

HOPHYSPA



Belén Blázquez

# ESTUDIOS CON PROBIÓTICOS



**BELÉN BLÁZQUEZ**

**ASOCIACIÓN PARA EL ESTUDIO DE LA HOMEOSPAGYRIA Y LA PHYTOSPAGYRIA  
(HOPHYSPA)**

# **ESTUDIOS CON PROBIÓTICOS**

HOPHYSPA



## ESTUDIOS CON PROBIÓTICOS

BELÉN BLÁZQUEZ - Asociación para el Estudio de la Homeospagyria y la Phytospagyria (HOPHYSPA).

1ª edición: Noviembre 2018.

© Asociación para el Estudio de la Homeospagyria y la Phytospagyria (HOPHYSPA), 2018.

© Editorial Tritemio, S.L., 2018.

Yatromatesis®, Homeospagyria®, Phytospagyria®, DEFENSAS PRODIOSAR®, DERMASPAG®, PRODIOZYM®, REACTISAR®, SPABUCAL®, SPAGYN® son marcas registradas.

Edita: Editorial Tritemio, S.L.

Paseo de la Castellana, 173, 1º dcha.

28046. Madrid, España.

Diseño de cubierta: EDITORIAL TRITEMIO, S.L.

Maquetación de interior: EDITORIAL TRITEMIO, S.L.

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.

Depósito Legal: M-33706-2018.

EDICIÓN NO VENAL.

IMPRESO EN ESPAÑA / Printed in Spain

### NOTA AL LECTOR:

*Estudios con probióticos* es una obra de divulgación científica, por lo que, en ningún caso, los resultados obtenidos en los estudios presentados pueden ser extrapolables en unas condiciones distintas a aquellas en las que estos fueron realizados. Se propone, por tanto, como una guía informativa dirigida, única y exclusivamente, a profesionales cualificados en el ámbito de la salud. La Asociación para el Estudio de la Homeospagyria y la Phytospagyria (HOPHYSPA) no se hace responsable de un uso distinto al indicado.

# ÍNDICE

PRESENTACIÓN .....	9
INTRODUCCIÓN .....	13
Estudios con DEFENSAS PRODIOSAR .....	17
Regulación de la microflora intestinal (test en animales) .....	19
Mejora de la inmunidad (test en animales) .....	25
Regulación de la microflora intestinal (test clínico: 100 voluntarios) .....	30
Estudio de estabilidad .....	33
Estudios con DERMASPAG .....	37
Dermatitis atópica .....	39
Estudios con PRODIOZYM .....	53
Dispepsia .....	55
Procesos digestivos: casos únicos .....	58
Efecto beneficioso de sus ingredientes en procesos digestivos .....	61
Estudios con REACTISAR .....	63
Rinitis alérgica perenne .....	65
Rinitis alérgica al polen de gramíneas .....	79
Estudios con SPABUCAL .....	89
Inhibición de patógenos periodontales .....	91
Cariogénesis .....	98
Estudios con SPAGYN .....	103
Estudios <i>in vitro</i> .....	105
Estudios <i>in vivo</i> (Test en animales) .....	110
Infecciones vaginales .....	113
Vulvovaginitis aguda .....	117

## ESTUDIOS CON PROBIÓTICOS

Prevencción de candidiasis vulvovaginal en mujeres bajo tratamiento antibiótico por vía oral .....	121
Mejora de la flora vaginal en mujeres con infección de Estreptococo (SGB) vaginal tipo B .....	124
ANEXO: Referencias .....	127

# PRESENTACIÓN

Desde la **Asociación para el Estudio de la Homeospagyria y la Phytospagyria (HOPHYSPA)**, nos complace poner a disposición del lector la presente guía, en la que se recopilan distintas experiencias prácticas que existen sobre el uso de determinados probióticos y donde se puede comprobar cómo una determinada sintomatología, asociada a una alteración de la microbiota, mejora tras la toma de los complementos **DEFENSAS PRODIOSAR, DERMASPAG, PRODIOZYM, REACTISAR, SPABUCAL Y SPAGYN**, incluidos en la línea **SPAGYDIET**.

Algunos de estos estudios han sido realizados en Hospitales y Centros de Salud de Atención Primaria internacionales, y, ahora, se han traducido para hacerlos accesibles al lector de lengua castellana. Otros de los estudios que se presentan a continuación han sido llevados a cabo por distintos miembros de **HOPHYSPA** en sus consultas privadas, tal es el caso de la Doctora Emma Oliva, ginecóloga que ha realizado distintos estudios con **SPAGYN** (probiótico con acción a nivel de la regulación de la microbiota vaginal), o las Doctoras María Librada Cárceles y Ana Uriel, quienes han aportado su casuística clínica en pacientes a los que, manifestando distintos procesos digestivos, se les ha recomendado **PRODIOZYM**.

Siguiendo la metodología establecida dentro de la investigación clínica, cabe reseñar que se presentan en esta publicación diferentes tipos de estudio. Hay estudios que se realizan *in vitro*, es decir, sobre cultivos celulares o tisulares; estudios *in vivo*, realizados sobre organismos vivos, como pueden ser animales; estudios sobre voluntarios sanos; y por último, estudios sobre pacientes que experimentan alguna de la sintomatología en observación.

- ❑ **Estudios *in vitro*.** Se trata de estudios realizados sobre cultivos celulares, como ocurre con uno de los estudios aportados sobre **SPAGYN**. En concreto, en el que se valora la capacidad de este probiótico para variar el pH, producir H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> y adherirse a las células epiteliales vaginales
- ❑ **Estudios *in vivo*.** Son estudios realizados sobre animales, como en el caso de uno de los estudios llevados a cabo con **DEFENSAS PRODIOSAR**, donde se ha valorado la eficacia de este complemento en la regulación de la microflora intestinal, así como sus consecuencias en la mejora de la inmunidad. También se realizaron este tipo de estudios con **SPAGYN** para determinar su acción microbiana a nivel de la flora vaginal y urinaria.

- ❑ **Estudios sobre voluntarios sanos.** Uno de los estudios realizados con **DEFENSAS PRODIOSAR** se llevó a cabo sobre una muestra de 100 voluntarios sanos para determinar la acción de este remedio a nivel de la salud intestinal. En el caso de **SPABUCAL**, el estudio presentado de este tipo, y que incluyó 80 voluntarios sanos, tenía como objetivo valorar el efecto de este probiótico sobre el crecimiento de *Streptococcus mutans*, responsable de la aparición de caries en adultos.
- ❑ **Estudios sobre pacientes.** Este tipo de estudios están orientados a valorar los efectos de un producto en la sintomatología asociada a un determinado proceso. En el caso de **DERMASPAG**, el estudio presentado a continuación se realizó sobre 240 pacientes diagnosticados de dermatitis atópica, evaluándose la eficacia de este probiótico en la gravedad de la enfermedad, la calidad de vida y los biomarcadores inmunitarios. Con **REACTISAR**, por su parte, se han llevado a cabo dos estudios de este tipo, uno con 90 y otro con 425 individuos, para evaluar su incidencia en la mejora de la calidad de vida de pacientes con rinitis alérgica.

Otro estudio de estas características se ha realizado con **SPABUCAL**. En él, han participado 40 voluntarios con periodontitis, evaluándose la inhibición de patógenos periodontales, y por tanto, una eventual mejora de la enfermedad periodontal. Con **SPAGYN**, se han llevado a cabo varios estudios de este corte, valorándose, respectivamente, su eficacia en la mejora de la sintomatología asociada a infecciones vaginales; en procesos inflamatorios vulvovaginales agudos; en la prevención de la candidiasis vulvovaginal en mujeres bajo tratamiento antibiótico (vía oral); y en la mejora de la flora vaginal en mujeres con *Estreptococo vaginal* tipo B. Por último, se incluye en el presente volumen, y dentro de este tipo de estudios, uno con **PRODIOZYM**, para valorar su eficacia en la sintomatología asociada a la mala digestión o dispepsia.

Esta obra, y tal como se ha referido previamente, se completa con cinco casos clínicos en pacientes con sintomatología digestiva, en los que se valora la eficacia de **PRODIOZYM** en los procesos asociados.

Para la presentación de los distintos estudios aportados, se parte de un resumen, en castellano y en inglés, en el que se recogen los objetivos del mismo, la metodología empleada, los resultados y la conclusión. A continuación, se detalla dicha metodología, describiendo el diseño del estudio, la población y muestra con la que se ha llevado a cabo el mismo, se recogen, gráfica y textualmente, los resultados obtenidos y, por último, se ofrece la correspondiente discusión, comparándose esta última con las conclusiones extraídas en trabajos similares, cuando estos existen. No obstante, cabe reseñar

que no todos los estudios que el especialista va a encontrar en las próximas páginas siguen este esquema general, ya que ha sido necesario adaptarse a las características y particularidades de cada uno de ellos.

Al final de la obra, se referencia, a modo de *Anexo*, la bibliografía utilizada para la realización de los distintos estudios.

Con este trabajo, que esperamos que resulte de gran interés, desde **HOPHYSPA** hemos intentado, por tanto, poner de manifiesto y objetivar la importancia que un correcto cuidado y mantenimiento de la microbiota, procurado con probióticos, tiene para la sintomatología asociada a determinados procesos.

**Belén Blázquez**

RESPONSABLE DE INVESTIGACIÓN DE HOPHYSPA

*Licenciada en Farmacia*

EXPERTA EN ENSAYOS CLÍNICOS



# INTRODUCCIÓN

En los últimos años, ha habido un rápido e importante incremento en el empleo de probióticos, prueba del desarrollo de la investigación biomédica. De forma paralela, se observa un interés creciente por parte de nuestra sociedad por una alimentación más saludable.

Llama la atención que la solución a algunos de los problemas más importantes de la salud humana no dependan de descubrimientos que están por llegar, sino que sea necesario echar la vista atrás y *beber* de la Tradición.

En el año 76 a. C., existen referencias del empleo de leche fermentada para el tratamiento de infecciones gastrointestinales. También, hace más de un siglo que Elie Metchnikoff, científico ruso, profesor en el Instituto Pasteur de París y Premio Nobel, afirmó en su libro *Prolongation of life* (1908) que la inclusión en la dieta de leche fermentada contribuía al mantenimiento de la salud mediante la supresión de las bacterias putrefactivas de la microbiota intestinal, señalando que ello era, además, la causa de la longevidad de los campesinos búlgaros. Le siguieron otros científicos que, igualmente, demostraron el efecto beneficioso de este tipo de abordaje.

En el siglo XXI, con los nuevos adelantos tecnológicos y el avance en el

conocimiento de las bases simbióticas huésped-microorganismo, así como de la interacción de la microbiota intestinal con la inmunidad innata y adquirida, se han podido publicar numerosos ensayos clínicos que respaldan aquel planteamiento.

El ser humano, un microcosmos integrado en la Naturaleza y sujeto a sus pautas, tal y como explica la *Yatromatosis*, no tiene más remedio que adaptarse continuamente a su entorno y a nuevas situaciones, y lo hace ayudado de los múltiples organismos que conviven con él de manera simbiótica. No olvidemos la presencia de 250 genes en nuestro ADN que se consideran de origen bacteriano, que culminaron en una transferencia genética, que nos ayudó a evolucionar. Del mismo modo, las múltiples comunidades de microorganismos que nos constituyen pueden seguir realizando una transferencia de información genética en los procesos simbiogénicos, haciendo que formen parte de nuestro genoma. Además, sin la ingente cantidad de *amigos* interiores que nos acompañan, a los que alimentamos y que *trabajan* para nosotros, no podríamos procesar alimentos ni defendernos del entorno, esto es, no podríamos seguir viviendo.

Ya el solo hecho de introducir el concepto de simbiosis en la práctica terapéutica y de tenerlo presente en nuestro quehacer clínico es un gran avance respecto a la concepción estrictamente química de la medicina. Más aún, en una época en la que la resistencia microbiana a los antibióticos se está convirtiendo en un problema acuciante y preocupante.

Teniendo en cuenta que el ser humano está en constante interrelación con el medio en el que habita, comprendemos la importancia que tiene mantener en óptimas condiciones nuestros *órganos de relación*, es decir, la piel, los pulmones, el aparato digestivo, el aparato genitourinario, y, en general, las mucosas, que suponen una barrera natural que nos separa del exterior; pero que, a la vez, nos pone en contacto con él. La microbiota en estas zonas concretas adquiere así un valor crucial para mantener nuestro sistema inmune fuerte y potente.

Dicho lo anterior, el trabajo que el especialista tiene ante sí, recoge una serie de rigurosos estudios clínicos, que, llevados a cabo en humanos o en animales, avalan la utilidad y eficacia de determinados productos para reforzar, de forma natural, nuestro sistema inmunológico, así como las distintas funciones fisiológicas. Las referencias a dichos estudios se aportan al final de esta obra a modo de *Anexo*.

Conscientes de la importancia que tiene el mantenimiento de un óptimo estado de salud, el colectivo médico que inte-

gra la **Asociación para el Estudio de la Homeospagyria y la Phytospagyria (HOPHYSPA)** valora positivamente la iniciativa de la línea **SPAGYDIET**, de **LABORATORIOS HELIOSAR**, que incorpora los productos evaluados. Se trata de seis probióticos de alta calidad, combinados, unos, con vitaminas o prebióticos, otros, con enzimas y zinc, y todos ellos, fabricados siguiendo los más estrictos controles de calidad y a partir una cuidada selección de cepas.

Todas las cepas contenidas en estos productos han sido seleccionadas en individuos sanos y contienen el sello QPS (*Qualified Presumption of Safe*), lo que las identifica como seguras para su uso en humanos.

Desde **HOPHYSPA**, no podemos dejar de manifestar nuestra admiración y respeto por este fascinante *microuniverso de colaboración*, de más de 40 billones de células bacterianas, además de hongos y virus, principalmente localizadas en el colon, que nos ayudan a adaptarnos y a evolucionar hacia una situación de mayor armonía y equilibrio, es decir, hacia un estado de salud. Es una evolución basada en la supervivencia, donde los probióticos excluyen a los microorganismos patógenos, ocupan el espacio y eliminan a los que ya están presentes en el tubo digestivo. Se mantiene el equilibrio, aumentando el número de bacterias beneficiosas (probióticos) y disminuyendo el número de bacterias patógenas capaces de causar enfermedades. La influencia de las bacterias intestinales en la función

inmunitaria queda de manifiesto en la presencia de las múltiples estructuras linfoides (placas de Peyer) en el intestino delgado e intestino grueso (folículos linfoides aislados), cuyo epitelio capta los antígenos e induce respuestas adaptativas adquiridas.

Al mismo tiempo, estos microorganismos beneficiosos nos ayudan, gracias a la fermentación, a terminar de digerir los sustratos de alimentos que llegan al colon, sintetizan enzimas y vitaminas que nos son necesarias y, además, se deshacen de tóxicos que resultan perjudiciales.

Los estudios que se recogen en esta obra, coordinada por la responsable de Investigación de **HOPHYSPA, Belén Blázquez**, ponen de manifiesto cómo tras la administración de **DEFENSAS PRODIOSAR disminuye el número de bacterias no beneficiosas**, aumentando los probióticos beneficiosos. En los estudios en animales se objetiva, además, un aumento de la actividad de células inmunocompetentes.

**DEFENSAS PRODIOSAR** está elaborado a base de probióticos (*Lactobacillus acidophilus LA11-Onlly*, *Lactobacillus plantarum LP-Onlly* y *Bifidobacterium lactis BL-99*), prebióticos y vitamina C, que ayuda a la función normal del sistema inmunitario.

Un aliado importante a la hora de tratar la **dermatitis atópica**, sobre todo en los niños menores de 12 años, lo tenemos en la combinación óptima de **DERMASPAG**. Se trata de un comple-

mento alimenticio a base de probióticos (*Lactobacillus paracasei GMNL-133* y *Lactobacillus fermentum GM-90*) y biotina, cuya administración, según los estudios recogidos a continuación, conduce a una mejoría de la gravedad de la dermatitis atópica y de la calidad de vida de los individuos que la padecen, regulando, además, la respuesta inmunitaria en niños con alergias alimentarias.

Existe una gran variedad de **trastornos gastrointestinales** que mejoran tras la administración de **PRODIOZYM**, un complemento a base de probióticos (*Streptococcus thermophilus ST-81*, *Lactobacillus plantarum LP-90* y *Pediococcus pentosaceus PP-06*), enzimas digestivas (papaína y amilasa) y zinc, elementos cuya combinación contribuye al **equilibrio ácido-base normal**, así como a favorecer la **asimilación de hidratos de carbono, macronutrientes, ácidos grasos y vitamina A**, al facilitar su metabolismo. Además, al contener probióticos, ayuda en las fermentaciones, evitando los incómodos gases.

**REACTISAR**, complemento alimenticio con *Lactobacillus paracasei GM-080* y vitamina C, se asocia a un descenso importante en la frecuencia y en la intensidad de las **hiperreacciones mucosas**. La normalización de la permeabilidad intestinal y la reparación de la microbiota intestinal alterada contribuyen a mejorar la calidad de vida en pacientes con rinitis alérgica, al disminuir la frecuencia de los brotes y la in-

tensidad de las hiperreacciones mucosas, tal como se observa en el ensayo clínico presentado y llevado a cabo con 90 individuos.

**SPABUCAL**, complemento alimenticio a base de *Lactobacillus paracasei* ADP-1, en forma de cómodos comprimidos masticables, **reduce el riesgo de formación de caries, manteniendo el pH bucal, así como los procesos inflamatorios periodontales**, inhibiendo el crecimiento y desplazando a los microorganismos patógenos (ver estudio de la profundidad del surco gingival de la bolsa periodontal y disminución del recuento del *Streptococcus mutans* salival). Consecuentemente, contribuye a disminuir también la **halitosis**.

**SPAGYN**, complemento alimenticio que combina dos cepas presentes en la flora de la mucosa vaginal femenina y que contribuyen a mantener el equilibrio de la flora urogenital (*Lactobacillus rhamnosus* RF-1 y *Lactobacillus acidophilus* RF-2), regula el pH ácido y mejora la respuesta inmunitaria. Es, por tanto, una inestimable ayuda para el **tratamiento y la prevención de infecciones urinarias y genitales**, reduciendo molestias como el prurito y el escozor.

