hay mucha evidencia científica e investigaciones realizadas recientemente y a lo largo de los últimos 20 años, desde el primer ensayo clínico publicado en

2004. Debe tenerse en cuenta que hay una microbiota humana determinada asociada a cada superficie del organismo en contacto con el medio; es decir, hay una microbiota en el tracto gastro-intestinal, en la piel, en el sistema urinario y a nivel respiratorio, todas relacionadas con el microbioma. Podría decirse que “los microbios hacen al hombre”<sup>(1)</sup>.

### LA MICROBIOTA Y SUS FUNCIONES

A pesar de la gran complejidad de la microbiota, las especies bacterianas que la conforman proceden principalmente de 4 grandes familias: *Bacteroidetes* (*Bacteroides*, *Prevotella*), *Firmicutes* (*Lactobacillus*, *Clostridium*, *Staphylococcus*, *Enterococcus*, *Faecalibacterium*, *Eubacterium*, *Roseburia*, *Ruminococcus*), *Proteobacteria* (*E. coli*, otros coliformes, *Campylobacter*, *Desulfovibrio*), y *Actinobacteria* (*Bifidobacterium*, *Propionibacteria*).

Algunos datos y cifras relevantes sobre la microbiota indican que se adquiere en el momento del nacimiento y se mantiene durante toda la vida. De hecho, la microbiota trasciende al proceso de la muerte, siendo responsable del inicio de la descomposición del organismo.

La microbiota debería considerarse como un “órgano” en sí misma. Está formada por 100.000 billones de microbios en el intestino, más de 10 veces el número de células del organismo completo; y por 1.000 billones de microbios en la piel. El peso estimado de la microbiota intestinal oscila entre 1 y 1,5 kg. El microbioma comprende 3,3 millones de genes frente a los 23.000 genes del ser humano. Aproximadamente el 50% de la masa fecal está formado por biomasa bacteriana; conformando una masa de bacterias que se pierde y se repone cada día. Asimismo, la microbiota produce entre 2 y 4 litros de “gas” al día. También es interesante resaltar que la adquisición de resistencia a los antibióticos tiene lugar en el intestino.

---

**Las principales funciones de la microbiota, que pueden denominarse probióticas, están relacionadas tanto con procesos fisiológicos como patológicos.**

---

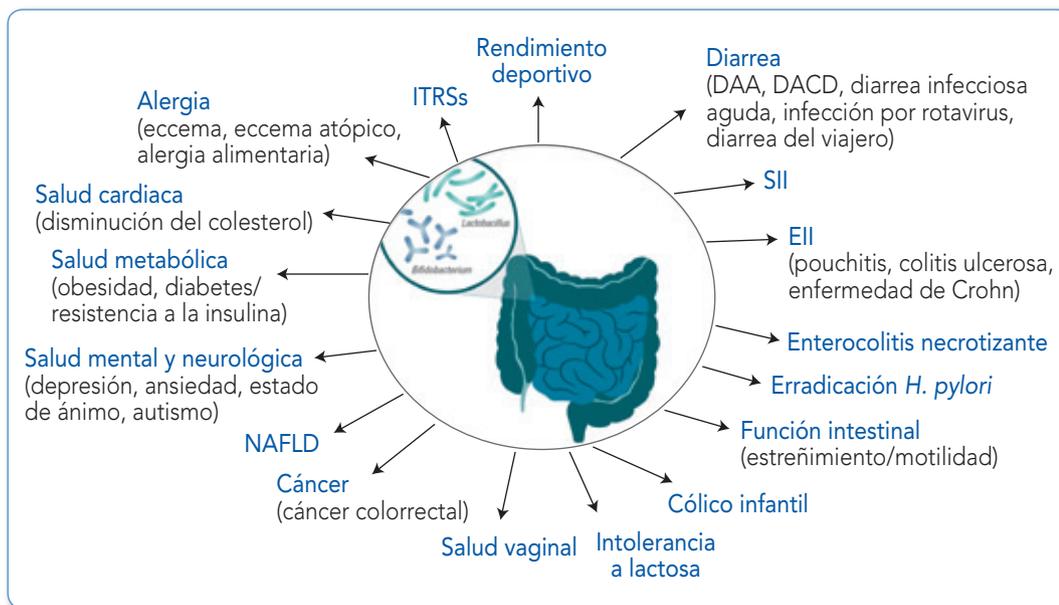
Entre las principales funciones de la microbiota, que pueden denominarse probióticas, y que están relacionadas tanto con los procesos fisiológicos como patológicos, se encuentran las siguientes:

1. Mantener y mejorar la función normal de la mucosa intestinal, sobre todo en relación con la permeabilidad intestinal.
2. Proporcionar protección no inmunológica contra la infección, contribuyendo a la prevención de la diarrea asociada a los antibióticos (DAA), diarrea asociada al *Clostridium difficile* (DACD), y enterocolitis necrotizante (ECN).
3. Estimular la maduración y el equilibrio del sistema inmunológico al nacer, con gran influencia, por ejemplo, en la prevención de atopias.
4. Regular y preparar el sistema inmunológico a lo largo de la vida, reduciendo el riesgo de infecciones y, potencialmente, en consecuencia, el desarrollo de enfermedades autoinmunes y alergias.
5. Facilitar una amplia variedad de funciones bioquímicas para el huésped, como la producción de ácidos grasos de cadena corta (AGCC), o su capacidad de influir en el síndrome del intestino irritable (SII) y la enfermedad inflamatoria intestinal (EII).
6. A nivel de la función cerebral, mediante mecanismos neurológicos, inmunes, endocrinos y bioquímicos, que explican su impacto en casos de trastornos depresivos, ansiedad, enfermedad de Alzheimer y alteraciones de la función cognitiva.

## PROBIÓTICOS

Los probióticos son “microorganismos vivos que, cuando se administran en cantidades adecuadas, aportan un beneficio a la salud del huésped”<sup>(2)</sup>. Deben seleccionarse los probióticos más beneficiosos desde el punto de vista de la microbiota, en una cantidad suficiente, y devolverlos de nuevo al ser humano para que puedan ejercer su efecto beneficioso. Los microorganismos probióticos suelen pertenecer a los géneros *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* y *Streptococcus*.

Hay evidencia clínica sobre una serie de beneficios potenciales que pueden aportar los probióticos, tanto a nivel fisiológico como en determinados procesos patológicos (Fig. 1), entre los que destacan: reducción de la duración y gravedad de la diarrea (DAA, DACD, diarrea infecciosa aguda, infección por rotavirus, diarrea del viajero); prevención y reducción de los síntomas de SII, EII (pouchitis, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn), ECN; ayuda en la erradicación del *H. pylori*; mejora de la función intestinal



**FIGURA 1.** Beneficios demostrados por los probióticos a nivel fisiológico y patológico.

(estreñimiento/motilidad); reducción de los síntomas en el cólico infantil y en la intolerancia a la lactosa; potencia la salud vaginal; interacciona en algunos tipos de cáncer (cáncer colorrectal); mejora los síntomas en NAFLD (hepatopatía grasa no-alcohólica); mejora la salud mental y neurológica (depresión, ansiedad, estado de ánimo, autismo); favorece la salud metabólica (obesidad, diabetes/resistencia a la insulina) y la salud cardíaca (disminución del colesterol); así como mejora algunos procesos alérgicos, sobre todo en neonatos (eccema, eccema atópico, alergia a los alimentos) y en relación a infecciones del tracto respiratorio superior; e incluso mejora el rendimiento deportivo.

Se han llevado a cabo varios estudios que avalan estos efectos, habiendo participado directamente en más de 15 ensayos clínicos aleatorizados desde 2004.

## PROBIÓTICOS Y SALUD INTESTINAL

Se ha demostrado que los probióticos mantienen la función normal de la mucosa intestinal y proporcionan protección no inmunológica contra la infección.

Basándose en un reciente metaanálisis/revisión Cochrane<sup>(3-6)</sup>, se ha analizado el impacto de los probióticos en diferentes trastornos gastrointestinales, tanto en niños como en adultos. Los resultados se recogen en la tabla 1. En niños, destacan sus efectos terapéuticos y en la reducción del tiempo de llanto en el cólico infantil; en la ECN, evitando las formas más graves y reduciendo la mortalidad; en la diarrea por rotavirus, disminuyendo significativamente la duración; en la DAA y en la DACD, reduciendo de forma importante su incidencia; y en los casos de estreñimiento, aumentando de forma significativa la frecuencia de deposiciones.

**TABLA 1. Los probióticos en la patología gastrointestinal.**

Metaanálisis/Revisión	Lactantes/Niños	Adultos
Cólico infantil	Significativo éxito del tratamiento con <i>L. reuteri</i> (RR 1,67), reduce el tiempo de llanto (DM: -0,49 min)	N/A
Enterocolitis necrotizante	Importante prevención de la ECN grave (RR 0,43) y de todas las causas de mortalidad (RR 0,65)	N/A
Infancia/Diarrea por rotavirus	Significativa reducción en la duración (DM: -0,41; P < 0,001)	N/A
Diarrea asociada a antibióticos	Significativa reducción en la incidencia de DAA (RR 0,46; P < 0,001)	Significativa reducción en la incidencia de DAA (RR 0,62; P < 0,00001)
Diarrea asociada a <i>C. difficile</i>	Significativa reducción en la incidencia de DACD (RR 0,35; P = 0,0004)	Significativa reducción en la incidencia de DACD (RR 0,41; P < 0,00001)
Estreñimiento	Significativo aumento en la frecuencia de deposiciones (MD 1,18; P = 0,02)	Significativa reducción en el tiempo de tránsito en 12,4 h, aumenta la frecuencia de deposiciones en 1,3 movimientos intestinales/sem
Síndrome intestino irritable	Datos insuficientes	Significativa mejoría global en los síntomas de SII (RR 0,79; P < 0,0001)

Adaptada de: referencia<sup>(3-6)</sup>.

### Los probióticos mantienen la función normal de la mucosa intestinal y proporcionan protección no inmunológica contra la infección.

