

● Artículo especial

Javier Galego
Bioquímico

“El término probiótico solo se puede utilizar cuando se habla de cepas concretas de microorganismos vivos cuyos beneficios para la salud se han demostrado en estudios realizados en humanos y adecuadamente controlados»

Lactobacillus rhamnosus GG (LGG), 30 años de beneficios y evidencia

Hace más de un siglo que los probióticos son objeto de interés científico y constituyen un activo campo de investigación. Actualmente, se conocen numerosos beneficios para la salud derivados de estos microorganismos y continúan estudiándose y descubriéndose aplicaciones terapéuticas. Entre los probióticos más conocidos están los lactobacilos, unas bacterias que el ser humano lleva utilizando miles de años para producir alimentos fermentados¹ y que la sabiduría popular siempre ha considerado «buenos para la salud».

Pero el mero hecho de que un microorganismo tenga aplicaciones en la industria alimentaria o reputación de ser saludable no lo convierte en probiótico. Según la definición aceptada por la comunidad científica, **el término probiótico solo se puede utilizar cuando se habla de cepas concretas de microorganismos vivos cuyos beneficios para la salud se han demostrado en estudios realizados en**



humanos y adecuadamente controlados². Conjuntamente, la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación (FAO) han establecido los siguientes criterios para calificar una cepa bacteriana como probiótico^{3,4}:

- Identificación taxonómica por técnicas moleculares.
- Registro en un repositorio internacionalmente reconocido.
- Ausencia de genes transmisibles de resistencia a antibióticos.
- Persistencia en el tracto intestinal en forma viable.
- Beneficios para la salud demostrados experimental y clínicamente.
- Seguridad para uso humano.
- Persistencia de la viabilidad y actividad probiótica durante su producción, manipulación y almacenamiento.

Además, se exige que los microorganismos utilizados como probióticos sean de origen humano y resistentes al pH ácido del estómago, así como a la bilis y el pH alcalino del intestino delgado. Deben tener capacidad para adherirse a los enterocitos de la mucosa intestinal recubierta por la microbiota y mantener su actividad metabólica en ese medio⁵.

En conclusión, no todos los preparados con bacterias son probióticos, solo pueden considerarse como tales aquellos que cumplen los requisitos que se acaban de referir.

***Lactobacillus rhamnosus* GG, uno de los probióticos más estudiados**

La cepa Gorbach-Goldin de *Lactobacillus rhamnosus* (LGG) es un miembro de pleno derecho de este selecto club de los probióticos: una búsqueda en la base bibliográfica MEDLINE con el motor de búsqueda PubMed, utilizando los términos «*Lactobacillus rhamnosus* GG» y «*human*» produce una lista de más de 500 estudios de esta cepa⁶. Desde su aislamiento en 1983 de tracto intestinal humano sano y su registro en 1989 en el repositorio de la *American Type Culture Collection* (ATCC® 53103™) (www.atcc.org), **LGG se ha convertido en una de las bacterias probióticas más estudiadas del mundo**⁷; estos 30 años de actividad investigadora y práctica clínica han generado una nutrida base de evidencia científica que avala su eficacia en diversas indicaciones⁶.

Las pruebas de su seguridad son aún más sólidas: *L. rhamnosus* posee la calificación QPS (*Qualified Presumption of Safety*), es decir, forma parte de la lista de especies microbianas que la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA) considera seguras para su inclusión en la cadena alimentaria. Esta lista de microorganismos seguros se revisa cada 6 meses mediante la evaluación de extensas búsquedas bibliográficas en las que se analizan los riesgos que estos agentes pueden suponer para el ser humano, los animales y el medio ambiente⁸.



“ La utilidad terapéutica de *Lactobacillus rhamnosus* GG en trastornos gastrointestinales se ha demostrado en población pediátrica y adulta con los máximos niveles de evidencia »

No todos los probióticos son iguales

Las aplicaciones de los probióticos se han diversificado y **no todas las cepas se han estudiado en todas las indicaciones clínicas**⁹. Numerosos grupos en todo el mundo estudian distintas cepas con objetivos que varían desde la mejora de la alimentación infantil hasta su aplicación terapéutica solos o en combinación con fármacos convencionales.