Es importante reseñar que estos seis complementos son aptos para todas las edades, no requieren refrigeración y solo precisan una toma diaria, dada su elevada concentración de probióticos. Además, tienen buen sabor y no contienen ni gluten ni lactosa.

Los profesionales de la salud disponemos, por tanto, y tal como se nos muestra en este trabajo, de unos complementos que nos permiten actuar no solo a nivel de trastornos ya instaurados, sino también desde la perspectiva de la medicina preventiva, en tanto que mantenedora de la salud.

Para concluir, debemos incidir en que el uso de probióticos, prebióticos y simbióticos está emergiendo como una terapia prometedora y segura. Supone una ayuda eficaz en la práctica clínica de cualquier terapeuta y su uso tiene sentido dentro de una terapia nutricional para la prevención de infecciones, así como de manifestaciones alérgicas, ya que contribuyen a fortalecer el sistema inmune, ofreciendo importantes beneficios tanto en niños como en adultos. La seguridad, tolerancia y eficacia de las cepas utilizadas en los probióticos desarrollados por **LABORATORIOS HELIOSAR** avalan su uso.

**Pastora Miguel Álvarez**

MIEMBRO DE HOPHYSPA

*Doctora en Medicina*

ESTUDIOS CON  
**DEFENSAS**  
PRODIOSAR

Complemento a base de  
Lactobacillus acidophilus LA11-Only,  
Lactobacillus plantarum LP-Only,  
Bifidobacterium lactis BL-99,  
prebióticos y  
vitamina C



# 1 — Regulación de la microflora intestinal (TEST EN ANIMALES)

## Estudio con DEFENSAS PRODIOSAR

### RESUMEN

**OBJETIVO.** DEFENSAS PRODIOSAR es un complemento alimenticio a base de probióticos (*Lactobacillus acidophilus* LA11-Onlly, *Lactobacillus plantarum* LP-Onlly, *Bifidobacterium lactis* BL-99), prebióticos (Fructooligosacáridos) y vitamina C. El objetivo de este estudio es valorar la eficacia de DEFENSAS PRODIOSAR en la regulación de la microflora intestinal (test en animales).

**METODOLOGÍA.** El estudio se realizó durante 14 días sobre 40 ratones divididos en cuatro grupos. A uno de los grupos (Grupo Control) solo se le administró agua destilada. A los otros tres grupos se les se administró DEFENSAS PRODIOSAR a dosis alta (1,0 g), media (0,33 g) y baja (0,17 g), respectivamente. Todos los ratones se mantuvieron en condiciones específicas libres de patógenos (SPF). Antes y después de los 14 días de tratamiento se examinaron los microorganismos de las muestras fecales.

**RESULTADOS.** Tras la ingesta de DEFENSAS PRODIOSAR durante 14 días, se observan los resultados siguientes:

1. En todos los grupos se ha reducido el número de *Enterobacterias* y, significativamente, el de *Clostridium perfringens*, ambos microorganismos no beneficiosos para el organismo.
2. En los grupos con dosis alta y dosis media han disminuido significativamente el número de *Enterococcus*, (microorganismos no beneficiosos para el organismo).
3. Existe un aumento en el número de *Bifidobacterium* y *Lactobacillus* (probióticos beneficiosos para el organismo).

**CONCLUSIÓN.** La administración de DEFENSAS PRODIOSAR tiene un efecto saludable en el intestino, pues produce un aumento en el número de probióticos beneficiosos y la inhibición en el crecimiento de los no tan beneficiosos.

**PALABRAS CLAVE.** DEFENSAS PRODIOSAR, microflora intestinal, probióticos *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus plantarum*, *Bifidobacterium lactis*.

### ABSTRACT

**OBJECTIVE.** DEFENSAS PRODIOSAR is a dietary supplement based on probiotics (*Lactobacillus acidophilus* LA11-Onlly, *Lactobacillus plantarum* LP-Onlly, *Bifidobacterium lactis* BL-99), prebiotics (Fructooligosaccharides) and vitamin C. The objective of this study is to evaluate the effectiveness of DEFENSAS PRODIOSAR in the regulation of the intestinal microflora (test in animals).

**METHODOLOGY.** The study was conducted for 14 days on 40 mice divided into four groups. One of the groups (control group) was only given distilled water. The other three groups were given DEFENSAS PRODIOSAR at high doses (1,0 g), medium (0,33 g) and low (0,17 g), respectively. All mice were kept under specific pathogen-free conditions (SPF). Before and after the 14 days of treatment, the microorganisms of the fecal samples were examined.

**RESULTS.** After the ingestion of DEFENSAS PRODIOSAR for 14 days, the following results are observed:

1. In all groups the number of *Enterobacteria* and, significantly, that of *Clostridium perfringens*, both microorganisms not beneficial to the organism, have been reduced.
2. In the groups with high dose and medium dose, the number of *Enterococcus*, (microorganisms not beneficial to the organism), has decreased significantly.
3. There is an increase in the number of *Bifidobacterium* and *Lactobacillus* (probiotics beneficial to the body).

**CONCLUSION.** The administration of DEFENSAS PRODIOSAR has a healthy effect on the intestine as it produces an increase in the number of beneficial probiotics and the inhibition in the growth of the not so beneficial ones.

**KEY WORDS.** DEFENSAS PRODIOSAR, intestinal microflora, probiotics *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus plantarum*, *Bifidobacterium lactis*.

## INTRODUCCIÓN

**DEFENSAS PRODIOSAR** es un complemento alimenticio a base de probióticos (*Lactobacillus acidophilus LA11-Onlly*, *Lactobacillus plantarum LP-Onlly*, *Bifidobacterium lactis BL-99*), prebióticos y vitamina C, que ayuda a la función normal del sistema inmunitario.

Atendiendo a esta combinación, se realizó el presente estudio para valorar la eficacia de **DEFENSAS PRODIOSAR** en la regulación de la microflora intestinal (test en animales).

## METODOLOGÍA

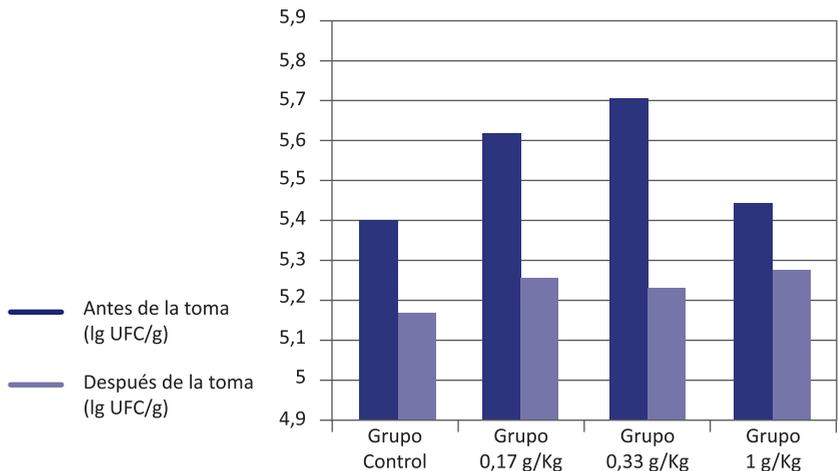
40 ratones fueron divididos en cuatro grupos, administrándoles durante 14 días 1,0 g de **DEFENSAS PRODIOSAR**/kg (dosis alta); 0,33 g de **DEFENSAS PRODIOSAR**/kg (dosis media); 0,17 g de **DEFENSAS PRODIOSAR**/kg (dosis baja); o solo agua destilada (Grupo Control).

Todos los ratones se mantuvieron en condiciones específicas libres de patógenos (SPF). Antes y después de los 14 días, se examinaron los microorganismos de las muestras fecales

## RESULTADOS

**TABLA 1.** Efecto de **DEFENSAS PRODIOSAR** en *Enterobacterias* en heces.

GRUPO	N	(lg UFC/g $\pm$ SD)	
		ANTES DE LA TOMA	DESPUÉS DE LA TOMA
Control	10	5,40 $\pm$ 0,53	5,17 $\pm$ 0,42
Dosis baja (0,17 g/Kg)	10	5,61 $\pm$ 0,46	5,26 $\pm$ 0,39
Dosis media (0,33 g/Kg)	10	5,71 $\pm$ 0,53	5,22 $\pm$ 0,47
Dosis alta (1 g/Kg)	10	5,44 $\pm$ 0,53	5,28 $\pm$ 0,29

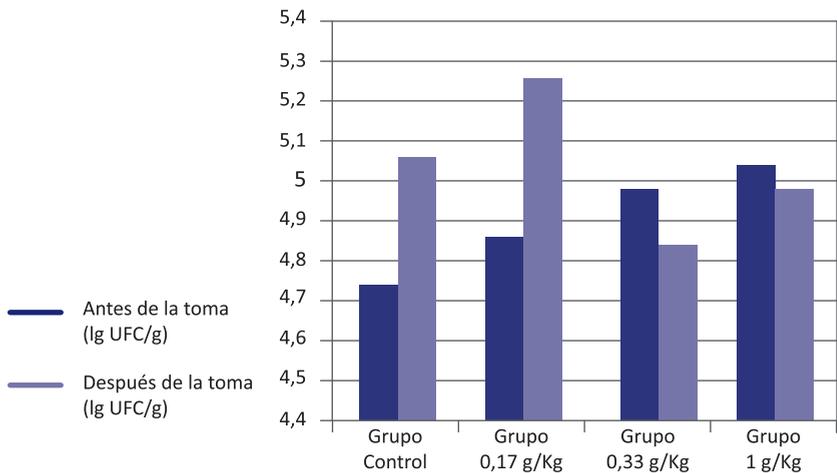


Los datos recogidos en la TABLA 1 muestran que, tras la ingesta de **DEFENSAS PRODIOSAR** durante 14 días, se ha reducido el número de *Enterobacterias*, bacterias no beneficiosas para el organismo.

**TABLA 2.** Efecto de **DEFENSAS PRODIOSAR** en *Enterococcus* en heces.

(lg UFC/g  $\pm$  SD)

GRUPO	N	ANTES DE LA TOMA	DESPUÉS DE LA TOMA
Control	10	4,74 $\pm$ 0,45	5,06 $\pm$ 0,44
Dosis baja (0,17 g/Kg)	10	4,86 $\pm$ 0,34	5,26 $\pm$ 0,34
Dosis media (0,33 g/Kg)	10	4,98 $\pm$ 0,45	4,84 $\pm$ 0,45
Dosis alta (1 g/Kg)	10	5,04 $\pm$ 0,41	4,98 $\pm$ 0,41

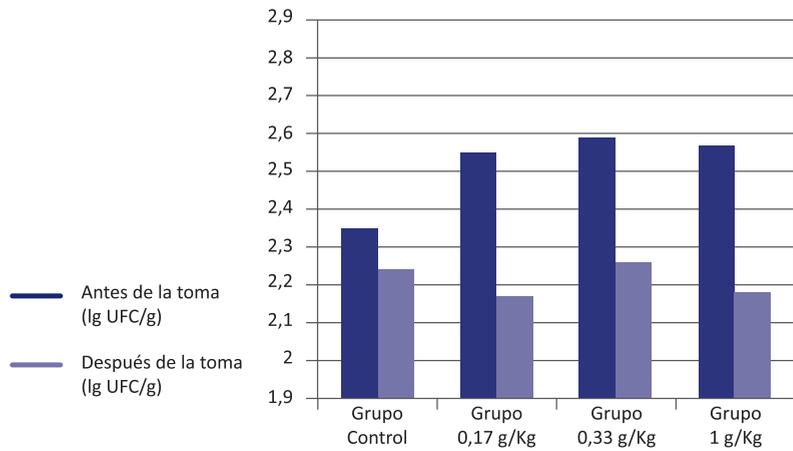


Los datos recogidos en la TABLA 2 muestran que, tras la ingesta de **DEFENSAS PRODIOSAR** durante 14 días, en los grupos a los cuales se les ha administrado dosis altas y dosis media han disminuido, de forma significativa, el número de *Enterococcus*, microorganismos no beneficiosos para el organismo.

**TABLA 3.** Efecto de **DEFENSAS PRODIOSAR** en *Perfringens* en heces.

(lg UFC/g x± SD)

GRUPO	N	ANTES DE LA TOMA	DESPUÉS DE LA TOMA
Control	10	2,35 ± 0,34	2,24 ± 0,28
Dosis baja (0,17 g/Kg)	10	2,55 ± 0,39	2,17 ± 0,23
Dosis media (0,33 g/Kg)	10	2,59 ± 0,44	2,26 ± 0,24
Dosis alta (1 g/Kg)	10	2,57 ± 0,50	2,18 ± 0,28



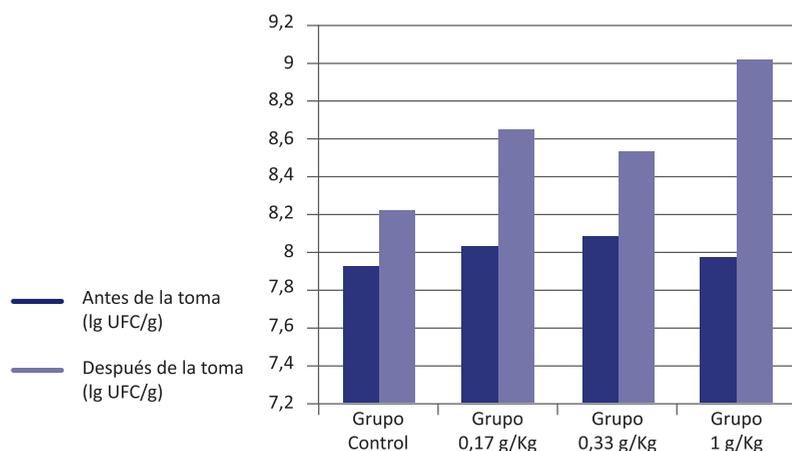
Los datos recogidos en la TABLA 3 muestran que, tras la ingesta de **DEFENSAS PRODIOSAR** durante 14 días, ha descendido de forma significativa el número de *Clostridium perfringens*, microorganismos perjudiciales para el organismo.

**TABLA 4.** Efecto de **DEFENSAS PRODIOSAR** en *Bifidobacterium* en heces.

(lg UFC/g x± SD)

GRUPO	N	ANTES DE LA TOMA	DESPUÉS DE LA TOMA
Control	10	7,90 ± 0,83	8,22 ± 0,44
Dosis baja (0,17 g/Kg)	10	8,02 ± 0,34	8,64 ± 0,34
Dosis media (0,33 g/Kg)	10	8,04 ± 0,66	8,50 ± 0,45
Dosis alta (1 g/Kg)	10	7,99 ± 0,28	9,01 ± 0,29*#

\*: p < 0,05 comparado con Control.  
#: p < 0,05 comparado con antes de **DEFENSAS PRODIOSAR**.



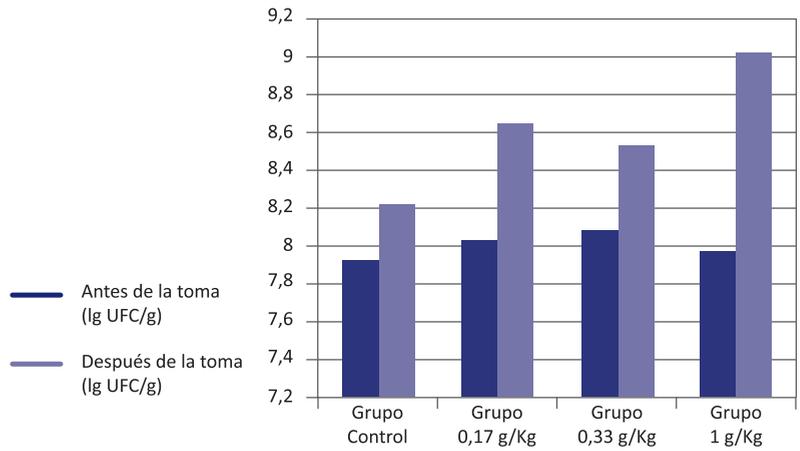
Atendiendo a los resultados recogidos en la TABLA 4, tras la ingesta de **DEFENSAS PRODIOSAR** durante 14 días, se observa en las muestras fecales analizadas un aumento en el número de *Bifidobacterium*, probióticos beneficiosos para el organismo.

**TABLA 5.** Efecto de **DEFENSAS PRODIOSAR** en *Lactobacillus* en heces.

(lg UFC/g x± SD)				
GRUPO	N	ANTES DE LA TOMA	DESPUÉS DE LA TOMA	
Control	10	7,56 ± 0,50	7,92 ± 0,50	
Dosis baja (0,17 g/Kg)	10	7,73 ± 0,66	8,20 ± 0,54	
Dosis media (0,33 g/Kg)	10	7,77 ± 0,55	8,20 ± 0,45	
Dosis alta (1 g/Kg)	10	7,50 ± 0,43	8,62 ± 0,29*#	

\*: p < 0,05 comparado con Control.

#: p < 0,05 comparado con antes de **DEFENSAS PRODIOSAR**.



Tras la ingesta de **DEFENSAS PRODIOSAR** durante 14 días, se observa, tal y como se muestra en la TABLA 5, un aumento en el número de *Lactobacillus*, probióticos beneficiosos para el organismo. Este incremento es mayor en el grupo al que se le administraron dosis altas de **DEFENSAS PRODIOSAR** (1,0 g/kg), siendo estadísticamente significativo tanto respecto al Grupo Control como a la situación anterior a la toma de **DEFENSAS PRODIOSAR**.

## DISCUSIÓN

Los resultados obtenidos demuestran que **DEFENSAS PRODIOSAR** tiene un efecto saludable en el intestino, ya que tras su ingesta se produce un **aumento en el número de probióticos beneficiosos y la inhibición en el crecimiento de los no tan beneficiosos**.