En adultos destacan los resultados obtenidos reduciendo de forma importante la incidencia en la DAA y en la DACD; en el estreñimiento disminuyen el tiempo de tránsito en 12,4 horas y aumentan la frecuencia de deposiciones en 1,3 movimientos intestinales a la semana; en cuanto al SII, mejoran en general la sintomatología del paciente.

Hemos trabajado con dos formas de probióticos: Lab4 y Lab4b. Lab4 está formado por dos cepas de

*Lactobacillus acidophilus*, una cepa de *Bifidobacterium bifidum* y una de *Bifidobacterium animalis subsp lactis*. Se utiliza en adultos y niños.

Lab4b está formado por una cepa de *Lactobacillus salivarius*, *Lactobacillus paracasei*, *Bifidobacterium bifidum*, y *Bifidobacterium animalis subsp lactis*. Se utiliza en mujeres embarazadas y en neonatos.

En un ensayo clínico<sup>(7)</sup> de 2016, se estudió el efecto de la suplementación con probióticos Lab4 sobre los síntomas intestinales, los niveles de endotoxinas, la permeabilidad intestinal y la duración del tiempo de carrera en atletas aficionados que participan en maratones y triatlones. Estos deportistas experimentan síntomas gastrointestinales muy parecidos al SII.

El diseño de la prueba fue un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo. Se seleccionaron 30 deportistas voluntarios que iban a participar en el triatlón de Barcelona. Todos los voluntarios pasaron por un programa de entrenamiento estandarizado de 9 meses. En las últimas 12 semanas de su programa de entrenamiento, antes de la carrera, los voluntarios fueron asignados al azar en dos grupos; a uno se le administró diariamente 30 billones de probióticos Lab4, y al otro, placebo. Tras estas 12 semanas de tratamiento, los voluntarios realizaron el *Triatlón Barcelona Challenge* (3,8 km nadando en el mar, 180 km de bicicleta en carretera y 42,2 km de maratón). Los voluntarios proporcionaron muestras al inicio (semana 0), antes de la carrera (semana 12) y después de la carrera (6 días después del triatlón); además de completar un cuestionario mensual sobre síntomas intestinales.

Se midió la relación lactulosa/manitol (L/M) para evaluar la permeabilidad intestinal. Se observó que la permeabilidad intestinal estaba alterada en el grupo placebo, donde la proporción L/M aumentó significativamente desde el inicio hasta antes de la carrera y a los 6 días después de la carrera. Hubo un aumento de 4,2 veces en la relación L/M en el grupo placebo en comparación con un aumento de 0,6 veces para el grupo de probióticos. El entrenamiento intensivo aumenta la permeabilidad intestinal, así como el estrés de la carrera; pero este aumento no se consideró significativo en el grupo Lab4.

Al haber un aumento de la permeabilidad intestinal, es lógico pensar que habrá un mayor peligro de infección por endotoxinas, con riesgo potencial de bacteriemia y septicemia. Los resultados indicaron que los niveles de endotoxinas se redujeron significativamente con los probióticos Lab4 seis días después de la carrera, en comparación con los niveles iniciales. Esto representó una reducción general del

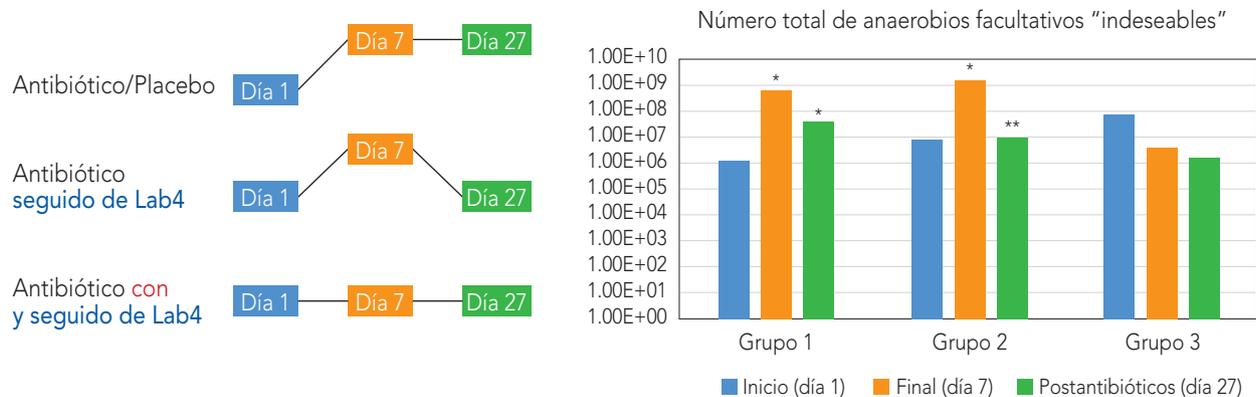
43,9% en los niveles de endotoxinas, en el grupo Lab4; mientras que no se observaron cambios en los niveles de endotoxinas en el grupo placebo.

En cuanto a los síntomas intestinales (hinchazón, náuseas, dolor o malestar gástrico/intestinal, calambres, estreñimiento, diarrea), se observó menor gravedad durante el entrenamiento, con puntuaciones significativamente más bajas en el grupo Lab4 en comparación con el placebo.

Anteriormente se había realizado otro ensayo clínico<sup>(8)</sup> en la Universidad de Cambridge, en la Facultad de Medicina, en colaboración con el Hospital Addenbrookes, uno de los más grandes del Reino Unido. En el primer ensayo clínico (ensayo clínico 1 Cambridge Lab4 Antibiótico) se investigó el efecto de los antibióticos sobre el crecimiento excesivo de microorganismos patógenos oportunistas.

Los patógenos oportunistas estudiados fueron: anaerobios facultativos totales, *Enterobacteria*, *Enterococci* y *Staphylococci*. El estudio se dividió en 3 brazos: grupo 1 con antibióticos más placebo durante 7 días y a continuación placebo durante otros 7 días; grupo 2 con antibióticos más placebo la primera semana y a continuación probióticos Lab4 durante la segunda semana; y grupo 3 con antibióticos más probióticos Lab4 durante 7 días para finalizar con probióticos Lab4 durante otros 7 días. Se tomaron muestras los días 1 (control), 7, 12, 17 y 27. Puede sorprender por qué se simultaneó la administración de antibióticos y probióticos, dado el efecto letal de los antibióticos sobre los probióticos; pero los resultados, inesperadamente, mostraron que el uso combinado mejoraba los resultados.

Así, en el grupo 1, se observó un incremento significativo de los microorganismos patógenos a los 7 días, que se mantienen elevados a los 27 días, por lo que puede calificarse de sobrecrecimiento de los



**FIGURA 2.** Resultados del ensayo clínico 1 Cambridge Lab4 Antibiótico.

patógenos oportunistas. En el grupo 2, el control a la primera semana refleja el mismo sobrecrecimiento que en el grupo 1, pero en el último control a los 27 días, se observa que la adición del probiótico ha reducido de forma significativa el sobrecrecimiento de los patógenos, hasta alcanzar los niveles basales del inicio del estudio. Los resultados más interesantes se observan en el grupo 3, en el que se administraron probióticos junto con el antibiótico, seguidos de probióticos en la segunda semana (Fig. 2). En este caso no se refleja el sobrecrecimiento inicial de los patógenos oportunistas en el control del día 7, y se mantienen los niveles de normalidad a lo largo del ensayo.

La conclusión fue que el uso de probióticos desde el inicio del tratamiento antibiótico, ayuda a prevenir el sobrecrecimiento excesivo de patógenos oportunistas. Se recomienda administrar el probiótico conjuntamente con el antibiótico y no al cabo de unas horas.

Otro ensayo clínico<sup>(9)</sup>, también realizado en Cambridge, fue el ensayo Lab4 *Clostridium difficile*, cuyo objetivo fue valorar la eficacia de los probióticos Lab4 para prevenir o reducir la infección por *Clostridium difficile* y la diarrea asociada en pacientes que reciben antibióticos. Este estudio tenía gran importancia clínica porque la diarrea por *C. difficile* es una de las más graves y difíciles de tratar.

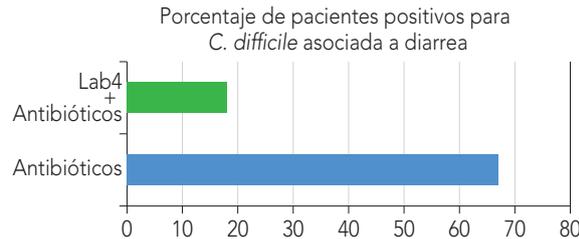
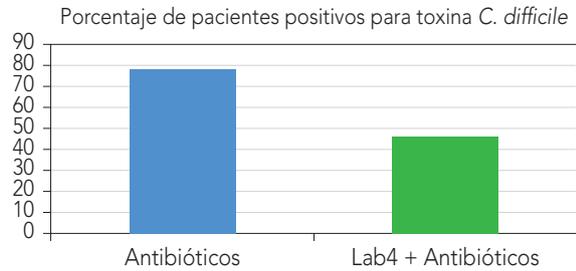
La prueba se diseñó como un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo. Se seleccionaron 138 pacientes que iniciaron tratamiento con antibióticos, y se asignaron al azar en dos grupos, uno al que se administró diariamente 25 billones de probióticos Lab4 y otro con placebo. El estudio duró 20 días y se obtuvieron muestras fecales los días 0 y 20. Se monitorizó la presencia de *C. difficile*, la presencia de toxinas de *C. difficile* y la incidencia de diarrea por *C. difficile*.

Los resultados (Fig. 3) indicaron que, sorprendentemente, la presencia de *C. difficile* fue del 13,0% en

1. Incidencia de *C. difficile*:  
Placebo: 13,0%  
Lab4: 15,9%

2. Incidencia de toxina de *C. difficile*:  
Placebo: 78% positivos  
Lab4: 46% positivos

3. Desarrollo de diarrea asociada a  
*C. difficile*:  
Placebo: 67% positivos (7 pacientes)  
Lab4: 18% positivos (2 pacientes)



Adaptada de: Plummer S, et al. *Int Microbiol.* 2004; 7: 59-62.