Por otro lado, como consecuencia del protagonismo mediático que han adquirido, los probióticos se han popularizado y, con ello, ha surgido el riesgo de su banalización. Un artículo publicado recientemente en *JAMA Internal Medicine* ha dado la voz de alarma en Estados Unidos, donde es posible vender microorganismos como probióticos sin evidencia de eficacia o, lo que es más grave, de seguridad¹⁰. Para prestar un servicio responsable y verdaderamente útil en la farmacia, **solo deben recomendarse cepas seguras con eficacia probada en la patología concreta que se necesita tratar**⁹.

Asimismo, es necesario advertir que las propiedades de las cepas probióticas no son aditivas; es decir, **si un producto combina varias cepas no puede asumirse que automáticamente proporciona todos los beneficios que se han evidenciado para cada cepa por separado**, sino que deberá investigarse como un producto probiótico diferente. El mo-

tivo es que en productos multicepa habrá interacciones entre las cepas componentes cuyos efectos pueden, incluso, llegar a ser desfavorables¹.

LGG en gastroenterología

La utilidad terapéutica de LGG en trastornos gastrointestinales se ha demostrado en población pediátrica y adulta⁵ con los máximos niveles de evidencia: nivel 1 (Revisión sistemática de ensayos aleatorizados o ensayos de n=1) y nivel 2 (Ensayo aleatorizado o estudio observacional en el que se detecta un claro efecto)¹¹. Las indicaciones en que se ha estudiado LGG son^{1,5}:

- Diarrea aguda y gastroenteritis.
- Diarrea asociada a antibióticos.
- Trastornos gastrointestinales que cursan con dolor abdominal.
- Prevención de la diarrea nosocomial.
- Diarreas en niños que asisten a guarderías.
- Tratamiento coadyuvante de la erradicación de *Helicobacter pylori*.
- Diarrea del viajero.

Entre los beneficios derivados del uso de LGG en la práctica clínica se han documentado los siguientes⁵:

- Acorta un día la duración de la diarrea.
- Disminuye el número de deposiciones al segundo día del tratamiento.
- Reduce el porcentaje de diarreas que se prolongan más de 4 días.

Concretamente, en la diarrea asociada a antibióticos (DAA), un metanálisis que comparó LGG con otros diez agentes probióticos concluyó que **LGG es la mejor opción tanto por su eficacia** (OR: 0,28; IC 95%: 0,17 – 0,47), **como por su tolerabilidad** (OR: 0,44; IC 95%: 0,23 – 0,84)¹². Según los autores de este trabajo, **LGG es la cepa más eficaz en la reducción del riesgo relativo de DAA, tiene menos efectos adversos intestinales y previene su aparición**¹².

Sintetizando, puede decirse que LGG reduce la severidad y la duración de la diarrea aguda y previene la DAA^{5,12,13,14}.

Disbiosis

Se conoce como disbiosis cualquier alteración del equilibrio microbiológico intestinal que se caracterice por una disminución de las bacterias beneficiosas, un sobrecrecimiento de potenciales patógenos o, en general, cualquier pérdida de la diversidad microbiológica en el tubo digestivo. Las causas de la disbiosis pueden ser genéticas, farmacológicas, infecciosas o ambientales (dieta, estrés, viajes)⁵.

LGG se ha propuesto como tratamiento para restablecer el equilibrio intestinal y prevenir la disbiosis. Su actividad protectora se ejerce a través de seis mecanismos⁵:

- Producción de microcina, una bacteriocina con actividad bactericida frente a gram positivos y gram negativos.



- La exclusión competitiva de microorganismos patógenos.
- Como consecuencia de la anterior, la inhibición de la adhesión de microorganismos patógenos a la mucosa intestinal.
- Normalización de la función de barrera y la permeabilidad intestinal.
- Elevada capacidad de adhesión a la mucosa intestinal.
- Modulación inmunológica.

LGG, otras indicaciones y perspectivas futuras

Fuera de las ventajas derivadas de su acción sobre la microbiota intestinal, la administración oral de LGG puede recomendarse como una medida válida para reducir el riesgo de infecciones de vías respiratorias altas en niños que acuden a guarderías a diario^{5,15}. Asimismo, puede reducir la incidencia de infecciones respiratorias nosocomiales en pediatría¹⁶.