## 2 — Mejora de la inmunidad (TEST EN ANIMALES)

### Estudio con DEFENSAS PRODIOSAR

#### RESUMEN

**OBJETIVO.** DEFENSAS PRODIOSAR es un complemento alimenticio a base de probióticos (*Lactobacillus acidophilus LA11-Only*, *Lactobacillus plantarum LP-Only*, *Bifidobacterium lactis BL-99*), prebióticos y vitamina C, que contribuye al normal funcionamiento del sistema inmunitario.

El objetivo de este estudio es valorar la eficacia de DEFENSAS PRODIOSAR en la mejora de la inmunidad.

**METODOLOGÍA.** El estudio se realizó sobre 40 ratones normales divididos en cuatro grupos. A uno de los grupos (Grupo Control) solo se le administró agua destilada. A los otros tres grupos se les se administró DEFENSAS PRODIOSAR a dosis alta (1,0 g), media (0,33 g) y baja (0,17 g), respectivamente. Antes y después del tratamiento se observó la formación de anticuerpos, la actividad NK (células natural killer), la tasa fagocitaria de macrófagos y el índice fagocítico.

**RESULTADOS.** En los grupos con una ingesta de dosis alta y media de DEFENSAS PRODIOSAR con respecto al Grupo Control, se observa un aumento estadísticamente significativo en la formación de anticuerpos, células NK (*natural killer*), y en la capacidad fagocitaria de los macrófagos.

**CONCLUSIÓN.** Los resultados obtenidos ponen de manifiesto que la administración de DEFENSAS PRODIOSAR puede mejorar la inmunidad.

**PALABRAS CLAVE.** DEFENSAS PRODIOSAR inmunidad, probióticos *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus plantarum*, *Bifidobacterium lactis*.

#### ABSTRACT

**OBJECTIVE.** DEFENSAS PRODIOSAR is a dietary supplement based on probiotics (*Lactobacillus acidophilus LA11-Only*, *Lactobacillus plantarum LP-Only*, *Bifidobacterium lactis BL-99*), prebiotics and vitamin C, which contributes to the normal functioning of the immune system.

The objective of this study is to assess the effectiveness of DEFENSAS PRODIOSAR in the improvement of immunity.

**METHODOLOGY.** The study was conducted on 40 normal mice divided into four groups. One of the groups (Control Group) was only given distilled water. The other three groups were given DEFENSAS PRODIOSAR at high doses (1,0 g), medium (0,33 g) and low (0,17 g), respectively. The formation of antibodies, the NK activity (natural killer cells), the phagocytic rate of macrophages and the phagocytic index were observed before and after the treatment.

**RESULTS.** In groups with a high and medium dose of DEFENSAS PRODIOSAR with respect to the control Group, there is a statistically significant increase in the formation of antibodies, NK cells (natural killer), and in the phagocytic capacity of macrophages.

**CONCLUSION.** The results obtained show that the administration of DEFENSAS PRODIOSAR can improve immunity.

**KEYWORDS.** DEFENSAS PRODIOSAR, immunity, probiotics *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus plantarum*, *Bifidobacterium lactis*.

## INTRODUCCIÓN

**DEFENSAS PRODIOSAR** es un complemento alimenticio a base de probióticos (*Lactobacillus acidophilus LA11-Onlly*, *Lactobacillus plantarum LP-Onlly*, *Bifidobacterium lactis BL-99*), prebióticos y vitamina C, que ayuda a la función normal del sistema inmunario.

Atendiendo a esta combinación, se realizó el presente estudio para valorar la eficacia de **DEFENSAS PRODIOSAR** en la mejora de la inmunidad.

## MÉTODOLÓGÍA

40 ratones normales fueron divididos en cuatro grupos, administrándoles 1,0 g de **DEFENSAS PRODIOSAR**/kg (dosis alta); 0,33 g de **DEFENSAS PRODIOSAR**/kg (dosis media); 0,17 g de **DEFENSAS PRODIOSAR**/kg (dosis baja); y solo agua destilada (Grupo Control).

La observación de la formación de anticuerpos, la actividad NK, la tasa fagocitaria de macrófagos y el índice fagocítico se llevaron a cabo antes y después del ensayo.

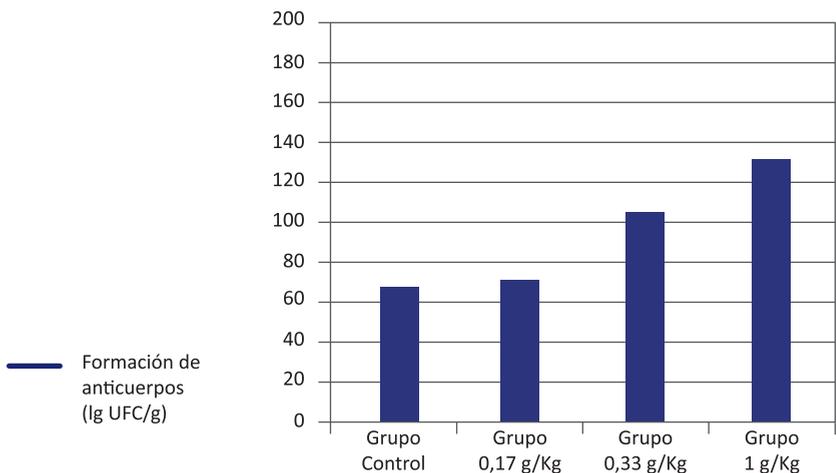
## RESULTADOS

(lg UFC/g  $\pm$  SD)

GRUPO	RATONES	FORMACIÓN DE ANTICUERPOS
Control	10	68,6 $\pm$ 21,8
Dosis baja (0,17 g/Kg)	10	71,2 $\pm$ 25,1
Dosis media (0,33 g/Kg)	10	109,8 $\pm$ 23,3*
Dosis alta (1 g/Kg)	10	137,9 $\pm$ 24,9*

**TABLA 1.** Resultado de la formación de anticuerpos en el test de actividad celular.

\*: p < 0,05 comparado con Control.

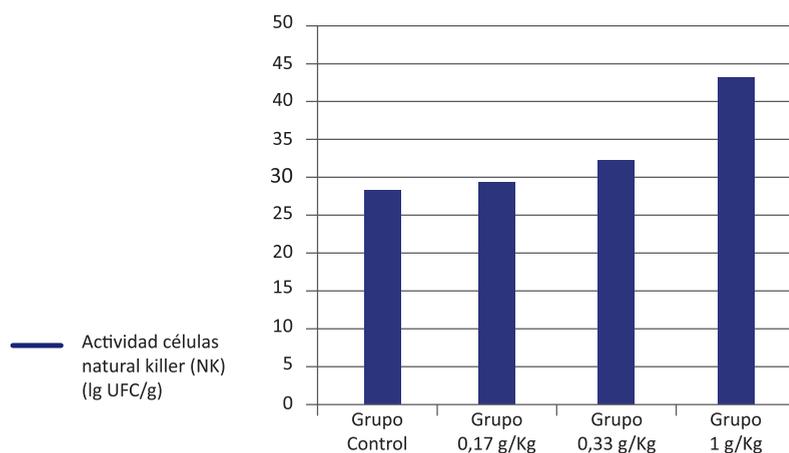


Los datos recogidos en la TABLA 1 muestran un aumento en la formación de anticuerpos tras la ingesta de **DEFENSAS PRODIOSAR**. Este incremento es estadísticamente significativo en los grupos de Dosis alta (1,0 g/kg) y Dosis media (0,33 g/kg), con respecto al Grupo Control.

**TABLA 2.** Determinación de la actividad NK.

GRUPO	RATONES	ACTIVIDAD NK
Control	10	27,97 ± 0,82
Dosis baja (0,17 g/Kg)	10	29,57 ± 2,49
Dosis media (0,33 g/Kg)	10	32,29 ± 3,68*
Dosis alta (1 g/Kg)	10	42,84 ± 5,50*

\*:  $p < 0,05$  comparado con Control.

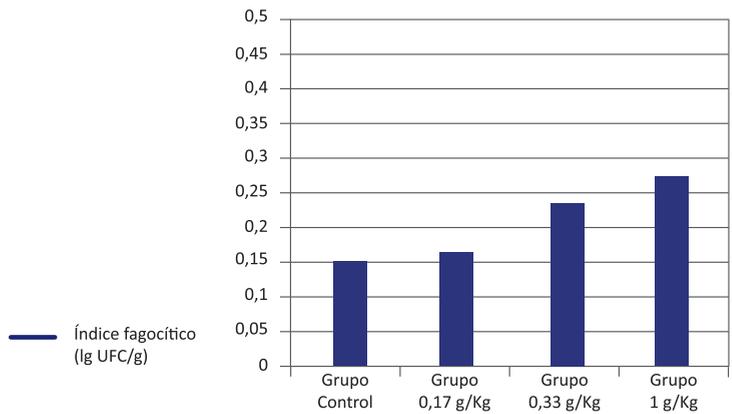
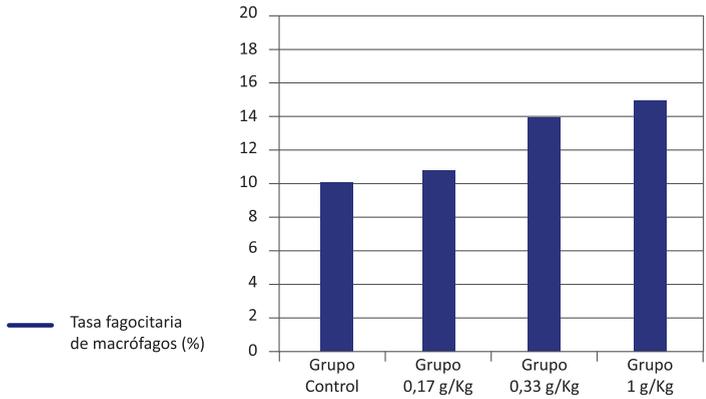


La TABLA 2 muestra que, tras la ingesta de **DEFENSAS PRODIOSAR**, hay un aumento estadísticamente significativo en los grupos Dosis media y Dosis alta de las células NK (*natural killer*). Estas células son componentes importantes de la defensa inmunitaria inespecífica.

**TABLA 3.** Observación de la tasa fagocitaria de macrófagos y del índice fagocítico.

GRUPO	RATONES	TASA FAGOCITARIA DE MACRÓFAGOS (%)	ÍNDICE FAGOCÍTICO
Control	10	10 ± 1,5	0,15 ± 0,03
Dosis baja (0,17 g/Kg)	10	11 ± 1,8	0,16 ± 0,03
Dosis media (0,33 g/Kg)	10	14 ± 1,8*	0,23 ± 0,04*
Dosis alta (1 g/Kg)	10	15 ± 1,7*	0,27 ± 0,03*

\*: p < 0,05 comparado con Control.



En la TABLA 3 se observa que, tras la ingesta de **DEFENSAS PRODIOSAR**, se produce un aumento estadísticamente significativo de la capacidad fagocitaria de los macrófagos en los grupos Dosis media (0,33 g/kg) y Dosis alta (1,0 g/kg) con respecto al grupo Control.

## DISCUSIÓN

---

Con este estudio se comprobó un cambio estadísticamente significativo en la formación de anticuerpos, en la actividad NK, la tasa fagocitaria de los macrófagos y en el índice fagocítico de los grupos 0,33 g/kg y 1 g/kg con respecto al Control. Los resultados obtenidos ponen de manifiesto que **DEFENSAS PRODIOSAR** puede **mejorar la inmunidad**, favoreciendo la **normalización de la permeabilidad intestinal**.

### 3 — Regulación de la microflora intestinal (Test clínico: 100 VOLUNTARIOS)

## Estudio con DEFENSAS PRODIOSAR

### RESUMEN

**OBJETIVO.** DEFENSAS PRODIOSAR es un complemento alimenticio a base de probióticos (*Lactobacillus acidophilus LA11-Only*, *Lactobacillus plantarum LP-Only*, *Bifidobacterium lactis BL-99*), prebióticos y vitamina C, que contribuye al normal funcionamiento del sistema inmunitario. El objetivo de este estudio es valorar la eficacia de DEFENSAS PRODIOSAR a nivel intestinal en voluntarios sanos.

**METODOLOGÍA.** El estudio se realizó durante 14 días sobre 100 voluntarios sin alteraciones gastrointestinales que fueron divididos en dos grupos, uno Control (n=50) y otro Probiótico (n=50). Cada voluntario del grupo Probiótico tomó un stick (2 g) al día de DEFENSAS PRODIOSAR, manteniendo su dieta sin cambios. Antes y después de los 14 días de tratamiento se examinaron los microorganismos de las muestras fecales de los dos grupos.

**RESULTADOS.** En el grupo con ingesta de DEFENSAS PRODIOSAR, se observa un aumento estadísticamente significativo en el número de probióticos beneficiosos, *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*, con un valor  $p < 0,05$  comparado con el grupo Control, y  $p < 0,05$  comparado con los recuentos antes del tratamiento en ese mismo grupo. Asimismo, se aprecia que no existe incremento significativo de microorganismos menos beneficiosos: *Bacteroides*, *Enterobacterias*, *Enterococos* y *Clostridium perfringens*.

**CONCLUSIÓN.** Los resultados obtenidos ponen de manifiesto que la administración de DEFENSAS PRODIOSAR tiene un efecto saludable en el intestino porque tras su ingesta aumenta el número de probióticos beneficiosos y no se incrementan aquellos menos beneficiosos.

**PALABRAS CLAVE.** DEFENSAS PRODIOSAR, efecto saludable en intestino, probióticos *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus plantarum*, *Bifidobacterium lactis*.

### ABSTRACT

**OBJECTIVE.** DEFENSAS PRODIOSAR is a dietary supplement based on probiotics (*Lactobacillus acidophilus LA11-Only*, *Lactobacillus plantarum LP-Only*, *Bifidobacterium lactis BL-99*), prebiotics and vitamin C, which contributes to the normal functioning of the immune system. The objective of this study is to assess the efficacy of DEFENSAS PRODIOSAR at the intestinal level in healthy volunteers.

**METHODOLOGY.** The study was conducted for 14 days on 100 volunteers without gastrointestinal alterations that were divided into two groups, one Control (n = 50) and another Probiotic (n = 50). Each volunteer of the Probiotic group took a stick (2 g) a day from DEFENSAS PRODIOSAR, keeping their diet unchanged. Before and after the 14 days of treatment, the microorganisms of the faecal samples of the two groups were examined.

**RESULTS.** In the group with ingestion of DEFENSAS PRODIOSAR, a statistically significant increase was observed in the number of beneficial probiotics, *Lactobacillus* and *Bifidobacterium*, with a value  $p < 0,05$  compared with the Control group, and  $p < 0,05$  compared with the counts before of the treatment in that same group. Likewise, it is appreciated that there is no significant increase of less beneficial microorganisms: *Bacteroides*, *Enterobacteria*, *Enterococci* and *Clostridium perfringens*.

**CONCLUSION.** The results obtained show that the administration of DEFENSAS PRODIOSAR has a healthy effect on the intestine because after its intake the number of beneficial probiotics increases and those less beneficial do not increase.

**KEYWORDS.** DEFENSAS PRODIOSAR, healthy effect on intestine, probiotics *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus plantarum*, *Bifidobacterium lactis*.

## INTRODUCCIÓN

**DEFENSAS PRODIOSAR** es un complemento alimenticio a base de probióticos (*Lactobacillus acidophilus LA11-Onlly*, *Lactobacillus plantarum LP-Onlly*, *Bifidobacterium lactis BL-99*), prebióticos y vitamina C, que ayuda a la función normal del sistema inmunitario.

El presente estudio se llevó a cabo para valorar la eficacia de **DEFENSAS PRODIOSAR** a nivel intestinal.

## METODOLOGÍA

El estudio se realizó con 100 voluntarios sin alteraciones gastrointestinales, que fueron divididos en dos grupos, uno Control (n=50) y otro Probiótico (n=50). Cada voluntario del grupo Probiótico tomó un stick (2 g) al día de **DEFENSAS PRODIOSAR**, manteniendo su dieta sin cambios. Antes y después de los 14 días de tratamiento se examinaron los microorganismos de las muestras fecales de los dos grupos.

## RESULTADOS

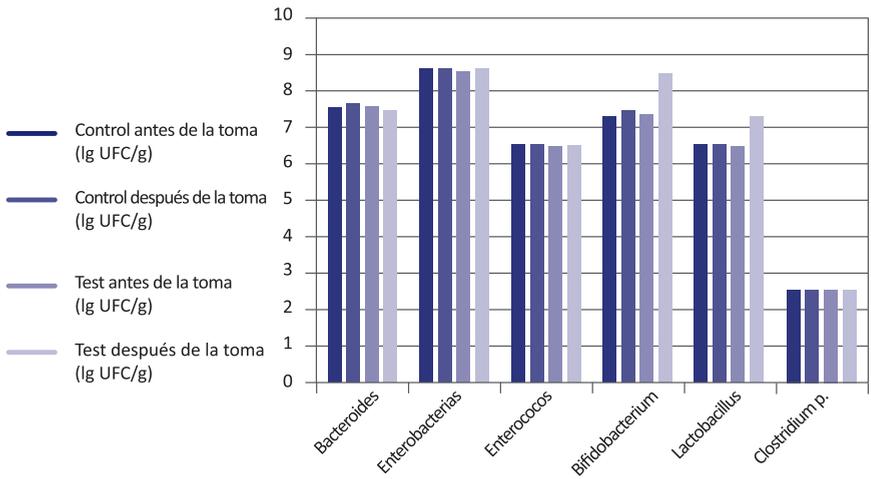
**TABLA 1.**  
Resultado microbiano (log UFC/g X ± SD).

	Control n=50		Probiótico n=50	
	ANTES	DESPUÉS	ANTES	DESPUÉS
<i>Bacteroides</i>	7,65 ± 0,71	7,70 ± 0,49	7,67 ± 0,79	7,62 ± 0,51
<i>Enterobacterias</i>	8,55 ± 0,64	8,53 ± 0,77	8,50 ± 0,48	8,53 ± 0,63
<i>Enterococcus</i>	6,51 ± 0,61	6,49 ± 0,47	6,48 ± 0,91	6,50 ± 0,54
<i>Bifidobacterium</i>	7,28 ± 0,76	7,33 ± 0,80	7,30 ± 0,51	8,42 ± 0,65*#
<i>Lactobacillus</i>	6,50 ± 0,69	6,51 ± 0,44	6,48 ± 0,73	7,30 ± 0,70*#
<i>Clostridium p.</i>	2,50 ± 0,46	2,49 ± 0,28	2,47 ± 0,31	2,49 ± 0,39

\*: p < 0,05 comparado con Control.