**FIGURA 3.** Resultados del ensayo clínico Cambridge Lab4 *Clostridium difficile*.

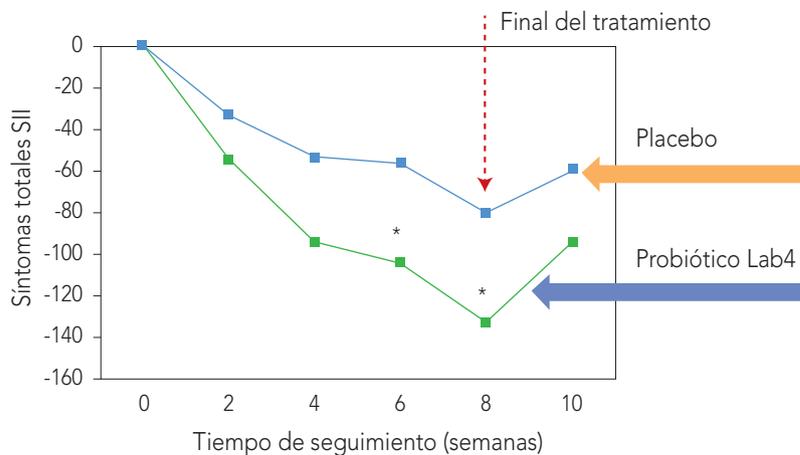
el grupo placebo y del 15,9% en el grupo Lab4. La incidencia de toxina de *C. difficile* fue del 78% de positivos en el grupo placebo y del 46% en el grupo Lab4. En cuanto al desarrollo de diarrea por *C. difficile*, se registraron 67% positivos (7 pacientes) en el grupo placebo y solo 18% positivos (2 pacientes) en el grupo Lab4. Este estudio, aunque no abarcó una muestra demasiado grande, sigue siendo actualmente uno de los más claros en cuanto a los efectos beneficiosos de los probióticos en relación con el *C. difficile*.

Dentro de los estudios a nivel intestinal, se llevó a cabo un ensayo clínico en la Facultad de Medicina de Sheffield, en relación con el SII. El ensayo Sheffield Lab4 SII se diseñó como un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo<sup>(10)</sup>. La muestra se formó con 52 personas con SII, de acuerdo a los criterios de Roma II, que fueron asignadas al azar para tomar diariamente 25 billones de probióticos

Lab4 o placebo durante 8 semanas. Los síntomas del SII se evaluaron cada 2 semanas durante el periodo de estudio y nuevamente a las 10 semanas (2 semanas después de finalizar el tratamiento con probióticos o placebo).

Hay que destacar que, en todos estos estudios presentados, se ha utilizado el mismo tipo de probióticos (Lab4), y con la misma dosificación (25 billones). Es importante resaltar que la dosis ha de ser la adecuada para poder valorar el efecto de los probióticos.

Considerando que el SII es en sí mismo un síndrome y no una enfermedad, los resultados obtenidos muestran una reducción significativa de los síntomas generales que sufre el paciente; concretamente la cantidad de días con dolor, la gravedad del dolor, la hinchazón, el grado de satisfacción con el hábito intestinal y el nivel de calidad de vida.



Adaptado de: Williams EA, et al. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009; 29: 97-103.

**FIGURA 4.**  
Resultados del ensayo clínico Sheffield Lab4 SII.

La conclusión es que se observa una diferencia significativa a favor del tratamiento probiótico, a pesar del fuerte efecto placebo que se refleja en la gráfica (Fig. 4). En todos los estudios en pacientes con SII, es frecuente encontrar este fuerte efecto del placebo, independientemente del tratamiento estudiado, por el importante componente emocional y psicológico de este síndrome. Otra conclusión de este estudio es que, al retirar el tratamiento, vuelve a aumentar la sintomatología, por lo que es necesario mantener la suplementación con probióticos en el tiempo, quizás de forma indefinida, para mantener el efecto reductor en la clínica del SII.

## PROBIÓTICOS Y SALUD INMUNITARIA

La creciente progresión de la enfermedad alérgica es muy preocupante. La Academia Europea de Alergia e Inmunología Clínica estima que el 50% de la población de la UE tendrá algún tipo de alergia en

el año 2025. Otro dato alarmante es que la prevalencia de asma ha tenido un aumento a nivel mundial de un 50% cada década durante los últimos 50 años, con 250.000 muertes por año atribuidas a esta enfermedad. Asimismo, en todo el mundo, las tasas de sensibilización a uno o más alérgenos comunes en niños en edad escolar son del 40-50%<sup>(11)</sup>.

**Los probióticos redujeron un 29% el riesgo de sensibilización atópica cuando se administraron prenatalmente a la madre embarazada y postnatalmente al recién nacido.**

Cuando se analizan las causas de estas dramáticas estadísticas, la "hipótesis de la higiene" es la que ofrece el mejor fundamento para justificar este espectacular aumento en los procesos alérgicos<sup>(11)</sup>. Esta hipótesis señala, esencialmente, que el sistema inmunitario del neonato está "infraexpuesto" al mundo

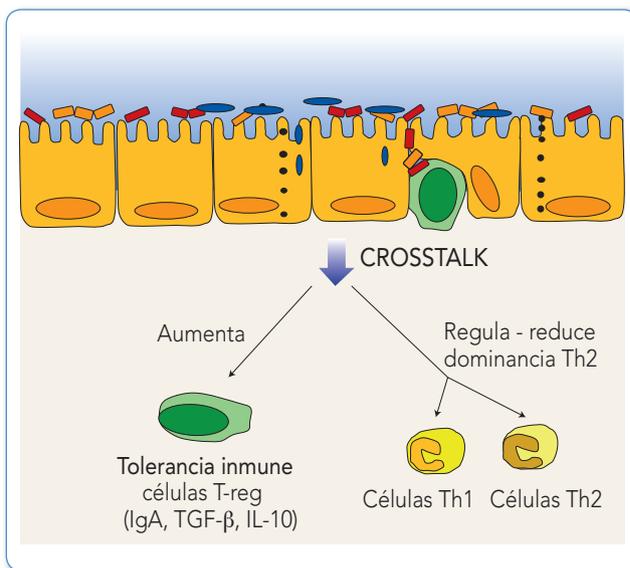
microbiano, y esta falta de exposición hace que el sistema inmunitario sea más propenso a desarrollar alergias. Esta baja exposición se ve propiciada por el parto por cesárea (por la falta de exposición a la flora vaginal), el uso de antibióticos (pre y postnatales y para bebés) y por la limpieza ambiental. En EE.UU., por ejemplo, está muy extendida la administración de antibióticos, alcanzando al 50-60% de los nacimientos.

Hay que tener en cuenta que el sistema inmunitario en el neonato no está totalmente desarrollado ni equilibrado. La microbiota desempeña un papel fundamental, adquirida en el momento del nacimiento y durante el periodo neonatal, en el desarrollo del sistema inmune. Además, la microbiota propicia el equilibrio necesario del sistema inmune que también se encuentra afectado en estos casos de baja exposición microbiana. En este contexto, los probióticos pueden proporcionar un mecanismo seguro para exponer al neonato al "mundo microbiano".

Para valorar la eficacia de los probióticos en la prevención de alergias, nos podemos remitir a dos metaanálisis<sup>(12,13)</sup>. El primero de ellos mostró que los probióticos redujeron significativamente el riesgo de eccema en un 22%, en comparación con el placebo (RR 0,78; IC 95%: 0,69 a 0,89). Este dato es relevante porque el eccema es la primera manifestación de enfermedad alérgica en el neonato.

Los probióticos redujeron significativamente el riesgo de eccema cuando se administraron en el último trimestre del embarazo (RR 0,72; IC 95%: 0,61 a 0,85), cuando fueron tomados por madres en lactancia materna (RR 0,61; IC 95%: 0,50-0,74), o cuando se les dio a los bebés y/o a las madres (RR 0,81; IC 95%: 0,70 a 0,94).

En el segundo metaanálisis<sup>(14)</sup> sobre 17 ensayos clínicos, los probióticos redujeron significativamente el riesgo de sensibilización atópica en un 29% cuando se administraron de manera prenatal a la



**FIGURA 5.** Participación de la microbiota intestinal en el desarrollo de la tolerancia inmune en neonatos.

madre embarazada y postnatal al recién nacido (RR 0,71; IC 95%, 0,57-0,89). No se observó ningún efecto cuando los probióticos se administraron únicamente de forma prenatal a la madre o postnatal al recién nacido. Es decir, para conseguir este efecto beneficioso de los probióticos, se deben administrar conjuntamente a la madre y al bebé.

El mecanismo de acción de los probióticos a nivel del sistema inmune está relacionado con la participación de la microbiota intestinal en el desarrollo de la tolerancia inmune en neonatos (Fig. 5).

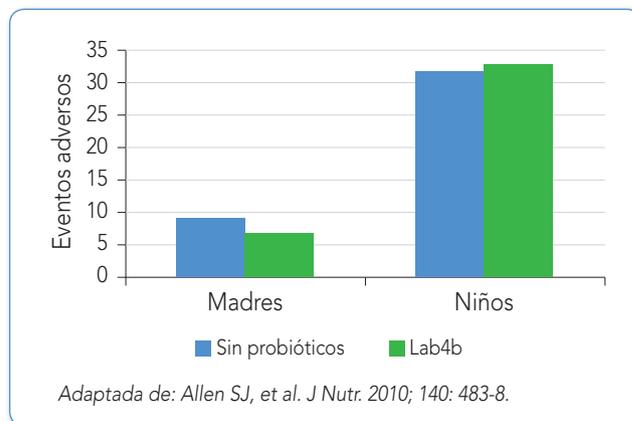
Los probióticos, junto con la microbiota inicial, tienen un efecto beneficioso sobre el sistema inmune inmaduro. Hay que tener en cuenta que, en el feto, el sistema inmune siempre es inmaduro. En caso contrario, el feto sufriría un rechazo inmunológico por parte de la madre.