La investigación de esta cepa continúa y cada vez se conocen mejor los mecanismos moleculares que confieren a LGG sus propiedades específicas. Algunos de los más relevantes son⁵:

- Los polisacáridos y *pili* presentes en su superficie le permiten adherirse y colonizar la mucosa mejor que cualquier otro lactobacilo.
- Expresa más de 90 proteínas implicadas en la formación de la biopelícula, la actividad de los bacteriófagos, la configuración de la pared bacteriana y la inmunomodulación.
- Estimula la respuesta inmunológica inespecífica mediada por IgA, IgG e IgM y la respuesta inmunológica celular dependiente de los linfocitos T CD4+.

El descubrimiento de estas características ha impulsado la investigación clínica con resultados prometedores en las siguientes áreas:

- Síndrome del intestino irritable: recientemente, siete estudios han confirmado una mejoría sintomática asociada al consumo de LGG en niños y adultos con este trastorno⁵.
- Alergias alimentarias y atopia: La evidencia preliminar muestra que LGG acelera la adquisición de la tolerancia oral a la leche de vaca en lactantes alérgicos¹⁷. Además, varios metanálisis y revisiones sistemáticas han mostrado eficacia del consumo de LGG, bien aislado o en combinación con otros probióticos, en el tratamiento y prevención de dermatitis atópica, eccema y alergia a la leche de vaca⁵.

“ La investigación de LGG continúa y cada vez se conocen mejor los mecanismos moleculares que le confieren sus propiedades específicas”

- Cáncer: fruto de estudios en cultivos celulares y en animales, se dispone de abundantes datos interesantes que describen el efecto de LGG sobre la proliferación de las células cancerígenas y la invasión tumoral⁵.
- Personas mayores: los efectos propios de la edad como son el deterioro de las funciones fisiológicas, el declive de la función inmunológica y la inflamación de bajo grado crónica están interrelacionados con la disbiosis y se ha propuesto que la modificación controlada de la microbiota intestinal puede mejorar la respuesta inmune adaptativa y reducir la inflamación en este grupo de edad⁵. LGG puede favorecer la interacción de constituyentes clave de la microbiota con el epitelio intestinal⁵.

La investigación futura debe consolidar estos efectos; asimismo, es necesario realizar estudios con seguimiento a más largo plazo que evidencien mejoras en manifestaciones clínicas⁵. ●