#: p < 0,05 comparado con antes de **DEFENSAS PRODIOSAR**.

FIGURA 1.  
Resultado microbiano tras ingesta de DEFENSAS PRODIOSAR (log UFC/g).



## DISCUSIÓN

En el estudio microbiano realizado en 100 voluntarios, se comprobó que, después de tomar **DEFENSAS PRODIOSAR**, aumentó el número de probióticos beneficiosos para el organismo (*Lactobacillus* y *Bifidobacterium*) y que, sin embargo, no hubo un incremento significativo de aquellos menos beneficiosos. Se demuestra, de este modo, que tiene un **efecto saludable en el intestino**.

## 4 — Estudio de estabilidad

### Estudio con DEFENSAS PRODIOSAR

#### RESUMEN

**OBJETIVO.** DEFENSAS PRODIOSAR es un complemento alimenticio a base de probióticos (*Lactobacillus acidophilus* LA11-Only, *Lactobacillus plantarum* LP-Only, *Bifidobacterium lactis* BL-99), prebióticos y vitamina C, que contribuye al normal funcionamiento del sistema inmunitario. Su presentación es en forma de microencapsulado. El objetivo de este estudio es valorar la estabilidad del microencapsulado de DEFENSAS PRODIOSAR en condiciones no óptimas.

**MÉTODO.** El estudio se realizó sometiendo al granulado de DEFENSAS PRODIOSAR a una temperatura de 25 °C durante 24 meses y a 37 °C durante 90 días. Después de los ensayos, se examinaron las Unidades Formadoras de Colonias (UFC).

**RESULTADOS.** A una temperatura de 25 °C durante 24 meses, así como a una temperatura de 37 °C durante 90 días, el granulado de DEFENSAS PRODIOSAR mantiene el mismo número de Unidades Formadoras de Colonias (UFC).

**CONCLUSIÓN.** Los resultados obtenidos ponen de manifiesto que el granulado de DEFENSAS PRODIOSAR se mantiene estable a 25 °C durante dos años y a 37 °C durante 90 días.

**PALABRAS CLAVE.** DEFENSAS PRODIOSAR, estabilidad del microencapsulado, probióticos *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus plantarum*, *Bifidobacterium lactis*.

#### ABSTRACT

**OBJECTIVE.** DEFENSAS PRODIOSAR is a dietary supplement based on probiotics (*Lactobacillus acidophilus* LA11-Only, *Lactobacillus plantarum* LP-Only, *Bifidobacterium lactis* BL-99), prebiotics and vitamin C, which contributes to the normal functioning of the immune system. Its presentation is in the form of microencapsulation. The objective of this study is to assess the stability of the microencapsulation of DEFENSAS PRODIOSAR in non-optimal conditions.

**METHOD.** The study was carried out by submitting the granules of DEFENSAS PRODIOSAR at a temperature of 25 °C during 24 months and at 37°C for 90 days. After the tests, the Colony Forming Units (CFU) were examined.

**RESULTS.** At a temperature of 25 °C for 24 months, as well as at a temperature of 37 °C for 90 days, the DEFENSAS PRODIOSAR granulate maintains the same number of Colony Forming Units (CFU).

**CONCLUSION.** The results obtained show that the DEFENSAS PRODIOSAR granulate remains stable at 25 °C for two years and at 37 °C for 90 days.

**KEY WORDS.** DEFENSAS PRODIOSAR, microencapsulated stability, probiotics *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus plantarum*, *Bifidobacterium lactis*.

## INTRODUCCIÓN

**DEFENSAS PRODIOSAR** es un complemento alimenticio a base de probióticos (*Lactobacillus acidophilus LA11-Onlly*, *Lactobacillus plantarum LP-Onlly*, *Bifidobacterium lactis BL-99*), prebióticos y vitamina C, que ayuda a la función normal del sistema inmunitario.

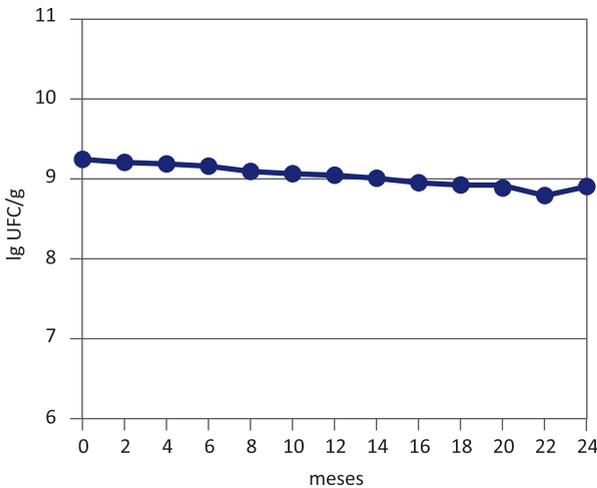
Se presenta microencapsulado, realizándose el presente estudio para valorar su estabilidad en condiciones no óptimas (24 meses y 25 °C; y 90 días y 37 °C).

## METODOLOGÍA

El granulado de **DEFENSAS PRODIOSAR** fue sometido a una temperatura de 25 °C durante 24 meses, así como a 37 °C durante 90 días.

## RESULTADOS

**FIGURA 1.**  
Observación a 25 °C.



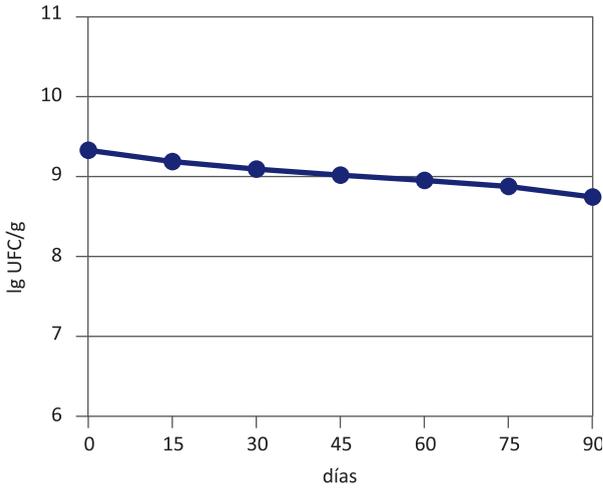
### A 25 °C

#### RESULTADOS

MES	LOG UFC/g
0	9,30
2	9,28
4	9,20
6	9,15
8	9,10
10	9,06
12	9,05
14	9,00
16	8,85
18	8,78
20	8,70
22	8,65
24	8,70

En la FIGURA 1 se observa que, tras someter a **DEFENSAS PRODIOSAR** a una temperatura de 25 °C durante 24 meses, mantiene el mismo número de Unidades Formadoras de Colonias (UFC).

**FIGURA 2.**  
Observación a 37 °C.



**A 37 °C**

**RESULTADOS**

DÍA	LOG UFC/g
0	9,30
15	9,15
30	9,05
45	8,98
60	8,90
75	8,83
90	8,70

En la FIGURA 2 se observa que si se somete a **DEFENSAS PRODIOSAR** a una temperatura extrema (37 °C) durante 90 días mantiene el mismo número de Unidades Formadoras de Colonias (UFC).

## DISCUSIÓN

Testada la estabilidad de **DEFENSAS PRODIOSAR**, se demostró que, tanto a 2 años y a 25 °C como a 90 días y a 37 °C, se **mantiene el número de Unidades Formadoras de Colonias (UFC)**.



ESTUDIOS CON

# DERMASPAG

Complemento a base de  
Lactobacillus paracasei GMNL-133,  
Lactobacillus fermentum GM-90 y  
biotina



## 1—Dermatitis atópica

Estudio con *Lactobacillus paracasei* GMNL-133 y *Lactobacillus fermentum* GM-090, contenidos en **DERMASPAG**

Dr. I-J. Wang & Dr. J-Y. Wang

### RESUMEN

**OBJETIVO.** **DERMASPAG** es un complemento alimenticio a base de *Lactobacillus paracasei* GMNL-133, *Lactobacillus fermentum* GM-90 y biotina, que contribuye al mantenimiento de la piel, de cabello y de las mucosas en condiciones normales.

El objetivo de este estudio es evaluar los efectos de dichos probióticos en la gravedad de la enfermedad, la calidad de vida y los biomarcadores inmunitarios de personas con dermatitis atópica (DA).

**PACIENTES Y MÉTODO.** Se trata de un estudio prospectivo a doble ciego, aleatorio, controlado con placebo en el que se incluyeron 240 individuos con edades comprendidas entre 1 y 18 años con dermatitis atópica (DA) de carácter moderado a grave. Los pacientes fueron asignados de forma aleatoria para recibir *Lactobacillus paracasei* GMNL-133 (LP), *Lactobacillus fermentum* GM-90 (LF), una combinación de ambos (LF + LP) y Placebo durante un periodo de 3 meses.

Se evaluaron los cambios en la puntuación de la Gravedad de la Dermatitis Atópica (Scoring Atopic Dermatitis - SCORAD), el Índice de Calidad de Vida Familiar en Dermatología (FDLQI) y el Índice de Calidad de Vida en Dermatología para Niños (CDLQI) en los diversos grupos y en diferentes visitas.

También se realizaron pruebas cutáneas por punción y se midieron los niveles de IgE (inmunoglobulina E), IFN- $\gamma$  (interferón gamma), IL-4, (interleucina-4), TGF-beta (factor de crecimiento transformante beta) y TNF-alfa (factor de necrosis tumoral alfa), así como los biomarcadores de orina.

**RESULTADOS.** Los pacientes que recibieron LP, LF y una combinación de LP + LF mostraron una menor puntuación SCORAD (Gravedad de la Dermatitis Atópica) que los del Grupo Placebo, manteniéndose esta diferencia incluso 4 meses después de interrumpir el uso de los probióticos.

Los resultados del Índice de Calidad de Vida Familiar en Dermatología (FDLQI) y del Índice de Calidad de

### ABSTRACT

**OBJECTIVE.** **DERMASPAG** is a dietary supplement based on *Lactobacillus paracasei* GMNL-133, *Lactobacillus fermentum* GM-90 and biotin, which contributes to the maintenance of skin, hair and mucous membranes under normal conditions.

The objective of this study is to evaluate the effects of such probiotics on the severity of the disease, the quality of life and the immune biomarkers of people with atopic dermatitis (AD).

**PATIENTS AND METHOD.** This is a double-blind, randomized, Placebo-controlled prospective study that included 240 individuals aged between 1 and 18 years with moderate to severe atopic dermatitis (AD). Patients were randomized to receive *Lactobacillus paracasei* GMNL-133 (LP), *Lactobacillus fermentum* GM-90 (LF), a combination of both (LF + LP) and Placebo during a 3-month period.

Changes in the Grade of Atopic Dermatitis score (Scoring Atopic Dermatitis - SCORAD), the Family Life Quality Index in Dermatology (FDLQI) and the Quality of Life Index in Children's Dermatology (CDLQI) were evaluated in different groups and in different visits.

Skin prick tests were also performed and the levels of IgE (immunoglobulin E), IFN- $\gamma$  (interferon gamma), IL-4, (interleukin-4), TGF-beta (transforming growth factor beta) and TNF-alpha were measured. (tumor necrosis factor alpha), as well as biomarkers of urine.

**RESULTS.** Patients who received LP, LF and a combination of LP + LF showed a lower SCORAD score (Gravity of Atopic Dermatitis) than those of the Placebo group, maintaining this difference even 4 months after stopping the use of probiotics.

The results of the Family Life Quality Index in Dermatology (FDLQI) and the Quality of Life Index in Children Dermatology (CDLQI) were lower in the LP, LF and LF + LP groups, that is, in those taking probiotics, than in the Placebo group.

Vida en Dermatología para Niños (CDLQI) fueron inferiores en los grupos *LP*, *LF* y *LF + LP*, es decir, en los que tomaban probióticos, que en el Grupo Placebo.

Los niveles de IgE, IL-4, TNF-alfa y biomarcadores en orina disminuyeron, mientras que el IFN gamma, TGF beta se incrementaron en los grupos probióticos

También se pudo comprobar que la puntuación SCORAD disminuyó de forma significativa después del tratamiento con probióticos, especialmente en el caso de niños menores de 12 años, alimentados con lactancia materna más de seis meses y con sensibilidad a ácaros.

**CONCLUSIÓN.** La administración de una combinación probiótica de *Lactobacillus paracasei* GMNL-133 (*LP*) y *Lactobacillus fermentum* GM-90 (*LF*) se asocia a una mejoría clínica en pacientes con dermatitis atópica.

**PALABRAS CLAVE.** **DERMASPAG**, dermatitis atópica, ensayo clínico, puntuación SCORAD.

The levels of IgE, IL-4, TNF-alpha and biomarkers in urine decreased, while the IFN gamma, TGF beta were increased in the probiotic groups.

We can also verify that the SCORAD score decreased significantly after treatment with probiotics, especially in the case of children under 12 years of age, fed with breastfeeding for more than six months and with sensitivity to mites.

**CONCLUSION.** The administration of a probiotic combination of *Lactobacillus paracasei* GMNL-133 (*LP*) and *Lactobacillus fermentum* GM-90 (*LF*) is associated with clinical improvement in patients with atopic dermatitis.

**KEYWORDS.** **DERMASPAG**, atopic dermatitis, clinical trial, SCORAD score.

## INTRODUCCIÓN

La prevalencia de la dermatitis atópica (DA) ha ido aumentando a lo largo de las últimas décadas. Se ha sugerido la hipótesis de la higiene o de una exposición a estímulos microbianos en etapas tempranas de la vida, que programa al sistema inmunológico hacia una respuesta alérgica de tipo Th2, como mecanismos importantes que intervienen en la dermatitis atópica (DA).

La microbiota intestinal desempeña un papel importante en el desarrollo del sistema inmunológico de la mucosa, y se ha constatado que la disbiosis intestinal precede a la aparición de enfermedades alérgicas a través de una regulación inmunológica alterada. La modulación de la microbiota intestinal con probióticos, microorganismos vivos con efectos inmuno-moduladores que estimulan las citoquinas Th1 y suprimen las respuestas Th2, puede ofrecer una importante ayuda a la hora de prevenir o tratar las enfermedades alérgicas.

Un ensayo aleatorio doble ciego, controlado con Placebo, realizado en Finlandia, ha mostrado resultados positivos en la prevención del desarrollo de eccemas en niños de dos años de edad. Aunque los probióticos pueden ser algo prometedor en el inicio de la manifestación atópica, existen inconsistencias importantes con respecto a sus efectos terapéuticos en la DA. Esto puede atribuirse a los efectos específicos de la cepa probiótica en estudio, lo que implica que nuevas cepas de probióticos puedan desempeñar un papel importante en el tratamiento de la dermatitis atópica.

Estudios iniciales sobre el tratamiento pro-

biótico con *Lactobacillus fermentum* durante 8 semanas han demostrado la mejora de los síntomas de DA en niños, comparado con el tratamiento con Placebo, pero dichos estudios implican a una muestra relativamente pequeña. Otro estudio pone de manifiesto una mejoría significativa del eccema, posterior al tratamiento con LGG en niños sensibilizados a la IgE, pero los ensayos destinados a seleccionar cepas probióticas, así como a realizar un seguimiento posterior al tratamiento con efectos multidimensionales, aún no existen.

El presente estudio investigó el efecto de los probióticos *Lactobacillus paracasei* GMNL-133 (LP -  $2 \times 10^9$  UFC), *Lactobacillus fermentum* GM-90 (LF -  $2 \times 10^9$  UFC) y la combinación de ambos, LP + LF ( $4 \times 10^9$  UFC), en la gravedad de la enfermedad, la calidad de vida, los biomarcadores inmunológicos y de orina, así como la composición de la microbiota fecal en pacientes con DA.

## METODOLOGÍA

### PARTICIPANTES

Los criterios de inclusión fueron: pacientes de 1 a 18 años de edad, con dermatitis atópica (DA) que cumpliera los criterios diagnósticos de Hannifin y Rajka, con síntomas de DA durante al menos los 6 meses anteriores al estudio y una puntuación SCORAD (Gravedad de la Dermatitis Atópica) > 15, así como una DA con al menos un resultado positivo en la prueba cutánea por punción, o anticuerpos específicos de IgE a los alérgenos comunes.

Fueron excluidos todos aquellos sujetos sometidos a una terapia sistemática con corticosteroides o inmunodepresores; a tratamientos con antibióticos o antimicóticos durante las 4 semanas anteriores a la realización del estudio; al uso de antihistamínicos durante los 3 días anteriores al registro; al uso de preparaciones probióticas durante las 4 semanas anteriores al estudio; así como todos aquellos que padecieran una deficiencia inmunológica o cualquier otro problema médico de importancia.

Durante el periodo del estudio no se permitió el uso de corticosteroides, antibióticos, inhibidores de calcineurina, antihistamínicos u otros probióticos, con la excepción de corticosteroides tópicos (propionato de fluticasona) en casos de brotes severos y prurito. Todos los pacientes usaron emolientes y se les instruyó en el cuidado de la piel. El Comité de Ética del hospital para la investigación institucional aprobó el protocolo del estudio, que se atenia a la *Declaración de Helsinki*. Todos los participantes en el estudio manifestaron su consentimiento por escrito.

### PROTOCOLO

El estudio se realizó a doble ciego, randomizado, de grupos paralelos y controlado con Placebo. Se seleccionaron 240 sujetos para formar parte del estudio y cada grupo de estudio requirió de 49 sujetos.

### ASIGNACIÓN

Los participantes fueron elegidos al azar, usando listas especiales de cuatro bloques generadas por ordenador, elaboradas por un estadístico, con una estratificación por

grupo de edad, género, gravedad de la DA y uso actual de esteroides tópicos, para ser incluidos en el Grupo de Tratamiento con probióticos o en el Grupo de Control con placebo.