El efecto de la microbiota sobre el sistema inmune se refleja en el aumento de la tolerancia inmunológica mediada por las células T-reg (IgA, TGF- $\beta$ , IL-10), y regulando y reduciendo la dominancia de las células Th2 y Th1, tras el nacimiento, lo que reduce el riesgo de desarrollar alergias.

En 2014 participé en el estudio Swansea<sup>(15)</sup>, uno de los estudios más grandes que se ha llevado a cabo sobre el efecto de los probióticos Lab4b en la prevención de alergias. Fue un ensayo clínico controlado con placebo, doble ciego, aleatorizado (ISRCTN 26287422), con un grupo activo y un grupo placebo. En ambos casos se les administró una cápsula de aspecto idéntico, en el grupo activo contenía 10 billones de probióticos Lab4b (*Lactobacillus salivarius*, *Lactobacillus paracasei*, *Bifidobacterium bifidum* y *Bifidobacterium animalis sbsp lactis*), y en el grupo placebo contenía ingredientes base. Se seleccionaron 454 madres a las que se administró Lab4b o placebo durante el último mes de embarazo. Posteriormente se siguió con el mismo tratamiento (probióticos o placebo) a los recién nacidos, todos los días durante los 6 meses posteriores al nacimiento. Se realizó un examen clínico en busca de síntomas de asma de origen atópico (mediado por un proceso alérgico), y se hicieron pruebas de sensibilización cutánea a los 6 meses y a los 2 años de seguimiento.

Respecto al dilema ético de administrar cualquier tipo de tratamiento a un neonato sano, es importante confirmar la seguridad de los probióticos en los recién nacidos. Se ha constatado<sup>(16)</sup> que la administración de Lab4b no se ha asociado con eventos adversos en las madres ni en sus bebés (Fig. 6). Tampoco se han detectado infecciones por lactobacilos o bifidobacterias asociadas al tratamiento con probióticos.

Una de las valoraciones del estudio fue la sensibilización atópica, medida por la reacción SPT posi-



**FIGURA 6.** Evaluación de la seguridad de la administración de probióticos en recién nacidos.

tiva a uno o más de los siguientes alérgenos: leche de vaca, huevo, polen, ácaro del polvo doméstico y caspa de gato. A los 6 meses, la diferencia entre ambos grupos fue muy significativa, con un 11% de reacciones positivas en el grupo placebo, frente al 4% en el grupo probiótico. A los 2 años, se mantuvo la diferencia, siendo un 18,5% de SPT positivos en el grupo placebo y un 10,5% en el grupo probiótico. El resultado fue por tanto de una reducción significativa del 44% en la sensibilización atópica en el grupo tratado con Lab4b a los 2 años<sup>(16)</sup>.

Como consecuencia de estos resultados, se extraen varias conclusiones. En primer lugar, que la mayoría de procesos alérgicos se establecen a partir de los 6 meses de vida. Hay que tener en cuenta que en este estudio se finalizó la administración de probióticos a los 6 meses de edad; sin embargo, todavía se constata un efecto importante en la reducción de la sensibilización atópica transcurridos 18 meses, lo que sugiere su efecto sobre el sistema inmune.

En cuanto a la presencia de eccema atópico, definido como la medida del índice de SCORAD de

erupción cutánea junto con reacción SPT positiva para, al menos, un alérgeno, se obtuvo un 56% de reducción significativa en su incidencia a los 2 años de edad. La diferencia a los 6 meses fue de 8,8% en el grupo placebo frente a 2,7% en el grupo probiótico; manteniéndose una diferencia significativa a los 2 años, con 12,1% en el grupo placebo y 5,3% en el grupo probiótico. Este dato es clínicamente muy relevante porque los niños que presentan eccema atópico a los 2 años, tienen un elevado factor de riesgo de desarrollar asma posteriormente, que ya se considera una patología más grave.

**La administración de probióticos ayuda a reducir el número y la duración de ITRS aguda, así como la administración necesaria de antibióticos.**

Hay una revisión *Cochrane*<sup>(17)</sup>, con una muy amplia muestra de 3.720 participantes, entre niños y adultos, que analizó el efecto de los probióticos en la mejora del funcionamiento inmune. En este trabajo se observó un 47% de reducción en el número de participantes que experimentaron, al menos, un episodio de infección aguda del tracto respiratorio superior (ITRS) ( $P < 0,001$ ), y la duración media de cada episodio de ITRS aguda disminuyó en 1,89 días ( $P < 0,001$ ). Asimismo, se consiguió reducir en un 35% la tasa de prescripción de antibióticos para ITRS aguda en niños (RR 0,65; IC 95%: 0,45 a 0,94;  $P = 0,024$ ).

En resumen, la administración de probióticos ayuda a reducir el número y la duración de ITRS aguda, así como a disminuir la administración necesaria de antibióticos.

En 2015 se publicó un trabajo sobre la relación de los probióticos Lab4 en la prevención de las in-

**TABLA 2. Tasa de incidencia de síntomas de ITRS.**

	Incidencia RR (IC 95%)	Valor P
Síntomas ITRS	0,67 (0,52-0,86)	0,0019
<i>Síntomas individuales ITRS</i>		
– Estornudos	0,29 (0,19-0,47)	< 0,001
– Tos	0,55 (0,40-0,76)	< 0,001
– Rinorrea	0,64 (0,47-0,87)	0,005
– Nariz tapada	1,15 (0,69-1,91)	0,600
– Dolor de garganta	0,70 (0,39-1,26)	0,235
<b>Reducción significativa del 33% en incidencia de síntomas de ITRS</b>		

Adaptada de: referencia<sup>(18)</sup>.

fecciones del tracto respiratorio superior (estudio Prochild 1)<sup>(18)</sup>. Se basó en un estudio controlado con placebo, doble ciego, aleatorizado (ISRCTN 28722693). Se seleccionaron 57 niños de 3 a 6 años a los que se administró una tableta masticable cada día durante 6 meses. De manera aleatoria fueron asignados a un grupo activo, en el que la tableta contenía 12,5 billones de probióticos Lab4 junto con 50 mg de vitamina C, o a un grupo placebo con una tableta de aspecto idéntico con ingredientes de base.

Los resultados obtenidos (Tabla 2) muestran que, durante este periodo de 6 meses, la incidencia de los síntomas de ITRS se redujeron de forma sensible en un 33% ( $P = 0,0019$ ) en el grupo probiótico frente al grupo placebo. Por ejemplo, los estornudos disminuyeron un 71%, la rinorrea un 36%, la nariz tapada un 15%, el dolor de garganta un 30% y la tos un 45%.

También se observó una reducción significativa del 49% en la duración de los síntomas de ITRS en el grupo probiótico, disminuyendo el número de días en el conjunto de las diferentes manifestaciones clínicas.

Como consecuencia de estos resultados, se analizó el absentismo escolar y se observó una reducción significativa del 30% en la incidencia de absentismo a los centros preescolares en el grupo de niños tratados con probióticos (RR 0,70; IC 95%: 0,55 a 0,91)<sup>(18)</sup>. Este dato es muy relevante desde el punto de vista de los padres, sobre todo en los casos en que trabajen ambos.

El efecto de los probióticos se refleja también en el número de visitas al pediatra por causa de ITRS, que disminuyó en un 45% en el grupo Lab4. De la misma manera, el 24,1% de los niños en el grupo placebo recibió antibióticos orales en comparación con solo el 14,3% de los niños que tomaron probióticos Lab4 y vitamina C. Además, hubo una reducción significativa en el uso de medicamentos para la tos en el grupo prebiótico<sup>(18)</sup>.

El estudio Prochild 2 consiste en una repetición del Prochild 1, con el objetivo de seguir analizando el efecto de los probióticos Lab4 en la prevención de las infecciones del tracto respiratorio superior. También fue un estudio controlado con placebo, doble ciego, aleatorizado<sup>(18)</sup>. En este caso, la muestra fue mayor, estando formada por 214 niños que asistían a la escuela preescolar (3-6 años) o a primaria (7-10 años). A todos ellos se les administró una tableta masticable, de aspecto idéntico, cada día durante 6 meses. En el grupo activo, la tableta contenía probióticos Lab4 (12,5 billones) y vitamina C (50 mg), mientras que en el grupo placebo solo contenía ingredientes de base. Actualmente se ha completado el estudio y está en proceso el análisis de los datos.

La selección de los niños se realizó en dos tiempos; la fase 1 en otoño/invierno 2017-2018 y la fase 2 en otoño/invierno 2018-2019. En la primera fase participaron 80 niños, siendo el 52,5% de edad preescolar y el 47,5% de edad escolar. Los resultados preliminares de la fase 1 se recogen en la tabla 3, en la que se muestra una reducción del 16% en los síntomas por ITRS. Puede no ser una gran diferencia,

**TABLA 3. Resultados preliminares de la fase 1 del estudio Prochild 2.**

	Incidencia RR (IC 95%)	Valor P
Síntomas ITRS	0,84 (0,78-0,90)	< 0,0001
Sibilancias	0,43 (0,23-0,80)	0,0078
Diarrea	0,58 (0,34-0,99)	0,0461