Bibliografía

1. Guarner F, Sanders ME, Eliakim R, Fedorak R, Gangl A, Garisch J et al. Guías Mundiales de la Organización Mundial de Gastroenterología: Probióticos y prebióticos. Feb. 2017. [Internet] Consulta: 9 de julio de 2019. Disponible en: <http://www.worldgastroenterology.org/guidelines/global-guidelines/probiotics-and-prebiotics/probiotics-and-prebiotics-spanish>
2. Hill C, Guarner F, Reid G, Gibson GR, Merenstein DJ, Pot B et al. Expert Consensus Document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014 Aug; 11 (8): 506-14.
3. Report of a Joint FAO/WHO Expert Consultation on Evaluation of Health and Nutritional Properties of Probiotics in Food including Powder Milk with Live Lactic Acid Bacteria. 1-4 October 2001. [Internet] Disponible en: <http://www.fao.org/3/a-a0512e.pdf>. [Consulta: 26 de junio de 2019]
4. Report of a Joint FAO/WHO Working Group on Drafting Guidelines for the Evaluation of Probiotics in Food. London, Ontario, Canada 20 April – 1 May 2002. [Internet] Disponible en: <http://www.fao.org/3/a-a0512e.pdf>. [Consulta: 26 de junio de 2019]
5. Capurso L. Thirty years old *Lactobacillus rhamnosus* GG. *J Clin Gastroenterol* 2019; 53: S1-S41.
6. PubMed: US National Library of Medicine. National Institutes of Health. [Internet] “*Lactobacillus rhamnosus* GG”, “human”. Bethesda MD, USA. [Consulta: 2 de julio de 2019]. Disponible en: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=\(\(%22lactobacillus+rhamnosus+gg%22\)\)+AND+human](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=((%22lactobacillus+rhamnosus+gg%22))+AND+human)
7. Papizadeh M, Nahrevanian H, Rohani M, Hosseini SN, Shojaosadati SA. *Lactobacillus rhamnosus* Gorbach-Goldin (GG): A Top Well-Researched Probiotic Strain. *J Med Bacteriol*. 2016; Vol 5. (5, 6): 46-59.
8. Koutsoumanis K, Allende A, Álvarez-Ordoñez A, Boltro D, Bover-Cid S, Chemaly M et al. Update of the list of QPS-recommended biological agents intentionally added to food or feed as notified to EFSA 9: suitability of taxonomic units notified to EFSA until September 2018. *EFSA J*. 2019; 17 (1): 5555. doi: 10.2903/j.efs.2019.5555.
9. Hojsak I. Probiotics in Children: What is the Evidence? *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*. 2017; 20 (3): 139-146.
10. Cohen PA. Probiotic Safety – No Guarantees. *JAMA Intern Med*. 2018; 178 (12): 1577-1578.
11. Howick J, Chalmers I, Gasiou P, Greenhalgh T, Heneghan C, Liberati A et al. OCEBM Levels of Evidence Working Group. “The Oxford 2011 Levels of Evidence”. Oxford Centre for Evidence-Based Medicine. [Internet] Consulta: 9 de julio de 2019. <https://www.cebm.net/index.aspx?o=5653>
12. Cai J, Zhao C, Du Y, Zhang Y, Zhao M, Zhao Q. Comparative Efficacy and Tolerability of Probiotics for Antibiotic-Associated diarrhea: Systematic Review with Network Meta-analysis. *United European Gastroenterology Journal* 2018, Vol. (2) 169-180.
13. Szajewska H, Skorka A, Rusczyński M, Gieruszczak-Bialek D. Meta-analysis: *Lactobacillus* GG for treating acute gastroenteritis in children – updated analysis of randomized controlled trials. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 38: 467-76.
14. Nixon A, Cunningham S, Cohen H, Crain E. The Effect of *Lactobacillus* GG on Acute Diarrheal Illness in the Pediatric Emergency Department. *Pediatr Emer Care* 2012; 28: 1048Y1051.
15. Hojsak I, Snovak N, Abdović S, Szajewska H, Misak Z y Kolacek S. *Lactobacillus* GG in the prevention of gastrointestinal and respiratory tract infections in children who attend day care centers: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Nutr* 2010; 29 (3): 312-6.
16. Hojsak I, Snovak N, Abdović S, Szajewska H, Misak Z y Kolacek S. *Lactobacillus* GG in the prevention of gastrointestinal and respiratory tract infections. *Pediatrics*. 2010; 125 (5): e1171-7.
17. Cosenza L, Nocerino R, di Scala C, di Costanzo M, Amoroso A, Leone L et al. Bugs for atopy: the *Lactobacillus rhamnosus* GG strategy for food allergy prevention and treatment in children. *Benef Microbes*. 2015; 6 (2): 225-32.

¿Buscas el probiótico ideal?

kaleidon

Lactobacillus rhamnosus GG



EL PROBIÓTICO CON MÁS EVIDENCIA EN CASO DE DIARREA ASOCIADA A ANTIBIÓTICOS Y GASTROENTERITIS¹⁻³

- La cepa bacteriana probiótica **más estudiada**⁴
- **Seguro y bien tolerado**, sin restricciones de edad (adultos y niños)^{1,2}

KALEIDON 60

Ayuda al equilibrio de la flora intestinal



Lactobacillus rhamnosus GG

- Sobres bucosolubles
- Sin gluten
- Agradable sabor

KALEIDON HYDRO

En caso de deshidratación por diarrea y vómitos

Favorece el equilibrio de la flora intestinal



Lactobacillus rhamnosus GG + SALES MINERALES

- 6 dosis
- Sin gluten
- Sabor a plátano

Bibliografía

1. Francisco Guarner (Coordinador, España) Guías Mundiales de la Organización Mundial de Gastroenterología: Probióticos y prebióticos, Febrero de 2017. 2. Capurso L. Thirty years old Lactobacillus rhamnosus GG. J Clin Gastroenterol 2019; 53:S1-S41. 3. Cai J, Zhao C, Du Y, Zhang Y, Zhao M, Zhao Q. Comparative Efficacy and Tolerability of Probiotics for Antibiotic-Associated diarrhea: Systematic Review with Network Meta-analysis. United European Gastroenterology Journal 2018, Vol. (2) 169-180. 4. PubMed: US National Library of Medicine. National Institutes of Health [en línea]. "Lactobacillus rhamnosus GG". Bethesda MD, USA. [Consulta: 29 enero 2019]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=%22Lactobacillus+rhamnosus+gg%22>.



Menarini Consumer Healthcare, SAU
Guifré 724, 08918 Badalona (Barcelona)
Tel. +34 93 462 88 00
www.menarini.es