Los pacientes fueron inscritos por el investigador, asignándoseles de forma secuencial un número de paciente conectado a un código. Las cápsulas fueron preparadas y codificadas por GenMont Biotec Inc., con instalaciones cGMP y dispensadas por la enfermera del estudio. Los pacientes fueron elegidos de forma aleatoria para recibir probióticos *Lactobacillus paracasei* GMNL-133 (LP), *Lactobacillus fermentum* GM-90 (LF), una combinación de LP y LF (4 x 10<sup>9</sup> CFU) o Placebo durante 3 meses.

Todos los investigadores, enfermeras del estudio y participantes permanecieron ciegos a la asignación del tratamiento durante la duración del estudio. Se efectuó un recuento de cápsulas, con el fin de garantizar que las cápsulas se tomaran. Las características demográficas fueron recogidas en el punto de referencia por medio de cuestionarios. Se les solicitó a los participantes que completaran un diario semanal de frecuencia fecal, uso de medicación, problemas de salud y gravedad de la DA. El código de aleatorización se rompió una vez completado el ensayo.

### MEDIDAS DE RESULTADO

La medida de resultado principal fue el cambio en el resultado en la gravedad de la Dermatitis Atópica (DA) tras 3 meses de tomar el probiótico. Para poder evaluar a los pacientes se utilizó el sistema de puntuación estandarizada SCORAD (puntuación de

gravedad de la Dermatitis Atópica). En cada visita fueron recogidas las puntuaciones de SCORAD, del Índice de Calidad de Vida en Dermatología para Niños (CDLQI) y del Índice de Calidad de Vida Familiar en Dermatología (FDLQI). Los integrantes del estudio fueron requeridos 1 mes después de ser administrado el tratamiento, con el fin de determinar si se había producido una recidiva. Se evaluaron los cambios en la gravedad y en las puntuaciones de calidad de vida en los diferentes grupos.

La medida de resultado secundaria fueron los cambios en la IgE total en suero, la reactividad a las pruebas cutáneas por punción, los biomarcadores séricos y urinarios, y la composición de las especies probióticas fecales. Todo ello fue evaluado al inicio y pasados 3 meses.

### MÉTODOS DE LABORATORIO

Se llevaron a cabo pruebas cutáneas por punción con extractos alérgenos comerciales de huevo, leche, cangrejo, ácaro, cucaracha y caspa animal. Los biomarcadores séricos, tales como los niveles específicos de alérgeno IgE, y los niveles de IFN- $\gamma$ , IL-4, TGF- $\beta$  y TNF- $\alpha$ , se midieron mediante la prueba de inmunoabsorción enzimática. La proteína X eosinofílica de la orina (EPX) y el 8-OHdG fueron también medidos por medio de una prueba inmuno-fluorométrica. Los niveles de creatinina en la orina se analizaron por medio de una prueba enzimática. Las concentraciones de EPX y 8-OHdG se ajustaron para los niveles de creatinina en orina. Con el fin de detectar cepas probióticas de estudio en heces, se cuantificaron grupos bacterianos intestinales usando téc-

nicas de cultivo convencionales. Todos los procedimientos de laboratorio fueron detallados en la información complementaria.

### ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los pacientes que formaban parte del estudio tuvieron al menos dos visitas clínicas antes de ser evaluados. Se realizaron comparaciones intragrupo para las puntuaciones SCORAD, CDLQI, FDLQI, sangre, biomarcadores de orina y de la composición de la microbiota fecal en el punto de referencia y a los 3 meses.

Se llevaron a cabo comparaciones intergrupo, evaluando las diferencias entre las puntuaciones SCORAD, CDLQI y FDLQI, entre los cuatro grupos

## RESULTADOS

## CARACTERÍSTICAS DE LOS PARTICIPANTES

**TABLA 1.**  
Descripción demográfica e inicial  
de los participantes.

CARACTERÍSTICAS	LP (n=55)	LF (n=53)	LP + LF (n=51)	Placebo (n=53)	Valor P
Hombre (Mujer)	28 (50)	24 (50)	26 (51)	29 (54)	0,19
Edad (media)	7,86 (3,79)	7,55 (4,50)	8,34 (3,80)	8,04 (3,97)	0,21
Menores de 12 años (%)	50 (90)	46 (86)	44 (86)	45 (84)	0,52
Puntuación SCORAD (media)	50,93 (19,42)	52,25 (16,85)	51,90 (18,90)	54,08 (17,06)	0,84
Puntuación FDLQI (media)	10,71 (6,17)	12,45 (6,57)	12,41 (5,50)	10,17 (17,06)	0,16
Puntuación CDLQI (media)	11,38 (5,20)	12,23 (6,92)	12,69 (6,11)	10,98 (7,42)	0,52
IgE sérica total (media)	1.055,11 (1.219,50)	923,41 (1.101,44)	1.228,78 (1.524,66)	1.443,24 (1.548,75)	0,23
Con asma (%)	14 (25)	4 (7)	10 (19)	11 (20)	0,10
Con rinitis alérgica (%)	36 (65)	35 (66)	38 (74)	34 (64)	0,67
Sensibilidad alérgica					
Ácaros (%)	52 (94)	50 (94)	46 (90)	50 (94)	0,63
Cucarachas (%)	14 (25)	15 (28)	17 (33)	14 (26)	0,83
Epitelio animal (%)	10 (18)	15 (28)	12 (23)	16 (30)	0,44
Leche (%)	13 (23)	16 (30)	18 (35)	19 (35)	0,46
Huevos (%)	15 (27)	15 (28)	18 (35)	17 (32)	0,71
Cangrejos (%)	15 (27)	15 (28)	18 (35)	16 (30)	0,73
Antecedentes familiares de enfermedades atópicas (%)	37 (67)	28 (52)	36 (70)	30 (56)	0,14
Lactancia > 6 meses (%)	41 (74)	38 (71)	37 (72)	41 (77)	0,36

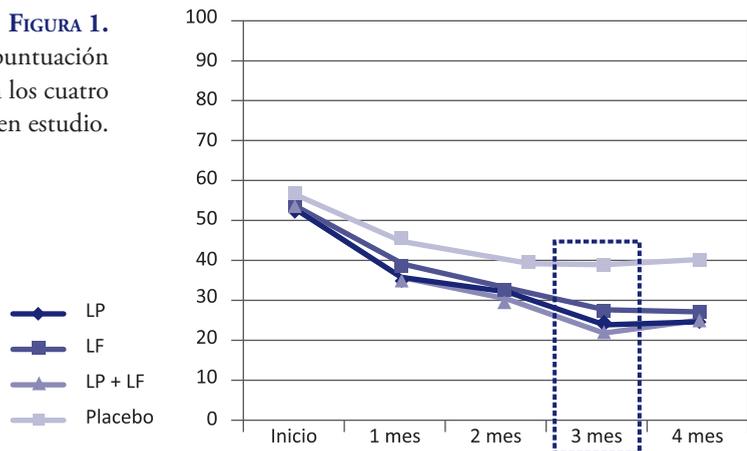
### EFFECTO DE LOS PROBIÓTICOS EN LA GRAVEDAD DE LA DERMATITIS ATÓPICA

La puntuación SCORAD (puntuación de la gravedad de la DA) se redujo de forma significativa después del tratamiento en cada grupo, es decir a los 3 meses de comenzar el estudio. (Comparaciones intragrupo  $p < 0,05$ ).

También se comprobó que los individuos que tomaron *Lactobacillus paracasei* GMNL-133 (LP) *Lactobacillus fermentum* GM-90 (LF) y la combinación de ambos (LP + LF) mostraron puntuaciones SCORAD inferiores en comparación con los individuos que tomaron Placebo (comparaciones intergrupo,  $p < 0,001$ ).

Un mes después de suspender la administración de probióticos, la puntuación SCORAD no se incrementó de modo significativo en los grupos que tomaban probióticos.

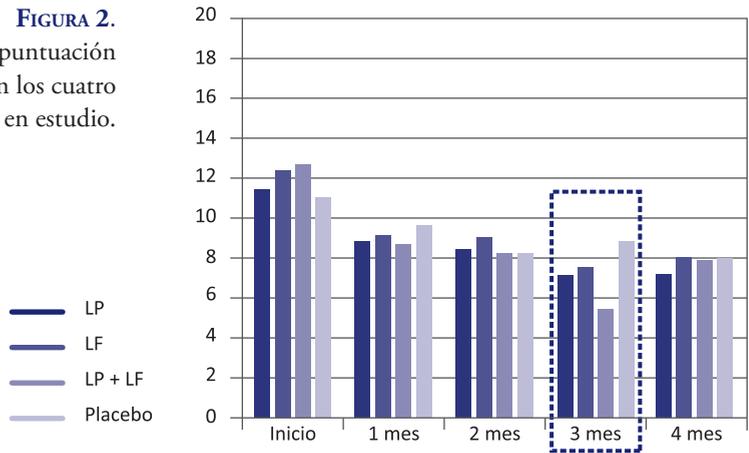
**FIGURA 1.**  
Evolución de la puntuación SCORAD en los cuatro grupos en estudio.



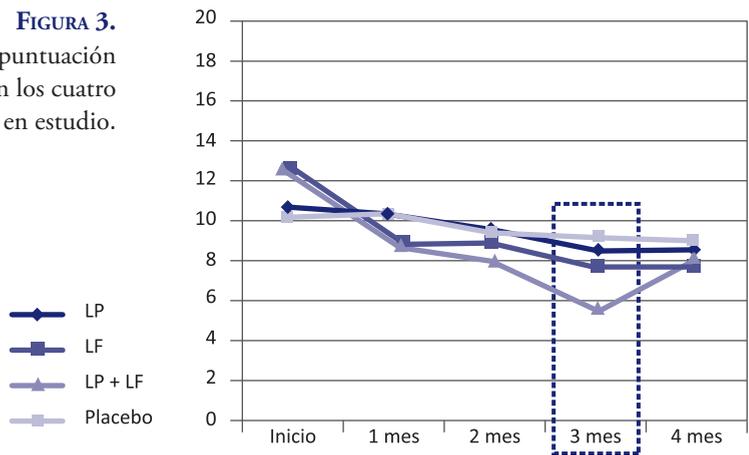
### EFFECTO DE LOS PROBIÓTICOS EN LA CALIDAD DE VIDA

Las puntuaciones de Índice de Calidad de Vida Familiar en Dermatología (FDLQI) y el Índice de Calidad de Vida en Dermatología para Niños (CDLQI) se redujeron de modo significativo después del tratamiento en los grupos que tomaban probiótico (LP, LF y LP+LF) ( $P < 0,05$ ). También hubo diferencias significativas en las puntuaciones entre los cuatro grupos al final del tratamiento ( $P = 0,02$  y  $0,03$ , respectivamente (FIGURAS 2 y 3).

**FIGURA 2.**  
Evolución de la puntuación  
CDLQL en los cuatro  
grupos en estudio.



**FIGURA 3.**  
Evolución de la puntuación  
FDLQI en los cuatro  
grupos en estudio.



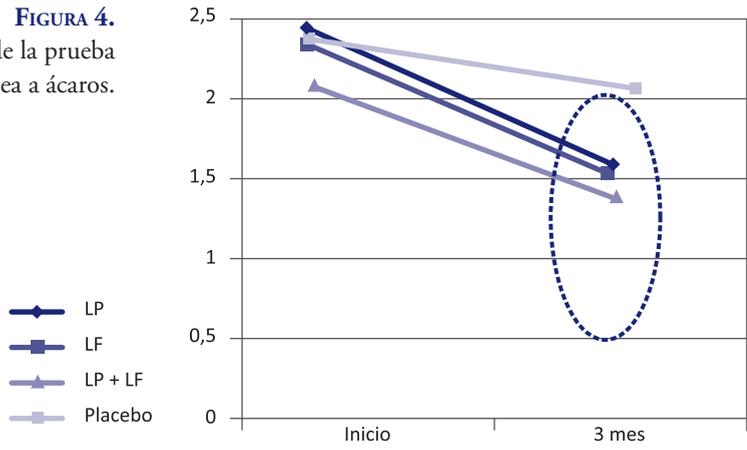
### EFFECTO DE LOS PROBIÓTICOS EN LA IGE, LA SENSIBILIZACIÓN Y LAS CITOQUINAS

Los niveles totales de IgE se redujeron de forma significativa después del tratamiento en los grupos *Lactobacillus paracasei* GMNL-133 (LP), *Lactobacillus fermentum* GM-090 (LF) y LP + LF ( $P < 0,05$ ).

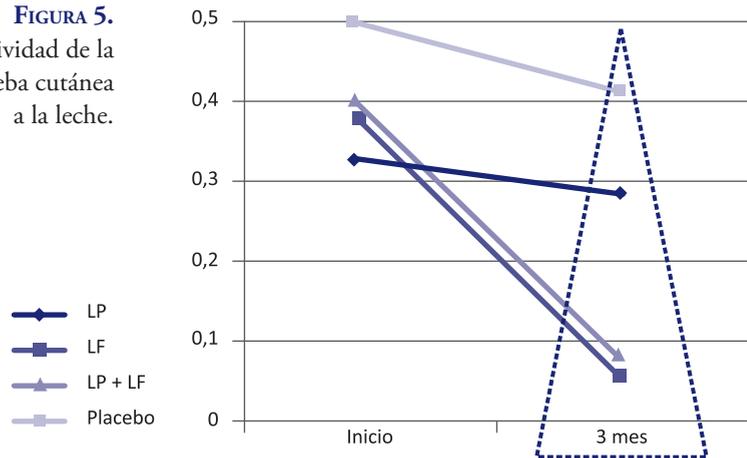
También disminuyó significativamente la reactividad en las pruebas de punción a ácaros, leche y sensibilización al huevo entre los cuatro grupos, con posterioridad al tratamiento (FIGURAS 4, 5 y 6).

Los niveles de IL-4 y de TNF- $\alpha$  se redujeron, mientras que el IFN- $\gamma$  y el TGF- $\beta$  se incrementaron en los grupos probióticos, pero no de un modo estadísticamente significativo, excepto para IL-4 ( $P = 0,04$ ) (FIGURA 7).

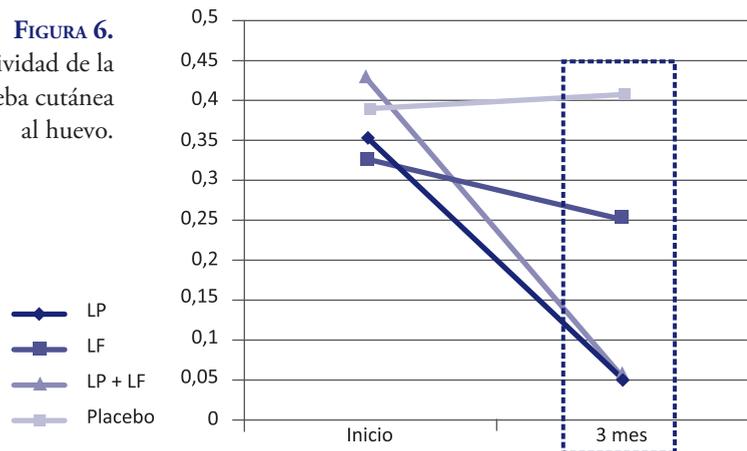
**FIGURA 4.**  
Reactividad de la prueba cutánea a ácaros.



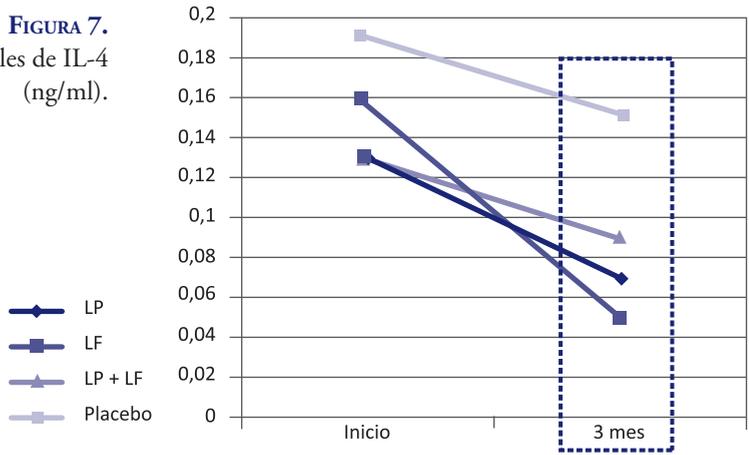
**FIGURA 5.**  
Reactividad de la prueba cutánea a la leche.



**FIGURA 6.**  
Reactividad de la prueba cutánea al huevo.



**FIGURA 7.**  
Niveles de IL-4  
(ng/ml).

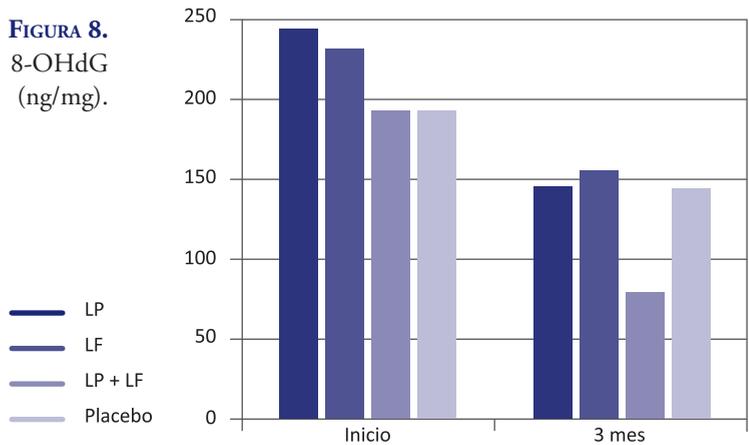


**EFFECTO DE LOS PROBIÓTICOS EN ORINA Y HECES**

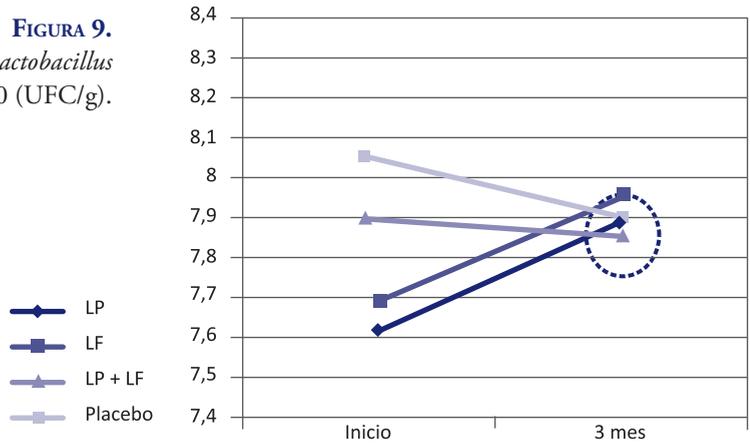
Los biomarcadores en orina disminuyeron después del tratamiento, sobre todo, los niveles 8-OHdG que se redujeron de forma significativa en el Grupo LP + LF ( $P < 0,05$ ) (FIGURA 8).