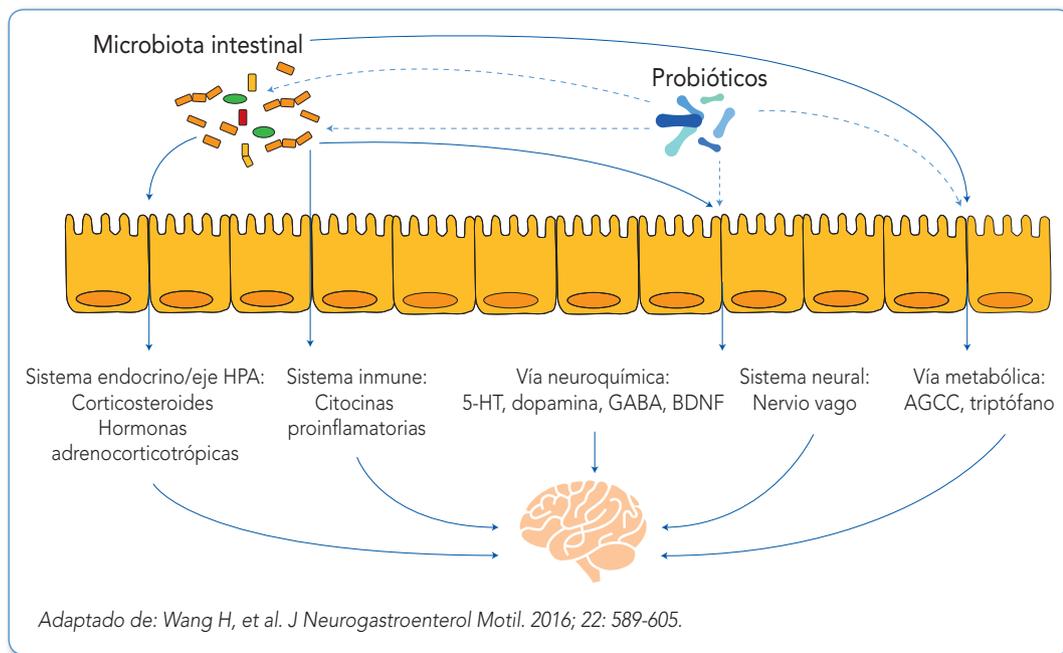
*Adaptada de: referencia<sup>(18)</sup>.*

pero no deja de ser significativa; y, sobre todo, mantiene la consistencia del efecto beneficioso de los probióticos en la reducción de los síntomas por ITRS.

## PROBIÓTICOS Y EL EJE INTESTINO-CEREBRO

La existencia de un eje intestino-cerebro ha suscitado gran interés desde el punto de vista del posible efecto de los probióticos a este nivel. Se ha estudiado el mecanismo de acción de los probióticos<sup>(19)</sup>, indirectamente a través de sus efectos sobre la microbiota intestinal por varios mecanismos de acción (Fig. 7): a través del sistema endocrino y del eje hipotalámico-pituitario-adrenal (mediante la acción de los corticosteroides y las hormonas adrenocorticotrópicas), del sistema inmune (por las citoquinas proinflamatorias); y, conjuntamente, de forma directa, también por su interacción con el sistema neural (nervio vago), por vía neuroquímica (por la producción de 5-HT, dopamina, ácido gamma-amino butírico o GABA, factor neurotrófico derivado del cerebro o BDNF), y por vía metabólica (ácidos grasos de cadena corta o AGCCs, triptófano).

La existencia de este eje cerebro-intestino-microbiota justifica el impacto de los probióticos a nivel fisiológico y de diferentes patologías como



**FIGURA 7.**  
Mecanismos de acción de los probióticos sobre el SNC.

depresión, ansiedad, autismo, esquizofrenia, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, dolor, adicción, esclerosis múltiple u obesidad<sup>(20,21)</sup>.

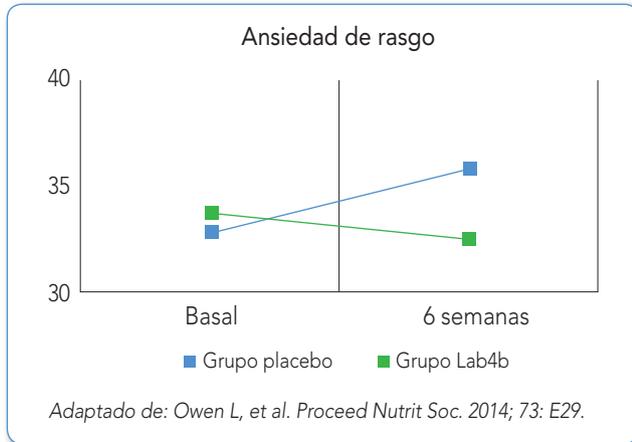
### **El eje cerebro-intestino-microbiota justifica el efecto de los probióticos sobre el estado de ánimo, depresión, ansiedad y nivel cognitivo.**

Hay estudios<sup>(22-24)</sup> que manifiestan evidencia del efecto de los probióticos sobre el estado de ánimo, depresión, ansiedad y nivel cognitivo. Se vio que los probióticos disminuyeron significativamente las puntuaciones de la escala de depresión, tanto en población sana como en pacientes con trastorno depresivo mayor (metaanálisis; DME = -0,30; IC 95%: -0,51 a -0,09; P = 0,005). Otro metaanálisis concluye

con datos de una reducción significativa de la ansiedad, la depresión y el estrés percibido en individuos adultos sanos (metaanálisis; DME = 0,34; IC 95%: 0,07 a 0,61; P = 0,01). Un tercer metaanálisis también refleja mejoras significativas en el estado de ánimo de personas con síntomas depresivos leves a moderados (metaanálisis; DME = -0,68; IC 95%: -1,3 a -0,07; P = 0,029), pero sin efectos significativos en individuos sanos.

Para conocer el impacto de los probióticos Lab4 sobre la ansiedad y la función cognitiva, hemos realizado un estudio<sup>(25)</sup> con el objetivo de valorar el efecto de estos probióticos en los sentimientos generales de ansiedad, el estado de ánimo y la función cognitiva en individuos sanos. Se diseñó un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo. La muestra la formaron 50 voluntarios sanos, de 19 a 38 años de edad, asignados al azar para tomar dia-

## PROBIÓTICOS Y SU EFECTO SOBRE EL COLESTEROL Y LA COMPOSICIÓN CORPORAL



**FIGURA 8.** Efecto de los probióticos Lab4 sobre la ansiedad de “rasgo”.

riamente 50 billones de probióticos Lab4 o placebo, durante 6 semanas. Los voluntarios completaron los cuestionarios sobre el estado de ánimo y ansiedad (Escala de valoración del estado de ánimo de Bond Lader, Inventario de Ansiedad Estado-Rasgo, STAI), y se sometieron a una completa batería de pruebas cognitivas computarizadas (COMPASS).

Se analizó la ansiedad estado-rasgo (*Trait Anxiety*) que hace referencia a la tendencia del individuo a experimentar ansiedad en respuesta a la anticipación de una amenaza futura, a sentir miedo por la sensación de vulnerabilidad. Los resultados del ensayo indicaron que los probióticos Lab4 disminuyeron significativamente los niveles de ansiedad de “rasgo” en comparación con el grupo placebo ( $P = 0,042$ ) (Fig. 8).

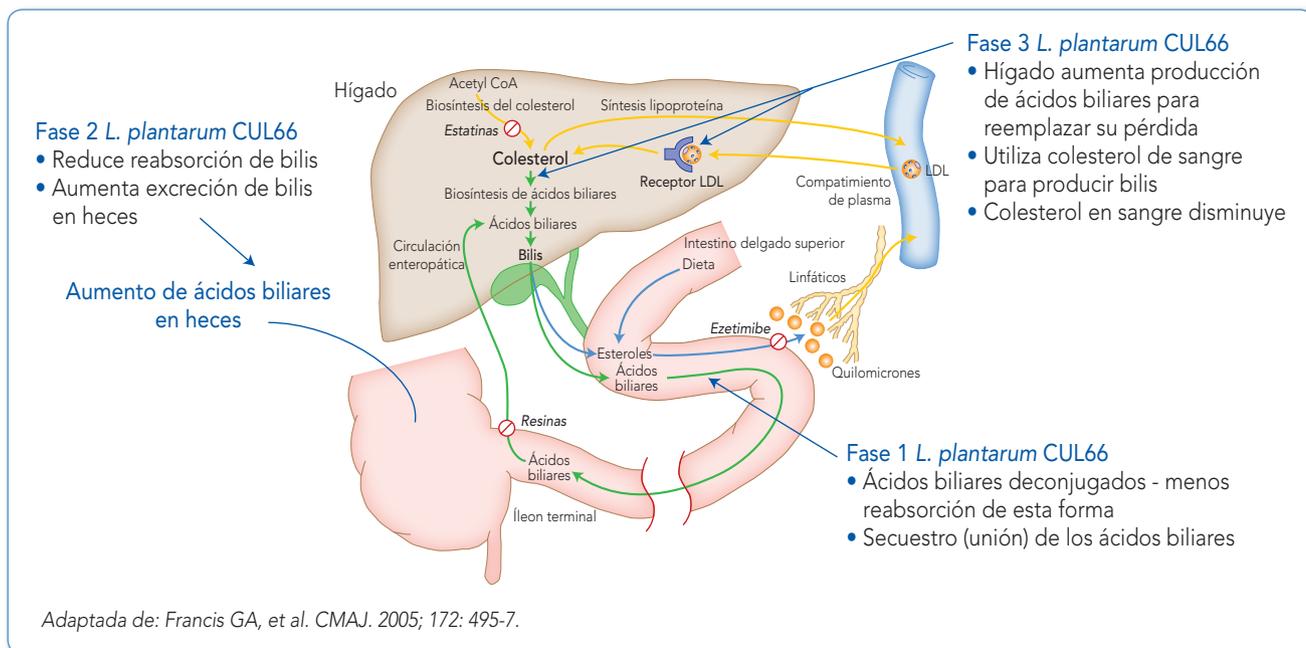
Pero también se estudió el efecto de Lab4 sobre la continuidad de la atención, o capacidad para concentrarse y evitar distracciones; observándose un significativo aumento en el grupo suplementado con Lab4 con respecto a un nivel disminuido en el grupo placebo ( $P = 0,035$ ).

Se ha estudiado también el efecto de los probióticos sobre el metabolismo del colesterol y la composición corporal. A través de un metaanálisis<sup>(26)</sup> sobre 32 estudios, con 1.971 participantes, se ha puesto de manifiesto que la suplementación con probióticos redujo significativamente el colesterol total en suero en 13,27 mg/dl (0,34 mmol/L). Los efectos fueron más importantes cuando los niveles basales de triacilglicérols eran más elevados, y se administraron las cápsulas de probióticos durante un periodo de intervención más prolongado.

Otro metaanálisis<sup>(27)</sup> sobre 15 estudios, con 976 participantes, analizó el impacto de *Lactobacillus* sobre los niveles de colesterol, concluyendo que el consumo de *Lactobacillus* redujo significativamente el colesterol total en 0,26 mmol/L y el colesterol LDL en 0,23 mmol/L, siendo más fuerte el efecto cuando se administró *L. plantarum* o *L. reuteri*.

Respecto a la composición corporal, un metaanálisis<sup>(28)</sup> sobre 15 estudios, con 957 participantes cuyo IMC medio fue de 27,6, concluyó que la suplementación con probióticos redujo significativamente el peso corporal (-0,6 kg), el IMC (-0,27) y el porcentaje de grasa (-0,6%); lo que se consideran efectos moderados pero significativos.

Este efecto es consecuencia del efecto de *L. plantarum* CUL66 sobre el metabolismo del colesterol (Fig. 9). En la fase 1, *L. plantarum* inhibe la reabsorción de ácidos biliares deconjugados y se une mediante enlaces a los ácidos biliares. En una segunda fase, *L. plantarum* reduce la reabsorción de la bilis y aumenta la excreción de bilis en heces. Finalmente, en la fase 3, el hígado aumenta la producción de ácidos biliares para reemplazar esa pérdida, utilizando el colesterol de la sangre para



**FIGURA 9.** Efecto de *L. plantarum* sobre el metabolismo del colesterol.

producir la bilis, por lo que el colesterol en sangre disminuye<sup>(29)</sup>.

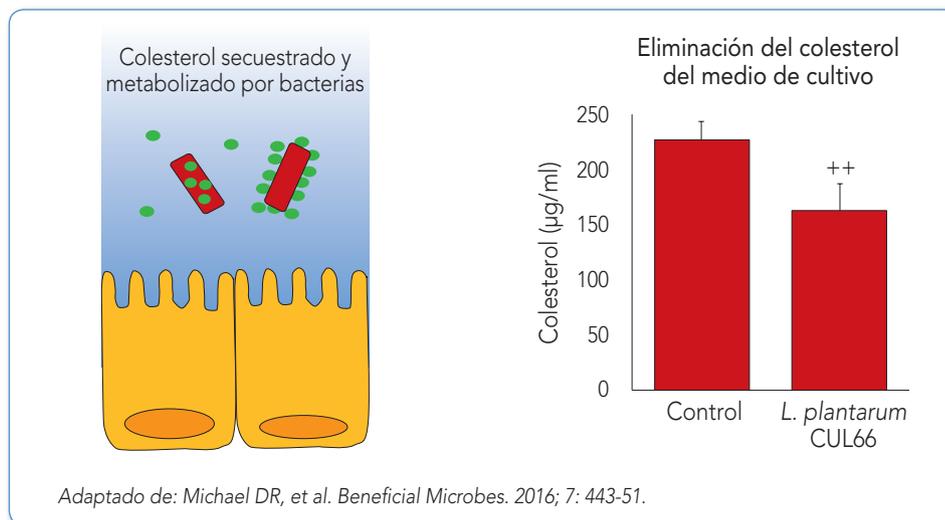
**La suplementación con probióticos reduce significativamente el colesterol total, el colesterol LDL, el peso corporal, el IMC y el porcentaje de grasa.**

En un estudio *in vitro*<sup>(30)</sup>, se ha demostrado cómo el colesterol es secuestrado y metabolizado por *L. plantarum* en cultivos de células epiteliales (Fig. 10).

Dos estudios en roedores<sup>(31)</sup>, analizando el efecto de los probióticos Lab4 y *L. plantarum* en el metabolismo del colesterol y el control de peso, de-

mostraron un efecto significativo de los probióticos en la reducción del colesterol total y del colesterol LDL. Además, en el grupo probiótico, fue menor el aumento de peso inducido por la dieta, en comparación con el grupo placebo.

Se acaba de terminar un estudio<sup>(32)</sup>, que está pendiente de publicación, sobre el efecto de Lab4 y *L. plantarum* en la composición corporal. Es un ensayo controlado con placebo, doble ciego y aleatorizado, con una muestra de 220 adultos (IMC 25-34,9; circunferencia de la cintura > 89 cm para mujeres y > 100 cm para hombres). Se les administró una cápsula, de aspecto idéntico, por día durante 6 meses, que en el grupo activo contenía 50 billones de probióticos Lab4 y en el grupo placebo estaba formada por ingredientes de base. Los individuos estudiados



**FIGURA 10.** Efecto de *L. plantarum* sobre el coolesterol en la luz intestinal.

no siguieron ninguna dieta hipocalórica y la única intervención fue la ingesta de la cápsula.

Los resultados reflejan los cambios observados en la composición corporal (Fig. 11). Se observó una reducción significativa en el grupo probiótico, respecto al grupo placebo, en el peso corporal (-1,30 kg;  $p < 0,001$ ), en la circunferencia de la cintura (-0,94 cm;  $p < 0,001$ ) y en el IMC (-0,45 kg/m<sup>2</sup>;  $p < 0,001$ ). La diferencia significativa entre ambos grupos fue bastante elevada, lo que demuestra que, sin ningún otro tipo de intervención, los probióticos tienen un impacto reductor sobre el peso corporal. Este es el primer ensayo realizado con una muestra elevada, que señala una diferencia tan significativa de los probióticos en los resultados.

## PROBIÓTICOS Y SALUD DE LA MUJER

Los probióticos como terapia adyuvante para la candidiasis vulvovaginal aumentaron la tasa de cu-

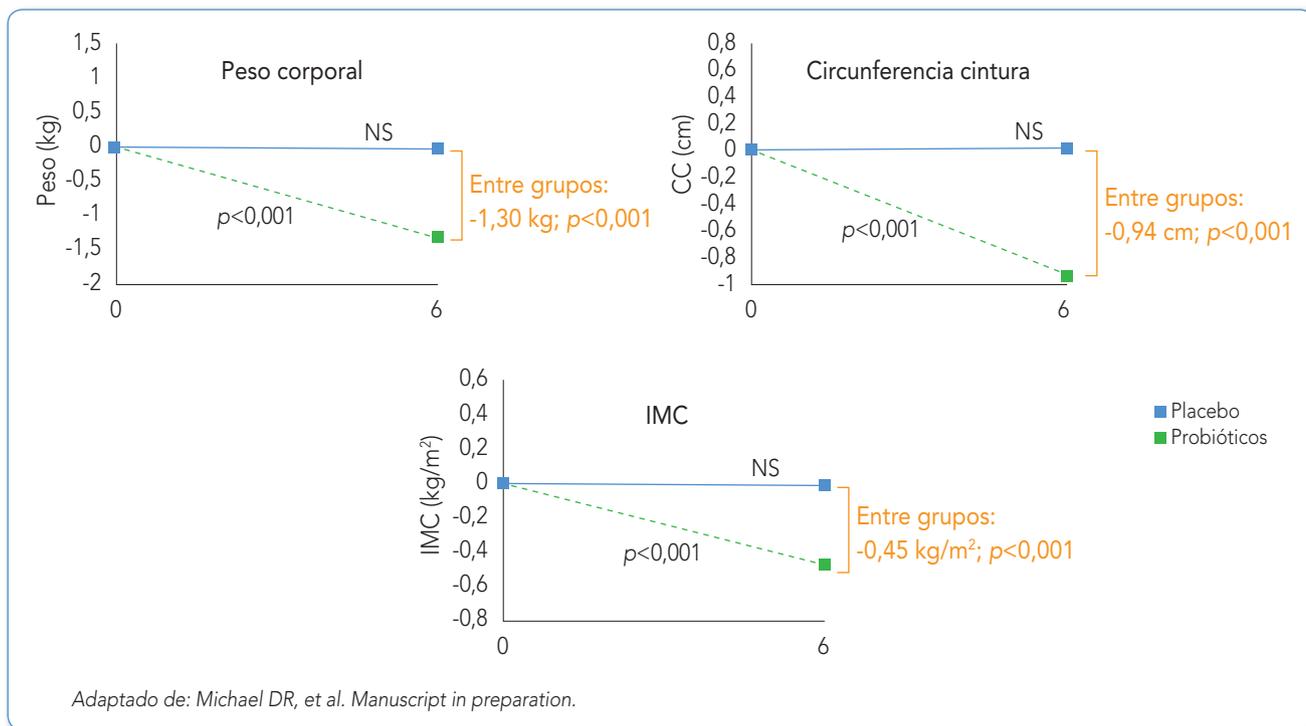
ración clínica y micológica a corto plazo y disminuyeron la tasa de recaída en un mes; como se demostró en una revisión *Cochrane*<sup>(33)</sup>, sobre 1.656 mujeres (RR 1,14; RR 1,06; y RR 0,34; respectivamente).

Se encontró una reducción no significativa en el riesgo de infecciones bacterianas recurrentes del tracto urinario con probióticos, en una revisión *Cochrane*<sup>(34)</sup>, con 352 mujeres y niños (RR 0,82;  $P = 0,2$ ). Sin embargo, los datos fueron escasos y procedían de pequeños estudios con un deficiente seguimiento metodológico.

Otro estudio<sup>(35)</sup> mostró que los probióticos mejoraron significativamente la tasa de curación en mujeres con vaginosis bacteriana (RR 1,53).