Los grupos a los que se habían suministrado probióticos presentaron el mayor número de colonias fecales de *Lactobacillus* y de *Bifidobacterium*, y un menor número de *Clostridium* que en el Grupo Placebo ( $P = 0,10$  para *Lactobacillus*;  $P = 0,004$  para *Bifidobacterium*;  $P = 0,03$  para *Clostridium*) (FIGURAS 9, 10 y 11).

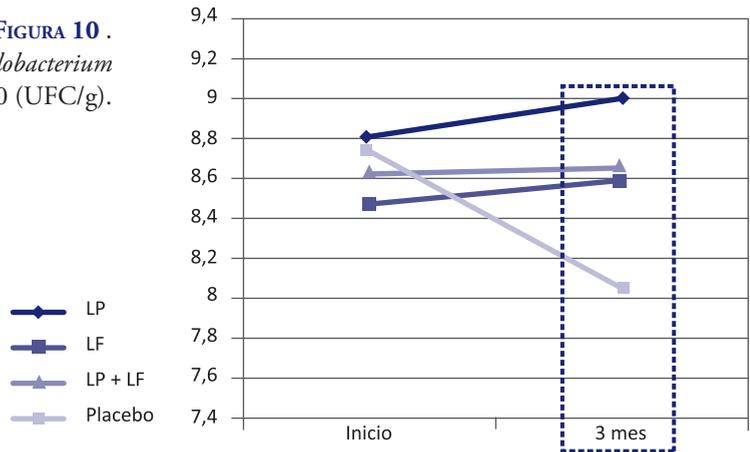
**FIGURA 8.**  
8-OHdG  
(ng/mg).



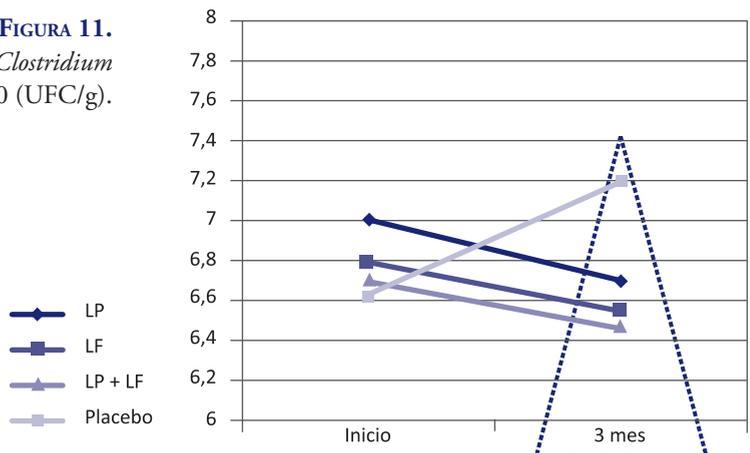
**FIGURA 9.**  
*Lactobacillus*  
log10 (UFC/g).



**FIGURA 10.**  
*Bifidobacterium*  
log10 (UFC/g).



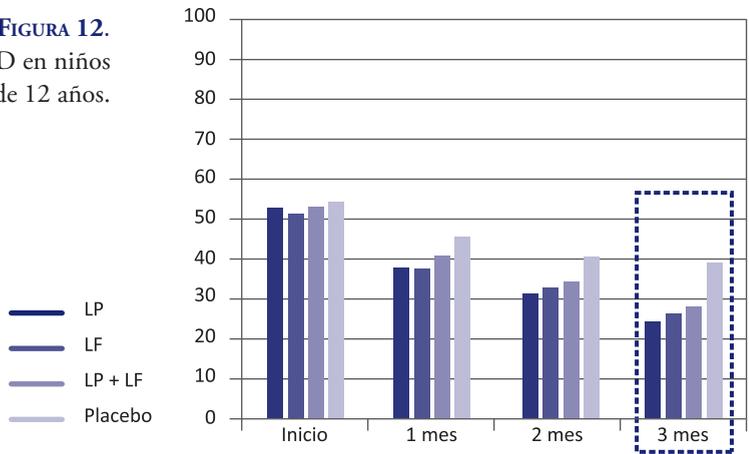
**FIGURA 11.**  
*Clostridium*  
log10 (UFC/g).



**EFFECTO DE LOS PROBIÓTICOS EN SUBPOBLACIONES**

Los análisis de subgrupos revelaron que las puntuaciones SCORAD disminuían de forma significativa después del tratamiento con probióticos, especialmente en niños menores de 12 años, alimentados con lactancia materna más 6 meses, y sensibles a los ácaros ( $P < 0,001$ ) (FIGURA 12).

**FIGURA 12.**  
SCORAD en niños  
menores de 12 años.



**DISCUSIÓN**

Como conclusión podemos exponer que este estudio proporciona datos que demuestran que la toma de *Lactobacillus paracasei* GMNL-133, *Lactobacillus fermentum* GM-90 y una combinación de ambos (LP + LF), supone una intervención efectiva a la hora de reducir la gravedad de la Dermatitis atópica (DA) y mejorar la calidad de vida de los pacientes.

Además se ha demostrado que algunos niveles de citoquinas séricas, los marcadores del estrés oxidativo en orina y la composición de la microbiota fecal, experimentaron cambios después del tratamiento con probióticos.

Los análisis de subgrupos revelan que la gravedad de la DA disminuyó de forma significativa después del tratamiento con probióti-

cos, especialmente en los niños de más corta edad, alimentados mediante lactancia materna y con sensibilización a los ácaros.

Varios estudios han descrito los efectos beneficiosos de los probióticos sobre la gravedad la DA. Los resultados de este estudio han demostrado que las cepas probióticas *Lactobacillus paracasei* GMNL-133 y *Lactobacillus fermentum* GM-90 tienen efectos positivos en pacientes con DA asociada a la IgE, y no asociada a la IgE.

*Lactobacillus paracasei* fue elegido para este ensayo por sus efectos beneficiosos *in vitro* e *in vivo*, mostrados previamente. Inhibe las citoquinas proinflamatorias e induce la respuesta de las células T-reguladoras, que están implicadas en la patogénesis de la DA.

*Lactobacillus fermentum* tiene la propiedad

de proteger al huésped frente a infecciones derivadas de los alimentos y a daños oxidativos. Pocos estudios han hecho una comparación directa con los efectos de cepas simples y combinaciones de cepas probióticas en un ámbito clínico.

Este estudio muestra que los probióticos pueden reducir la IL-4 y el TNF- $\alpha$  en el suero de los pacientes con DA, e incrementar los niveles de IFN- $\gamma$  y de TGF- $\beta$  al final del tratamiento, aunque estos no alcanzan una relevancia estadística en los cuatro grupos, excepto en el caso de la IL-4.

Los probióticos inhiben las enfermedades alérgicas suprimiendo la respuesta Th2 y la producción de citoquinas IL-4, IL-5 e IL-3. Además, los probióticos incrementan los niveles de IL-10 y de TGF- $\beta$ , induciendo la función de las células Treguladoras. Se ha indicado que los probióticos previenen el desarrollo de la DA suprimiendo la producción de IL-4 a través de la acción de células CD4+, CD25+, Foxp3+ y Treg.

Es interesante descubrir que los niveles de 8-OHdG en orina también se reducen después del tratamiento, indicando con ello que los probióticos pueden tener también efectos antioxidantes.

Además, se recoge que *Lactobacillus fermentum GM-90 (LF)* puede incrementar la cantidad de *lactobacillus* intestinales, proporcionar una aparente defensa contra las infecciones entéricas y reducir los índices de estrés oxidativo en sangre y orina después de 3 semanas de utilización.

Se han hallado diferencias en la composición de la microbiota intestinal entre casos de DA y controles sanos. En este estudio, el grupo

tratado con la combinación de LP y LF presenta tras la intervención mayores niveles de *Lactobacillus* y de *Bifidobacterium* y menores niveles de *Clostridium*, comparado con el grupo al que se le suministró Placebo. Esto implica que las cepas de probióticos pueden pasar a través del tracto intestinal y alcanzar el colon de los pacientes, cuando se les administra en un período de ensayo de 3 meses.

El presente ensayo muestra que la administración de probióticos puede modular la composición de la microbiota intestinal, que a su vez modula la maduración de la respuesta inmunológica.

Los análisis de subgrupo revelan que la puntuación SCORAD se reduce de forma significativa después del tratamiento con probióticos, especialmente con niños menores de 12 años, alimentados por medio de lactancia materna > 6 meses, y con sensibilización a los ácaros. Los niños pequeños y aquellos de más edad poseen una diferente microbiota intestinal, la cual se vuelve menos susceptible de experimentar alteraciones conforme se incrementa la edad.

Por tanto, es posible que la efectividad de los probióticos pueda variar para los diferentes grupos de edad. El potencial de mejoría de la DA puede disminuir conforme aumenta la edad, porque el campo de oportunidades para alcanzar un efecto inmuno-modulador a través de la microbiota intestinal se encuentra en las etapas tempranas de la vida. Además, las inflamaciones prolongadas y los diferentes fenotipos clínicos de DA pueden variar con la edad, y diferir durante el curso de la enfermedad.

De esta forma, la evolución en la respuesta inmunológica con la edad, y la cronicidad de

la DA, tal como ha sido descrita por Thomas Bieber, es relevante para nuestro descubrimiento de que el suministro suplementario de probióticos es más favorable en niños con DA con una edad inferior a 12 años.

Un estudio que examinaba los efectos del *LP* durante el destete encontró que se producía una reducción del eccema. Los anticuerpos secretados presentes en la leche materna promueven una homeostasis intestinal prolongada, al regular la microbiota intestinal. Los probióticos, tras la alimentación con leche materna, pueden promover el crecimiento de microorganismos intestinales beneficiosos, que pueden asociarse con un menor riesgo de aparición de DA en niños.

En los cuatro grupos, aparecen importantes diferencias en la reactividad a la sensibilización a los ácaros, leche y huevo, en las pruebas de punción cutánea, tras el tratamiento. Sin embargo, no existen diferencias de grupo de carácter significativo para el total de niveles de IgE. Esto implica que los probióticos pueden ser más efectivos a la hora de reducir la IgE vinculada a los mastocitos de la piel, que disminuyendo la producción total de IgE en el suero.

De forma coincidente con lo descubierto en el presente estudio, se ha observado una mejoría estadísticamente significativa en la gravedad de la dermatitis atópica, en el caso de niños con sensibilización alimentaria. En tanto que los probióticos pueden modular la microbiota intestinal, es razonable esperar que los efectos beneficiosos de los probióticos a la hora de modular la respuesta inmunológica, se transmitan a los niños con alergias alimentarias o alergias cutáneas inducidas por alimentos.

Los puntos fuertes de este estudio son la gran cantidad de muestras utilizadas y los múltiples parámetros clínicos. Se han usado medidas de resultado validadas, incluyendo las puntuaciones SCORAD, CDLQI y FDLQI. También se han medido y comparado las pruebas de punción cutánea para los cambios en las sensibilizaciones. Además, se han usado varios biomarcadores séricos y de orina, así como la composición de la microflora fecal, con el fin de evaluar los efectos multi-dimensionales de los probióticos. Este estudio es también único a la hora de combinar dos diferentes cepas de probióticos, y comparar cada cepa de probiótico. Una combinación de *LP* más *LF* es superior a *LP* o a *LF* por sí solos, en el tratamiento de una DA de moderada a grave.

En conclusión, la combinación de *Lactobacillus paracasei* GMNL-133 y *Lactobacillus fermentum* GM-90 puede ser efectiva a la hora de reducir la gravedad de la dermatitis atópica, así como para mejorar la calidad de vida de los niños afectados. Además, combinaciones óptimas de *LP* y *LF* pueden permitir resultados notablemente mejores en el tratamiento de la DA en niños, que el uso de uno u otro de manera independiente.

Aunque los cambios en la mayoría de las citoquinas y de los biomarcadores de orina en los grupos tratados con probióticos no alcanzaron una relevancia estadística comparada con los grupos Placebo, esto puede deberse al corto período de exposición probiótica. Futuros ensayos deberían considerar un seguimiento temporal más prolongado para unos efectos terapéuticos y oxidativos prolongados.

ESTUDIOS CON  
**PRODIOZYM**

Complemento a base de  
Streptococcus thermophilus ST-81,  
Lactobacillus plantarum LP-90,  
Pediococcus pentosaceus PP-06,  
enzimas digestivas y zinc



## 1 — Dispepsia

### Estudio con **PRODIOZYM**

Dra. Emma Oliva

#### RESUMEN

**OBJETIVO.** **PRODIOZYM** es un complemento alimenticio a base de probióticos (*Streptococcus thermophilus ST-81*, *Lactobacillus plantarum LP-90*, *Pediococcus pentosaceus PP-06*), enzimas digestivas (papaína, amilasa) y zinc, cuya combinación contribuye al equilibrio ácido-base normal y al metabolismo normal de hidratos de carbono, macronutrientes, ácidos grasos y vitamina A.

El objetivo de este estudio es valorar la eficacia y tolerancia de **PRODIOZYM** en la mejoría de la sintomatología asociada la mala digestión o dispepsia.

**PACIENTES Y MÉTODO.** El estudio se realizó sobre 12 individuos aquejados de dispepsia a los que se les administró 1 cápsula de **PRODIOZYM** antes de la comida principal, durante dos semanas.

Se hizo una anamnesis para que los pacientes valoraran de 1 a 10 la intensidad de los síntomas antes y después del tratamiento. Los síntomas a valorar fueron los siguientes: pesadez gástrica o dolor post prandial; somnolencia y fatiga post prandial; distensión abdominal y meteorismo; trastornos del tránsito intestinal; y calidad subjetiva del sueño.

**RESULTADOS.** A las dos semanas de tratamiento con **PRODIOZYM**, todos los síntomas habían reducido su intensidad de forma notable y la calidad subjetiva del sueño había mejorado. No se detectó ningún caso de mala tolerancia al tratamiento ni de aparición de síntomas indeseables.

**CONCLUSIÓN.** **PRODIOZYM** se muestra como un complemento alimenticio eficaz y seguro en la mejoría de los síntomas de pacientes afectados por mala digestión o dispepsia diaria u ocasional.

**PALABRAS CLAVE.** **PRODIOZYM**, probióticos, zinc, papaína, amilasa, procesos digestivos, mala digestión, dispepsia.

#### ABSTRACT

**OBJECTIVE.** **PRODIOZYM** is a dietary supplement based on probiotics (*Streptococcus thermophilus ST-81*, *Lactobacillus plantarum LP-90*, *Pediococcus pentosaceus PP-06*), digestive enzymes (papain, amylase) and zinc, whose combination contributes to the normal acid-base balance and the normal metabolism of carbohydrates, macronutrients, fatty acids and vitamin A.

The aim of this study is to assess the efficacy and tolerance of **PRODIOZYM** in the improvement of the symptoms associated with poor digestion or dyspepsia.

**PATIENTS AND METHOD.** The study was conducted on 12 individuals suffering from dyspepsia who were given 1 **PRODIOZYM** capsule before the main meal for two weeks.

An anamnesis was done so that patients could assess the intensity of symptoms before and after treatment from 1 to 10. The symptoms to be assessed were the following: gastric heaviness or post prandial pain; drowsiness and post prandial fatigue; abdominal distension and meteorism; intestinal transit disorders; and subjective quality of sleep.

**RESULTS.** After two weeks of treatment with **PRODIOZYM**, all symptoms had markedly reduced their intensity and the subjective quality of sleep had improved. No cases of poor tolerance to treatment or of the appearance of undesirable symptoms were detected.

**CONCLUSION.** **PRODIOZYM** is shown as an effective and safe nutritional supplement in the improvement of the symptoms of patients affected by poor digestion or daily or occasional dyspepsia.

**KEYWORDS.** **PRODIOZYM**, probiotics, zinc, papain, amylase, digestive processes, poor digestion, dyspepsia.

## INTRODUCCIÓN

La mala digestión o dispepsia es un motivo de consulta frecuente por parte de los pacientes, y descubrimos una prevalencia aún mayor durante la anamnesis por cualquier otro problema de salud. La distensión abdominal, el dolor, la pesadez y la acidez gástrica pueden ocasionar, además, trastornos del sueño, irritabilidad, etc.

**PRODIOZYM** es un complemento alimenticio a base de probióticos, enzimas digestivas y zinc, cuya combinación contribuye al equilibrio ácido-base normal y al metabolismo normal de hidratos de carbono, macronutrientes, ácidos grasos y vitamina A, favoreciendo su asimilación.

El presente estudio tiene como objetivo valorar el efecto **PRODIOZYM** como complemento en caso de mala digestión o dispepsia.