## PROBIÓTICOS Y RENDIMIENTO DEPORTIVO

Para estudiar el efecto de los probióticos Lab4 en el rendimiento sobre la carrera en clima caluroso, se realizó un ensayo en Australia<sup>(36)</sup>, doble ciego,



**FIGURA 11.** Efecto de probióticos Lab4 en la composición del cuerpo.

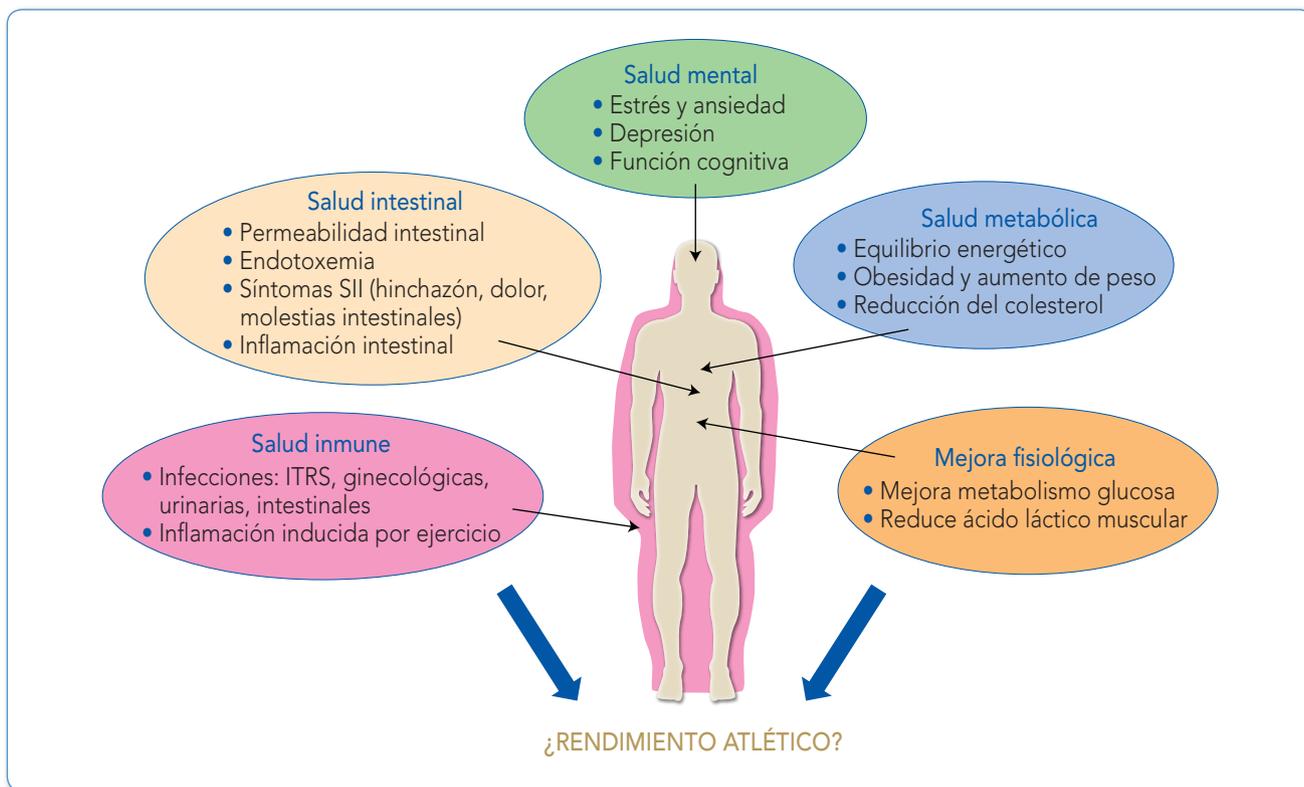
cruzado, con 10 corredores masculinos que fueron complementados con Lab4 (probiótico de múltiples cepas) a los que se administró una cápsula idéntica (45 billones de probiótico o placebo) durante 4 semanas. Transcurrido este tiempo, se les pidió que corrieran hasta la extenuación y se observó que la suplementación con probióticos Lab4 aumentó significativamente el tiempo de carrera hasta la fatiga en 17,5% ( $p = 0,033$ ), en condiciones ambientales cálidas (35°C, 40% humedad relativa).

Esta mejoría del rendimiento deportivo<sup>(7)</sup>, tras 12 semanas de suplementación con Lab4, también se evidenció en la Triatlón Barcelona Challenge (basada en 3,8 km a nado en el mar, 180 km en bicicleta y

42,2 km de maratón), con una reducción del tiempo efectuado del 10%.

En la prueba extrema del Maratón de Sables, en que se corren 294,4 km (una maratón diaria durante 7 días), en el desierto del Sahara (20-50°C), la reducción fue del 12% del tiempo necesario para completar la prueba<sup>(37)</sup>.

El efecto de la suplementación con probióticos durante 28 días también se ha estudiado en el rendimiento de 29 corredores de maratón. En promedio, ambos grupos terminaron algo más lento que sus mejores resultados personales, aunque los del grupo probiótico terminaron más rápido y más cerca de su mejor marca (15 minutos) que los del grupo placebo



**FIGURA 12.** Mecanismo potencial por el que los probióticos promueven el rendimiento deportivo.

(25 minutos). La conclusión importante de este trabajo es que con la suplementación de probióticos casi se alcanzó la mejor marca personal de cada corredor.

---

**Los probióticos demuestran un efecto consistente sobre la mejora del rendimiento deportivo.**

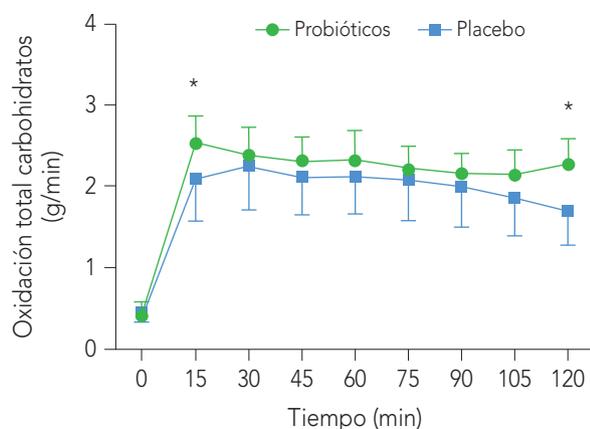
---

En todos estos estudios, los probióticos demuestran un efecto consistente sobre la mejora del rendimiento

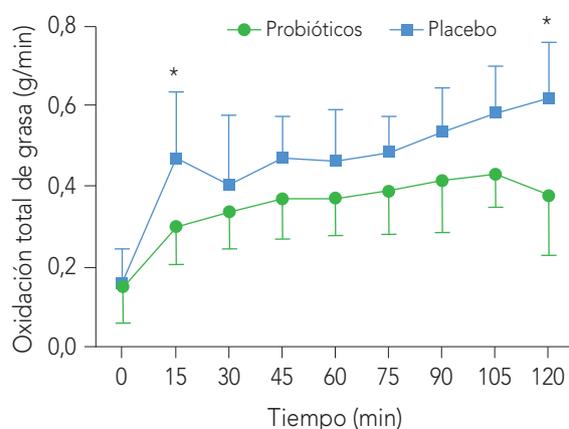
deportivo. El mecanismo potencial por el que los probióticos promueven el rendimiento atlético se recoge en la figura 12.

De entrada, hay que considerar lo difícil que resulta valorar mejoras en la salud, desde el punto de vista fisiológico, en personas que están previamente sanas. Por eso, ayuda a valorar este efecto de “mayor nivel de salud” cuando se relaciona con el rendimiento deportivo.

Los diferentes niveles a los que actúan los probióticos se pueden concretar en que: mejoran la salud intestinal (endotoxemia; permeabilidad intestinal;



Pro  $-2,20 \pm 0,25$  Pla  $-1,90 \pm 0,39$   
 $P = 0,048$



Pro  $-0,40 \pm 0,11$  Pla  $-0,56 \pm 0,10$   
 $P = 0,021$

Adaptado de: Shing CM, et al. Eur J Appl Physiol. 2014; 114: 93-103.

**FIGURA 13.** Efecto de la suplementación con probióticos sobre la oxidación de los carbohidratos y el metabolismo de las grasas en atletas de resistencia.

síntomas del SII como hinchazón, dolor, molestias intestinales; inflamación intestinal); la salud mental (estrés, ansiedad, depresión, la función cognitiva); la salud metabólica (el equilibrio energético, la obesidad y el aumento de peso, la reducción del colesterol); la fisiología general del organismo (actúa sobre el metabolismo de la glucosa, reduce el ácido láctico muscular); la salud inmune (infecciones respiratorias, ginecológicas, urinarias, intestinales; la inflamación inducida por el ejercicio). Probablemente, la combinación de todos estos efectos es lo que favorece el mejor rendimiento atlético que demuestra el uso de probióticos.

Se ha llevado a cabo un estudio para investigar el efecto de la suplementación con probióticos sobre la glucosa y el metabolismo de las grasas

en atletas de resistencia a los que se les pedía que estuvieran pedaleando en una bicicleta fija durante 2 horas al 55% de su PPO (potencia pico). Previamente habían tomado probióticos Lab4 durante 4 semanas. Durante la prueba, se controló la analítica sanguínea, la frecuencia cardíaca, y el cociente respiratorio cada 15 minutos. Se les administró una bebida de glucosa marcada con un total de 180 g de glucosa que debían tomar durante un periodo de 2 horas.

Los resultados mostraron que, respecto al total de carbohidratos en todo el cuerpo, la oxidación aumentó un 4,5%; y la oxidación total de grasa corporal se redujo un 3,6%, en el grupo probiótico (Fig. 13). Es decir, los probióticos aumentaron la absorción de glucosa.