## METODOLOGÍA

Estudio observacional de dos semanas de duración en personas aquejadas de mala digestión, considerando la utilidad de los distintos ingredientes de **PRODIOZYM**:

INGREDIENTES	BENEFICIOS
ZINC	Ayuda al equilibrio <b>ácido-base normal</b> y contribuye al metabolismo normal de <b>hidratos de carbono, macronutrientes, ácidos grasos y vitamina A.</b>
PROBIÓTICOS	<b>Estas cepas...</b> ... han sido <b>seleccionadas por ser</b> las más resistentes, incluso sometidas a situaciones de estrés. ... tienen el <b>sello QPS</b> ( <i>Qualified Presumption of Safe</i> ), lo que las identifica como <b>seguras para uso humano.</b> ... actúan en la regulación de <b>los procesos digestivos y metabólicos.</b>
PAPAÍNA	<b>Enzima digestiva</b> encargada del <b>metabolismo de las proteínas.</b> Es una gran ayuda en los <b>procesos digestivos.</b>
AMILASA	Ayuda al proceso de la <b>digestión de los carbohidratos.</b>

Han sido seleccionados 12 pacientes de edades comprendidas entre los 36 y 77 años. 8 mujeres y 4 varones.

Se han valorado los síntomas siguientes, pidiendo al paciente que valorara de 1 a 10 la intensidad de los mismos:

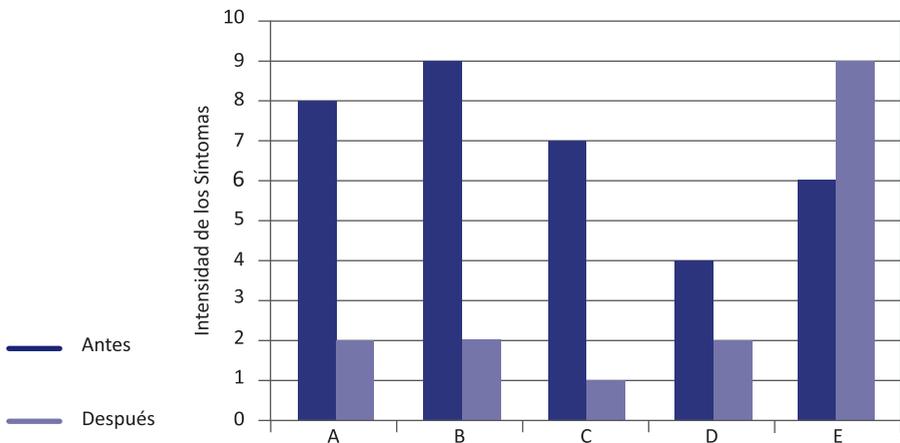
- A. Pesadez gástrica o dolor post prandial.
- B. Somnolencia y fatiga después de comer, principalmente tras la ingesta de alimentos ricos en carbohidratos.
- C. Distensión abdominal, meteorismo.
- D. Trastornos del tránsito intestinal.
- E. Calidad subjetiva del sueño.

Se ha recomendado a todos ellos la toma de 1 cápsula de **PRODIOZYM** unos minutos antes de la comida principal, durante dos semanas, haciendo a continuación una nueva anamnesis sobre la sintomatología presentada.

## RESULTADOS

La toma de **PRODIOZYM** cápsulas antes de la comida principal mejoró notablemente la sintomatología referida, según se evidencia en el gráfico siguiente.

No se ha detectado ningún caso de mala tolerancia al tratamiento ni la aparición de efectos indeseables, de lo que se infiere la conveniencia de su utilización diaria u ocasional.



## DISCUSIÓN

Los trastornos digestivos constituyen una causa de disconfort importante en la población. La asociación de probióticos, enzimas y zinc presente en **PRODIOZYM**, lo convierten en una válida herramienta para mejorar la calidad de vida. Su inocuidad permite su recomendación diaria o puntual en caso de sobrecarga digestiva ocasional.

## 2 — Procesos digestivos

### Casos únicos con **PRODIOZYM**

#### CASO 1

---

### VÓMITOS Y DIARREAS

**Dra. Librada Cárceles**

**DATOS PERSONALES.** D.A.L., mujer de 66 años.

**MOTIVO DE CONSULTA.** Paciente intervenida de un quiste pancreático de dudosa filiación en la punción, de 2 cm de diámetro. Se extirpa el yeyuno, la vesícula biliar y la cabeza del páncreas. 7 días en UCI, con nutrición parenteral, presentando un cuadro de vómitos biliosos y hematemesis y diarreas acuosas con melenas. Esta situación persiste al llevarla a planta, no tolerando ningún tipo de alimentación oral.

**PAUTA.** 1 cápsula de **PRODIOZYM** al día.

**EVOLUCIÓN.** A partir del segundo día, ceden los vómitos, aunque persiste aún la sensación nauseosa y las deposiciones comienzan a disminuir y a ser más consistentes. A la semana, la situación digestiva estaba prácticamente normalizada y toleraba alimentación oral, incluso con buen apetito. Se mantiene tratamiento, ya que debido al tipo de intervención y a la antibioterapia y corticoides recibidos, debemos reponer tanto la flora intestinal como la carencia enzimática biliar y pancreática.

Revisión al mes y medio de la interven-

ción, y refiere encontrarse bastante bien, y aunque lleva una dieta pobre en grasas, la tolerancia digestiva es normal, así como el apetito y las deposiciones.

Se mantiene la misma pauta (1 cápsula de **PRODIOZYM** al día).

#### CASO 2

---

### DIARREAS

**Dra. Librada Cárceles**

**DATOS PERSONALES.** A.F.M., varón de 63 años.

**MOTIVO DE CONSULTA.** Paciente diagnosticado hace 14 años de una neoplasia en íleon terminal que precisó cirugía con resección de la zona y de parte del peritoneo adyacente, que estaba afectado. Al estudio anatomopatológico, se diagnostica un tumor neuroendocrino carcinomatoso.

El tumor ha recidivado en dos ocasiones en hígado, siendo intervenido en ambas, extirpando a la vez la vesícula biliar.

A pesar de distintos tratamientos con quimioterapia y con inhibidores de la serotonina, muy elevada por el tipo de tumor, el paciente acude a consulta con un cuadro de diarreas de muchos años de evolución y con una situación de cansancio, posiblemente además de por su proceso, aumentado por un cuadro de

malabsorción secundario al proceso diarreico.

**ABORDAJE.** 1 cápsula de **PRODIOZYM** al día

**EVOLUCIÓN.** Siguiendo revisión, al mes, y hay una clara mejoría en la frecuencia y consistencia de las deposiciones, gel color es menos anaranjado (eliminación excesiva de grasa). Se mantiene la misma pauta.

Actualmente, tras dos meses de tratamiento, su estado energético es mucho mayor, el cuadro de malabsorción está prácticamente corregido y las deposiciones son casi normales, una o dos veces al día y sin dolor cólico acompañante y de consistencia normal. Se mantiene la misma pauta (1 cápsula de **PRODIOZYM** al día).

### CASO 3

#### **GASES Y DIARREAS**

**Dra. Librada Cárceles**

**DATOS PERSONALES.** J.F.F.P., varón de 43 años.

**MOTIVO DE CONSULTA.** A los 15 años, comienza con un proceso de rinosinusitis alérgica importante y mantiene durante mucho tiempo con tratamiento de vacunas y antihistamínicos. A los pocos meses, se inician muchas molestias digestivas con gases y diarreas. No va al médico porque, según refiere, le daba vergüenza. Siempre ha hecho mucho deporte, pero con una sensación continua de debilidad.

En 2011, estando solo en casa, sufre un cuadro de convulsiones con pérdida de consciencia, cuando recupera el conocimiento a las tres horas, llama a urgencias, queda ingresado, y en el TAC, se ve un astrocitoma que se interviene al mes, precisando luego radioterapia y quimioterapia.

A partir de ese tratamiento, empeoran las diarreas, haciéndose profusas. Acusa mucha más debilidad y le diagnostican infección digestiva por *klebsiella*, protozoos y amebas, giardia y *helicobacter*, con lo cual está más de un año con tratamiento antibiótico. El proceso sigue empeorando y le diagnostican una alteración en las vellosidades intestinales, retirándole el gluten y la leche de la dieta, pero no hay mejoría.

Acude a consulta agotado y reconociendo que le da miedo comer y que todo le produce dolor abdominal y diarrea. Come muy poca variedad y cantidad. Ha perdido bastante peso y está muy decaído y sin energía para hacer su vida y trabajo normal. Es ingeniero agrónomo y reconoce que sus jefes se han portado muy bien con él, ya que le han mantenido en su puesto de trabajo aún siendo él consciente de que no rinde y es muy lento.

No se relaciona porque no come nada fuera de su casa y de su comida habitual, aunque le viene bien ya que es muy tímido y rehuye a la gente.

Se reconoce estar apático, depresivo y casi no sale de casa excepto al trabajo. Tiene muy mala memoria y siempre la sensación de la cabeza aturdida.

**PAUTA.** 1 cápsula de **PRODIOZYM** al día.

**EVOLUCIÓN.** Revisión a los 35 días: 1-2 deposiciones al día, aún de consistencia blanda, no se acompañan de dolor, menos gases y el dolor tan importante que notaba en abdomen y en el colon ha desaparecido.

Comenta que antes, aunque fuese varias veces a defecar, tenía la sensación de no vaciar del todo el recto. Esa sensación, ahora, ha desaparecido.

Ha ganado peso y su estado energético es lo que más se da cuenta de que ha cambiado, se encuentra mucho mejor y más activo y tiene más capacidad para organizarse y está más tranquilo.

Se mantiene la misma pauta (1 cápsula de **PRODIOZYM** al día).

## CASO 4

.....

### **NAÚSEAS, DOLOR DE ESTÓMAGO**

**Dra. Ana Uriel**

**DATOS PERSONALES.** E.C.B., mujer de 54 años.

**MOTIVO DE CONSULTA.** Desde hace un año, presenta problemas digestivos que cursan, de forma intermitente, con náuseas, dolor de estómago, intolerancia a ciertos alimentos, como lácteos y grasas, ligera hinchazón abdominal, diarreas ocasionales. Dolor de cabeza cuando hay problemas digestivos.

**PAUTA.** 1 cápsula de **PRODIOZYM** al día

**EVOLUCIÓN.** Revisión, 1 mes. Mejores digestiones, más apetito. Al comienzo, durante los 3 primeros días, diarreas después de las comidas; posteriormente, 2 deposiciones

diarias, heces de consistencia normal. Dolores de cabeza menos frecuentes.

Se mantiene la misma pauta (1 cápsula de **PRODIOZYM** al día).

## CASO 5

.....

### **DISPEPSIA, HINCHAZÓN POSTPRANDIAL**

**Dra. Ana Uriel**

**DATOS PERSONALES.** J.J.V., varón de 49 años.

**MOTIVO DE CONSULTA.** Desde hace tres años, presenta, con frecuencia, dispepsia, hinchazón postprandial y sensación de plenitud abdominal, principalmente después de la cena. Se encuentra cansado y con poca energía. Deposiciones a días alternos, 1 vez/día. Dieta variada.

**PAUTA.** 1 cápsula de **PRODIOZYM** al día.

**EVOLUCIÓN.** Revisión, a los 15 días. Gran mejoría de la hinchazón postprandial desde la primera toma, mejor digestión. Se encuentra menos cansado.

Se mantiene la misma pauta (1 cápsula de **PRODIOZYM** al día).

Revisión, al mes. Continúa mejor de la hinchazón y digestión. Ha mejorado el ritmo deposicional pasando a ser diario.

Se mantiene la misma pauta (1 cápsula de **PRODIOZYM** al día).

### 3—PRODIOZYM

Efecto beneficioso de sus ingredientes en procesos digestivos

**PRODIOZYM** es un complemento alimenticio a base de **probióticos** (*Streptococcus thermophilus ST-81*, *Lactobacillus plantarum LP-90* y *Pediococcus pentasaceus PP-06*), **enzimas digestivas** (papaína y amilasa) y **zinc**, cuya combinación contribuye al **equilibrio ácido-base normal y al metabolismo normal de hidratos de carbono, macronutrientes, ácidos grasos y vitamina A**, favoreciendo su asimilación.

#### 1 - ENZIMAS DIGESTIVAS

Las enzimas adoptan una estructura tridimensional que permite reconocer a los substratos (que son materiales específicos sobre los que pueden actuar). Cada una de las transformaciones, de los alimentos en nuestro sistema digestivo, está asociada a un tipo de enzima digestiva. Cada enzima actúa sobre un solo tipo de alimento, y en unas condiciones definidas de acidez.

ENZIMA	ACTÚA SOBRE	PROPORCIONA	SE PRODUCE EN	CONDICIONES PARA QUE ACTÚE
AMILASA	Almidones y azúcares	Glucosa	Estómago y páncreas	Medio moderadamente ácido
PAPAÍNA	Proteínas	Péptidos y aminoácidos	Estómago	Medio muy ácido

El proceso normal de digestión de los alimentos, por la acción de las enzimas, da como resultado la obtención de nutrientes elementales (aminoácidos, glucosa, etc.) que se asimilan en el intestino y son aprovechados por el organismo. Sin embargo, cuando las enzimas no pueden actuar o su cantidad es insuficiente, se producen procesos de fermentación en los alimentos a medio digerir, por medio de fermentos orgánicos y las bacterias intestinales para descomponer los alimentos, y esto lleva consigo la producción de productos tóxicos, sustancias que pasan a la sangre, sobrecargando los sistemas de eliminación de tóxicos del organismo.

**PRODIOZYM**, al incorporar a la fórmula **amilasa** y **papaína**, mejora la pesadez de estómago, las digestiones lentas y ayuda a eliminar los gases del estómago.

## 2 - PROBIÓTICOS

Los probióticos son organismos vivos que, administrados por vía oral en las cantidades adecuadas, son beneficiosos para la salud del hospedador. Aunque sus beneficios son muy amplios, nos centraremos en las funciones que estos pueden ejercer sobre el sistema inmunitario, más concretamente en la acción moduladora de las siguientes cepas, contenidas en **PRODIOZYM**:

- ❑ *Streptococcus thermophilus* ST-81.
- ❑ *Lactobacillus plantarum* LP-90.
- ❑ *Pediococcus pentosaceus* PP-06.

Además del **zinc**, estas cepas probióticas son capaces de actuar sobre las inmunidades innata y adquirida, pudiendo, incluso, proteger al organismo frente a infecciones y procesos de inflamación crónica (enfermedad de Crohn, síndrome del intestino irritable, síndrome del intestino permeable, etc).

Las células epiteliales y las células del sistema inmune innato poseen receptores celulares capaces de discriminar entre la microbiota beneficiosa para el organismo y la patógena, induciendo la síntesis de distintos mediadores de la respuesta inmune innata (como las citoquinas) y favoreciendo respuestas adaptativas destinadas a combatir a los patógenos e inducir respuestas antiinflamatorias.

## 3 - ZINC

La Agencia Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA) establece una lista de declaraciones autorizadas de propiedades saludables de los alimentos. Al **zinc**, contenido en **PRODIOZYM**, le atribuye, en concreto, en las resoluciones EFSA (2009; 7(9):1229 y 2010; 8(10):1819), lo siguiente:

- Ayuda al funcionamiento normal del sistema inmunitario,
- ayuda al equilibrio ácido-base normal, y
- contribuye al metabolismo normal de hidratos de carbono, macronutrientes, ácidos grasos y de la vitamina A.

ESTUDIOS CON  
**REACTISAR**

Complemento a base de  
Lactobacillus paracasei GM-080 y  
vitamina C



# 1 Efectos beneficiosos de la administración de *Lactobacillus paracasei GM-080* en la rinitis alérgica

## Estudio con **REACTISAR**

Dr. M.F. Wang et al.

### RESUMEN

**OBJETIVO.** **REACTISAR** es un complemento alimenticio a base de *Lactobacillus paracasei GM-080* y vitamina C, que ayuda a la función normal del sistema inmunitario.

El objetivo de este estudio fue determinar si la toma de *Lactobacillus paracasei GM-080* (LP GM-080) puede mejorar la calidad de vida de pacientes con rinitis alérgica perenne.

**PACIENTES Y MÉTODO.** El estudio se realizó sobre 90 individuos mayores de 5 años con rinitis alérgica diagnosticada durante más de un año y resultado positivo en la prueba cutánea de sensibilización a los ácaros del polvo. Consistió en un ensayo aleatorio, doble ciego y controlado con Placebo de 30 días de duración. Al grupo experimental se le administró *Lactobacillus paracasei GM-080* ( $2 \times 10^9$  UFC).

En las dos visitas de control (inicial de referencia y final) se tomaron muestras de sangre para medir IgE específico a cinco alérgenos (ácaros del polvo, cucarachas, leche de vaca, clara de huevo y gambas). Cada individuo con rinoconjuntivitis relleno un cuestionario sobre la calidad de vida (PRQLQ) con cinco ámbitos (síntomas nasales, síntomas oculares, problemas prácticos y limitaciones de la actividad). Una menor puntuación en el test implicaba un mayor estado de salud y mejor calidad de vida.

**RESULTADOS.** Las comparaciones intragrupo mostraron mejorías significativas en el Grupo *Lactobacillus paracasei GM-080*, entre la Visita Inicial de Referencia y la final (todos  $p < 0$ ). Las comparaciones intergrupos mostraban una disminución significativa en la puntuación del test de calidad de vida (PRQLQ) en el Grupo Probiótico con respecto al Grupo Placebo, y también un descenso importante en las puntuaciones de la frecuencia de los síntomas y molestias de los síntomas del grupo *Lactobacillus* frente al Placebo.

**CONCLUSIÓN.** Los resultados sugieren que la administración durante un período de 30 días de

### ABSTRACT

**OBJECTIVE.** **REACTISAR** is a dietary supplement based on *Lactobacillus paracasei GM-080* and vitamin C, which helps the normal function of the immune system.

The objective of this study was to determine if *Lactobacillus paracasei GM-080* (LP GM-080) can improve the quality of life of patients with perennial allergic rhinitis.

**PATIENTS AND METHOD.** The study was conducted on 90 individuals older than 5 years with allergic rhinitis diagnosed for more than a year and positive result in the skin test sensitization to dust mites. It consisted of a randomized, double-blind, Placebo-controlled trial lasting 30 days. The experimental group was given *Lactobacillus paracasei GM-080* ( $2 \times 10^9$  CFU).