## CONCLUSIONES

- Las principales funciones de la microbiota, que pueden denominarse probióticas, están relacionadas con la función de la mucosa intestinal, con la protección no inmunológica contra la infección, con la maduración y el equilibrio del sistema inmunológico al nacer y a lo largo de la vida, con una amplia variedad de funciones bioquímicas para el huésped, y con la función cerebral.
- Hay evidencia clínica sobre beneficios potenciales de los probióticos, tanto a nivel fisiológico y patológico; como se ha demostrado en casos de diarrea, SII, EII, ECN, en la erradicación del *H. pylori*, mejora de la función intestinal, en el cólico infantil y en la intolerancia a la lactosa, en la salud vaginal, en algunos tipos de cáncer, en NAFLD, en la salud mental y neurológica, en la salud metabólica y la salud cardíaca, en algunos procesos alérgicos en neonatos, en relación a ITRSs e, incluso, en el rendimiento deportivo.
- Actualmente se ha demostrado que el microbioma tiene un profundo impacto a muchos niveles de nuestra fisiología y, por lo tanto, potencialmente también de nuestra patología, y no solo en intestino y sistema inmune.
- Las alteraciones adversas o el desarrollo inadecuado del microbioma pueden estar implicados en el desarrollo o progresión de enfermedades tan diversas como la alergia, la obesidad, el SII, la EII y la enfermedad de Alzheimer.
- Los probióticos son proxies para el microbioma, y proporcionan tanto un remedio para la microbiota modificada adversamente, como la posibilidad potencial de “optimización” del microbioma para mejorar el estado de salud.
- En muchas áreas se ha demostrado la evidencia científica sobre los beneficios de los probióticos de forma convincente. Futuras investigaciones ampliarán indudablemente otras alternativas para el uso justificable de probióticos en los próximos 5-10 años.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Spor A, Koren O, Ley R. Unravelling the effects of the environment and host genotype on the gut microbiome. *Nat Rev Microbiol.* 2011; 9(4): 279-90.
2. Joint FAO/WHO Expert Consultation. Health and nutritional properties of probiotics in food including powder milk with live lactic acid bacteria. Córdoba, Argentina; 2001.
3. Valdes AM, Walter J, Segal E, et al. Role of the gut microbiota in nutrition and health. *BMJ.* 2018; 361. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.k2179>
4. Goldenberg JZ, Yap C, Lytvyn L, et al. Probiotics for the prevention of *Clostridium difficile*-associated diarrhea in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017; 12: CD006095. pmid: 29257353.
5. Dryl R, Szajewska H. Probiotics for management of infantile colic: a systematic review of randomized controlled trials. *Arch Med Sci.* 2018; 14(5): 1137-43.
6. Huang R, Hu J. Positive effect of probiotics on constipation in children: a systematic review and meta-analysis of six randomized controlled trials. *Front Cell Infect Microbiol.* 2017; 7: 153.
7. Roberts JD, Suckling CA, Peedle GY, et al. An exploratory investigation of endotoxin levels in novice long distance triathletes, and the effects of a multi-strain probiotic/prebiotic, antioxidant intervention. *Nutrients.* 2016; 8(11): 733.
8. Madden JA, Plummer SF, Tang J, et al. Effect of probiotics on preventing disruption of the intestinal microflora following antibiotic therapy: a double-blind, placebo-controlled pilot study. *Int Immunopharmacol.* 2005; 5(6): 1091-7.
9. Plummer S, Weaver MA, Harris JC, et al. *Clostridium difficile* pilot study: effects of probiotic supplementation on the incidence of *C. difficile* diarrhoea. *Int Microbiol.* 2004; 7(1): 59-62.
10. Williams EA, Stimpson J, Wang D, et al. Clinical trial: a multistrain probiotic preparation significantly reduces symptoms of irritable bowel syndrome in a double-blind placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009; 29(1): 97-103.
11. Prescott SL, Pawankar R, Allen KJ, et al. A global survey of changing patterns of food allergy burden in children. *World Allergy Organ J.* 2013; 6(1): 21.
12. Zuccotti G, Meneghin F, Aceti A, et al; Italian Society of Neonatology. Probiotics for prevention of atopic diseases in infants: systematic review and meta-analysis. *Allergy* 2015; 70(11): 1356-71.
13. Cuello-García CA, Brozek JL, Fiocchi A, et al. Probiotics for the prevention of allergy: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Allergy Clin Immunol.* 2015; 136(4): 952-61.
14. Zhang GQ, Hu HJ, Liu CY, et al. Probiotics for prevention of atopy and food hypersensitivity in early childhood: A PRISMA-Compliant systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore).* 2016; 95(8): e2562. doi: 10.1097/MD.0000000000002562.
15. Allen SJ, Jordan S, Storey M, et al. Probiotics in the prevention of eczema: a randomised controlled trial. *Arch Dis Child.* 2014; 99(11): 1014-9.
16. Allen SJ, Jordan S, Storey M, et al. Dietary supplementation with lactobacilli and bifidobacteria is well tolerated and not associated with adverse events during late pregnancy and early infancy. *J Nutr.* 2010; 140(3): 483-8.
17. Hao Q, Dong BR, Wu T. Probiotics for preventing acute upper respiratory tract infections. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015; (2): CD006895.
18. Garaiova I, Muchová J, Nagyová Z, et al. Probiotics and vitamin C for the prevention of respiratory tract infections in children attending preschool: a randomised controlled pilot study. *Eur J Clin Nutr.* 2015; 69(3): 373-9.
19. Wang H, Lee IS, Braun C, et al. Effect of probiotics on central nervous system functions in animals and humans: a systematic review. *J Neurogastroenterol Motil.* 2016; 22(4): 589-605.
20. Cerdó T, Ruíz A, Suárez A, Campoy C. Probiotic, prebiotic, and brain development. *Nutrients.* 2017; 9(11): 1247.
21. Cryan JF, Dinan TG. Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behaviour. *Nat Rev Neurosci.* 2012; 13(10): 701-12.
22. Huang R, Wang K, Hu J. Effect of probiotics on depression: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutrients.* 2016; 8(8). pii: E483.
23. McKean J, Naug H, Nikbakht E, et al. Probiotics and sub-clinical psychological symptoms in healthy participants: a

- systematic review and meta-analysis. *J Altern Complement Med.* 2017; 23(4): 249-58.
24. Ng QX, Peters C, Ho CYX, et al. A meta-analysis of the use of probiotics to alleviate depressive symptoms. *J Affect Disord.* 2018; 228: 13-9.
  25. Owen L, Reinders MTM, Narramore R, et al. A double blind, placebo controlled, randomised pilot trial examining the effects of probiotic administration on mood and cognitive function. *Proceed Nutr Soc.* 2014; 73: E29. doi: 10.1017/S0029665114000433
  26. Wang L, Guo MJ, Gao Q, et al. The effects of probiotics on total cholesterol: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore).* 2018; 97(5): e9679. doi: 10.1097/MD.00000000000009679
  27. Wu Y, Zhang Q, Ren Y, Ruan Z. Effect of probiotic *Lactobacillus* on lipid profile: A systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials. *PLoS ONE.* 2017; 12(6): e0178868. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0178868>
  28. Borgeraas H, Johnson LK, Skattebu J, et al. Effects of probiotics on body weight, body mass index, fat mass and fat percentage in subjects with overweight or obesity: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Obes Rev.* 2018; 19(2): 219-32.
  29. Francis GA, Johnson RL, Findlay JM, et al. Cerebral cholesterol granuloma in homozygous familial hypercholesterolemia. *CMAJ.* 2005; 172(4): 495-7.
  30. Michael DR, Moss JWE, Lama Calvente D, et al. *Lactobacillus plantarum* CUL66 can impact cholesterol homeostasis in Caco-2 enterocytes. *Beneficial Microbes.* 2016; 7(3): 443-51.
  31. Michael DR, Davies TS, Moss JWE, et al. The anti-cholesterolaemic effect of a consortium of probiotics: An acute study in C57BL/6J mice. *Sci Rep.* 2017; 7: 2883. doi: 10.1038/s41598-017-02889-5.
  32. Michael DR, et al. Manuscript in preparation.
  33. Xie HY, Feng D, Wei DM, et al. Probiotics for vulvovaginal candidiasis in non-pregnant women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017; 11: CD010496.
  34. Schwenger EM, Tejani AM, Loewen PS. Probiotics for preventing urinary tract infections in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015; (12): CD008772.
  35. Huang H, Song L, Zhao W. Effects of probiotics for the treatment of bacterial vaginosis in adult women: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Arch Gynecol Obstet* 2014; 289(6): 1225-34.
  36. Shing CM, Peake JM, Lim CL, et al. Effects of probiotics supplementation on gastrointestinal permeability, inflammation and exercise performance in the heat. *Eur J Appl Physiol.* 2014; 114(1): 93-103.
  37. Marshall H, Christmas BCR, Suckling CA, et al. Chronic probiotic supplementation with or without glutamine does not influence the eHsp72 response to a multi-day ultra-endurance exercise event. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2017; 42(8): 876-83.



# ProFaes4<sup>®</sup>

## Probióticos

La combinación exclusiva de probióticos Lab4 y multinutrientes que contribuye al equilibrio de la salud intestinal<sup>1</sup> e inmunitaria<sup>2</sup>



- SIN** Gluten  
Lactosa
- ✓** Vegetarianos



Ayuda para el viajero

Ayuda en tratamientos con antibióticos<sup>3</sup>

Control del colesterol<sup>4</sup>

Salud de la mujer infecciones urinarias<sup>5</sup>

Refuerzo de las defensas niños y adultos<sup>6</sup>

Con vitaminas y glutamina



El consorcio Lab4 está compuesto por:  
*Lactobacillus acidophilus* CUL-60,  
*Lactobacillus acidophilus* CUL-21  
*Bifidobacterium bifidum* CUL-20  
*Bifidobacterium animalis subsp. lactis* CUL-34.

**Científicamente procesados para que lleguen vivos al intestino**

1. Madden J, et al. Int Immunophar. 2005;5:1091-7. [CAMBRIDGE 2005 trial]. 2. Hepburn y cols. Benef Microbes (2013) 4(4), 313-7.3. Madden J, et al. Int Immunophar. 2005;5:1091-7. [CAMBRIDGE 2005 trial]. 4. Jones ML, et al. Cholesterol-lowering efficacy of a microencapsulated bile salt hydrolase-active *Lactobacillus reuteri* NCIMB 30242 yoghurt formulation in hypercholesterolaemic adults. Br J Nutr. 2012;107(10):1505-13. 5. Vostalova J, et al. Are high proanthocyanidins key to cranberry efficacy in the prevention of recurrent urinary tract infection? Phytother Res. 2015;29:1559-67. 6. Williams EA, et al. Aliment Pharmacol Ther. 2009;29:97-103. [SHEFFIELD trial].