In the two control visits (initial reference and final), blood samples were taken to measure specific IgE to five allergens (dust mites, cockroaches, cow's milk, egg white and shrimp). Each individual with rhinoconjunctivitis filled out a questionnaire on quality of life (PRQLQ) with five areas (nasal symptoms, eye symptoms, practical problems and limitations of activity). A lower score in the test implied a greater state of health and better quality of life.

**RESULTS.** Intragroup comparisons showed significant improvements in the *Lactobacillus paracasei GM-080* Group, between the initial reference visit and the final visit (all  $p < 0$ ). The intergroup comparisons showed a significant decrease in the quality of life test score (PRQLQ) in the Probiotic Group with respect to the Placebo group, and also the decrease in the frequencies of the frequency of pregnancy symptoms and group symptoms *Lactobacillus* in front of the Placebo.

**CONCLUSION.** The results suggest that the administration during a 30-day period of *Lactobacillus paracasei GM-080* can effectively and safely improve the quality of life of patients with allergic rhinitis.

## ESTUDIOS CON PROBIÓTICOS

*Lactobacillus paracasei* GM-080 puede mejorar de un modo efectivo y seguro la calidad de vida de los pacientes con rinitis alérgica.

**PALABRAS CLAVE.** **REACTISAR**, rinitis alérgica, calidad de vida PRQLQI, probióticos, *Lactobacillus paracasei* GM-080.

**KEYWORDS.** **REACTISAR** allergic rhinitis, quality of life PRQLQI, probiotics, *Lactobacillus paracasei* GM-080.

## INTRODUCCIÓN

La rinitis alérgica es un trastorno inflamatorio crónico frecuente, que ha experimentado una tendencia creciente de prevalencia en todo el mundo durante las últimas décadas y que puede ser mediada por linfocitos T cooperador (Th), expresado como perfil de citoquina del tipo Th 2.

Este proceso puede afectar, en diferentes grados, a la calidad de vida de quienes lo padecen. La tendencia creciente no puede explicarse únicamente por los factores genéticos, sino que también deben tenerse en cuenta múltiples factores ambientales. Aunque se han propuesto numerosas hipótesis, parece implicar fundamentalmente al tracto intestinal.

Estudios con animales realizados recientemente han demostrado que si no existen los suficientes estímulos microbianos disponibles para el sistema inmunológico en desarrollo durante la infancia, se inhibe la posterior maduración del mecanismo de desviación inmune Th1-dependiente, de lo que puede derivarse una persistente disfunción de la respuesta Th 2.

La exposición a microbios intestinales en el estadio neonatal puede regular la tolerancia contra los antígenos comensales derivados de los alimentos, así como la inmunidad contra los organismos patogénicos, afectando el proceso de maduración del tejido linfóide del sistema inmunológico asociado con el intestino. Björkstén et al. demostraron, además, que existe una composición intestinal diferente en niños alérgicos y no alérgicos, y en niños sanos con diferentes estilos de vida, y que esta diferencia en la composición microfloral pre-

cede al desarrollo de la atopia en etapas posteriores de la vida.

Recientes experimentos *in vitro* sugieren que las bacterias ácido-lácticas (BAL) pueden inhibir la producción de citoquina Th2 por parte de células mononucleares en pacientes con alergias. Además, un artículo de referencia demostró que las BAL eran efectivas en la prevención de enfermedades atópicas tempranas en niños de alto riesgo. Gracias a estos informes alentadores, la eficacia de los probióticos para el manejo de la enfermedad alérgica ha comenzado a ser altamente apreciada. Se ha tratado de determinar si los beneficios inmunológicos de los probióticos podrían traducirse en mejorías clínicas.

Por tanto, se ha llevado a cabo el presente estudio con el fin de evaluar la seguridad y la eficacia del *Lactobacillus paracasei GM-080* en la mejora de la calidad de vida de sujetos con rinitis alérgica perenne.

## METODOLOGÍA

### PARTICIPANTES Y DISEÑO DEL ESTUDIO

Se trata de un estudio aleatorio, doble ciego y controlado por Placebo.

De cada paciente, se obtuvo un consentimiento expreso por escrito. Si el paciente tenía menos de 18 años de edad este consentimiento se obtuvo de los padres o tutores legales de los niños seleccionables para la prueba.

Este estudio fue aprobado por el Comité de Ética del hospital.

Durante el estudio, se realizaron 3 visitas clínicas. En la visita 1 (visita exploratoria preliminar) se recogieron y registraron los datos generales de todos los sujetos. Estos datos

incluían: nombre, dirección, edad, género y peso corporal. Se recogió una historia médica y alérgica completa en el caso de todos los sujetos, incluyendo de forma particular una historia de la rinitis alérgica y de la medicación utilizada para su control.

En cada visita, se realizó un examen físico y un chequeo de los signos vitales (presión sanguínea, ritmo cardíaco, temperatura corporal y ritmo respiratorio).

Al principio del estudio, se tomaron muestras de sangre, con el fin de medir el título de IgE específico a cinco alérgenos (ácaro del polvo (*Dermatophagoides pteronyssum* - DP), cucaracha, leche de vaca, clara de huevo y gamba).

Para poder ser incluidos en el estudio, los pacientes tenían que tener más de 5 años de edad y haber sido diagnosticados de rinitis alérgica perenne durante más de 1 año.

Todos los pacientes mostraron sensibilización a los ácaros del polvo (DP), siendo esto evaluado por medio de una prueba cutánea (roncha = 3 mm), con un título total de IgE seroso mayor del percentil 95 para su edad, o un título de IgE a DP = 3,5 kU/l, que fue determinado usando el sistema CAP Pharmacia (Pharmacia Diagnostics, Uppsala, Suecia).

Se excluyó del estudio a los pacientes si ya habían participado en otro estudio clínico durante el mes anterior; en el caso de las mujeres, si estaban embarazadas o planeaban estarlo; si se encontraban siguiendo un tratamiento con esteroides (oral y/o parenteral); si tenían un historial de fumador durante los 6 meses anteriores; si habían sido diagnosticados de inmunodeficiencia neuropsiquiátrica o congénita; o si padecían alergia a la leche de vaca.

En la segunda visita (Visita Inicial de Referencia), se distribuyó a los sujetos de forma aleatoria en el Grupo *Lactobacillus paracasei* GM-080 (LP) y en el Grupo Placebo.

Según el peso corporal (con un límite arbitrario de 30 kilos), se asignó a los participantes la ingesta diaria de una a dos botellas (de 200 ml cada una) de yogurt. El cumplimiento de la ingesta de la leche fue monitorizado en el consultorio o por medio de llamadas telefónicas.

El Grupo Placebo recibió una fórmula fermentada que contenía *Streptococcus thermophilus* y *Lactobacillus bulgaricus* (200 ml por botella, 49 kcal/100 ml), mientras que el Grupo *Lactobacillus paracasei* GM-080 recibió la misma fórmula, fortalecida con LP. *Lactobacillus paracasei* fue inicialmente aislado del tracto intestinal de humanos normales y saludables, a través del sistema IHTD (Sistema de Detección de Alto Rendimiento IFN, GenMont Biotech), con características probióticas.

Un estudio previo en animales había mostrado sus funciones inmunomoduladoras del *Lactobacillus paracasei* GM-080, incluyendo la inhibición de la síntesis IgE. Cada lote de leche fermentada fue preparado con un intervalo de 14 días, con el fin de asegurar la frescura de la leche y la viabilidad de la bacteria testada a lo largo del período de estudio. La leche fermentada se le repartió a todos los sujetos cada 14 días, recibiendo instrucciones acerca de cómo almacenarla en un refrigerador a menos de 10 °C, con el fin de asegurar la viabilidad del LP GM-080.

En cada visita clínica, se le proporcionó a cada paciente o a sus padres un cuestionario modificado sobre la calidad de vida de los pa-

cientes con rinoconjuntivitis pediátrica (PRQLQ) en el que se miden 5 áreas:

1. Síntomas nasales,
2. Síntomas oculares,
3. Problemas prácticos, tales como la incomodidad de llevar un pañuelo, sonarse la nariz, frotarse los ojos, etc.
4. Otros síntomas.
5. Limitación de la actividad.

Las puntuaciones están clasificadas en una escala de cinco puntos para cada uno de los elementos.

Los pacientes calificaron la FRECUENCIA de los síntomas con:

- 0, indicando «ninguno»,
- 1, indicando «de vez en cuando»,
- 2, indicando «parte del tiempo»,
- 3, indicando «muy a menudo» y
- 4, indicando «la mayor parte del tiempo».

Los pacientes también calificaron el NIVEL DE MOLESTIA de los síntomas con:

- 0, indicando «nada en absoluto»,
- 1, indicando «un poco»,
- 2, indicando «bastante»,
- 3, indicando «mucho», y
- 4, indicando una «molestia extrema».

Una enfermera del estudio bien instruida le proporcionó el cuestionario a cada sujeto, y este se completó en cada visita. Habitualmente, los sujetos fueron capaces de terminar el cuestionario en alrededor de 10 minutos.

Los sujetos fueron retirados del estudio de forma prematura si padecían alguna infección respiratoria viral y/o bacteriana compli-

cada con sinusitis, o por otros factores como traslado, problemas económicos, observancia deficiente o efectos adversos de carácter grave.

## ESTADÍSTICA

Un valor-p de menos de 0,05 se consideró estadísticamente significativo. El intervalo de confianza fue del 95%, siendo analizado estadísticamente por pruebas no paramétricas.

Los sujetos evaluados debieron ingerir leche fermentada durante 30 días, y tuvieron una visita clínica con un propósito de evaluación.

Se utilizó el test exacto de Fisher para analizar la distribución del IgE específico a cinco alérgenos medidos en este estudio.

Se realizaron comparaciones intragrupo usando la prueba de los rangos con signo de Wilkinson, dependiendo de la distribución de los datos.

Se realizaron comparaciones intergrupo utilizando la prueba U de Mann-Whitney, dependiendo de la distribución de los datos.

Se registraron las razones de abandono o de finalización prematura del estudio, así como todos los valores ausentes.

La gestión de los datos y las estadísticas se llevaron a cabo usando el software SPSS. Las medidas de resultado primarias fueron la evaluación de los síntomas de la rinitis alérgica, usando la versión modificada del PRQLQ. Los datos se presentaron como el promedio  $\pm$  s.d.

## RESULTADOS

### CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS

Un total de 90 sujetos fueron incluidos en el estudio. Estos sujetos fueron distribuidos de forma aleatoria en el Grupo *Lactobacillus paracasei GM-080* y el Grupo de Placebo.

Los pacientes de los diferentes grupos se parecían unos a otros en edad, peso corporal, distribución por sexo, historia personal de alergia e historia familiar de alergia. No hubo diferencias importantes en el índice de sensibilización a cinco alérgenos entre el el Grupo *Lactobacillus paracasei GM-080* y el Grupo Placebo.

Las clases de título específico de IgE a ácaros de polvo DP fueron compatibles entre ambos grupos. Ningún paciente abandonó el estudio de forma prematura a causa de efectos adversos o como consecuencia de otros factores (tales como observancia deficiente, traslado, etc.), y todos acabaron el cuestionario tres veces.

### EFICACIA CLÍNICA DEL *LACTOBACILLUS PARACASEI GM-080*

La medida de resultado primaria para la valoración de la eficacia del *Lactobacillus paracasei GM-080* fue la puntuación de síntomas del PRQLQ modificado.

La gravedad de la rinitis en la Visita Inicial de Referencia fue comparable entre el Grupo de *LP GM-080* y el Grupo Placebo, con la salvedad de que el Grupo de *LP GM-080* en la Visita Inicial tuvo puntuaciones notablemente superiores al Grupo Placebo en cuanto a la frecuencia y molestia causada por síntomas nasales.

Después de tomar durante 30 días *Lactoba-*

*cillus paracasei GM-80*, el grupo de *LP GM-80* presentó una importante reducción en (TABLAS 1 y 2):

- Las puntuaciones de frecuencia de otros problemas ( $p = 0,042$ ) y de limitaciones de la actividad ( $p = 0,048$ ), comparadas con las del Grupo Placebo.
- La puntuación de frecuencia en cuanto a la calidad de vida en general había disminuido de modo significativo en este grupo en la Visita Final ( $p = 0,037$ ).
- En cuanto a la mejoría en el nivel de molestia causado por los síntomas nasales, el Grupo *LP GM-080* mostró una disminución importante en la puntuación, comparado con el Grupo Placebo ( $p = 0,041$ ).
- En la Visita Final, el Grupo *LP GM-080* también mostró una reducción significativa en la puntuación del nivel de molestia en la calidad de vida en general, comparada con el Grupo Placebo ( $p = 0,022$ ).

FRECUENCIA

**TABLA 1.** Diferencias de puntuación en el PRQLQ modificado entre la Visita Inicial de Referencia y la Visita Final.

SÍNTOMAS	VISITA BASAL; MEDIA ± S.D. (Q1-Q3)	VISITA FINAL; MEDIA ± S.D. (Q1-Q3)	VALOR P †
<b>SÍNTOMAS NASALES</b>			
<i>LP GM-080</i>	12,09 ± 0,56 (9,00-15,00)	7,53 ± 0,51 (4,25-10,00)	0,000*
Placebo	9,69 ± 0,15 (7,00-14,00)	7,05 ± 0,90 (4,25-10,50)	0,222
Valor P ‡	0,044*	0,849	
<b>SÍNTOMAS OCULARES</b>			
<i>LP GM-080</i>	6,12 ± 0,51 (3,00-8,00)	3,73 ± 0,43 (1,00-5,75)	0,000*
Placebo	4,69 ± 0,93 (1,25-6,75)	2,90 ± 0,76 (0,00-5,50)	0,106
Valor P	0,191	0,195	
<b>PROBLEMAS PRÁCTICOS</b>			
<i>LP GM-080</i>	5,43 ± 0,23 (4,00-6,00)	3,42 ± 0,30 (2,00-5,00)	0,000*
Placebo	4,80 ± 0,55 (4,00-6,00)	3,05 ± 0,37 (2,00-5,50)	0,018
Valor P	0,351	0,753	
<b>OTROS SÍNTOMAS</b>			
<i>LP GM-080</i>	9,17 ± 0,50 (6,00-11,00)	4,45 ± 0,61 (0,00-8,00)	0,000*
Placebo	7,31 ± 1,20 (4,00-10,00)	5,00 ± 1,04 (0,00-7,75)	0,072
Valor P	0,101	0,668	
<b>LIMITACIÓN DE LA ACTIVIDAD</b>			
<i>LP GM-080</i>	7,12 ± 0,46 (5,00-9,00)	3,35 ± 0,44 (0,00-6,00)	0,000*
Placebo	5,63 ± 0,89 (3,00-7,00)	4,30 ± 0,81 (0,25-7,75)	0,376
Valor P	0,101	0,246	
<b>CALIDAD DE VIDA</b>			
<i>LP GM-080</i>	39,09 ± 1,54 (35,00-48,00)	22,48 ± 1,88 (10,00-30,00)	0,000*
Placebo	32,33 ± 4,28 (21,00-48,00)	22,30 ± 3,17 (8,75-35,50)	0,065
Valor P	0,070	0,934	

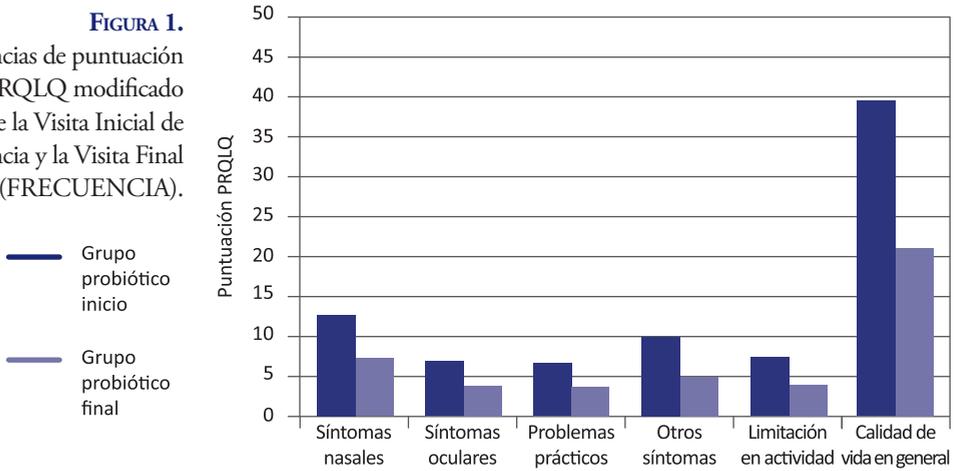
Q1 se refiere al primer cuartil y Q3 al tercer cuartil.

\* p < 0,005.

† El análisis de datos utilizó la prueba de rango con signo de Wilcoxon.

‡ El análisis de datos utilizó la prueba U de Mann-Whitney.

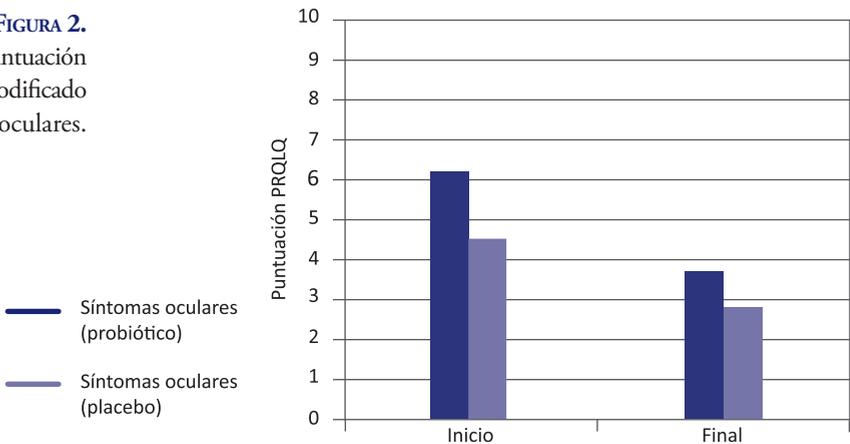
**FIGURA 1.**  
Diferencias de puntuación en el PRQLQ modificado entre la Visita Inicial de Referencia y la Visita Final (FRECUENCIA).



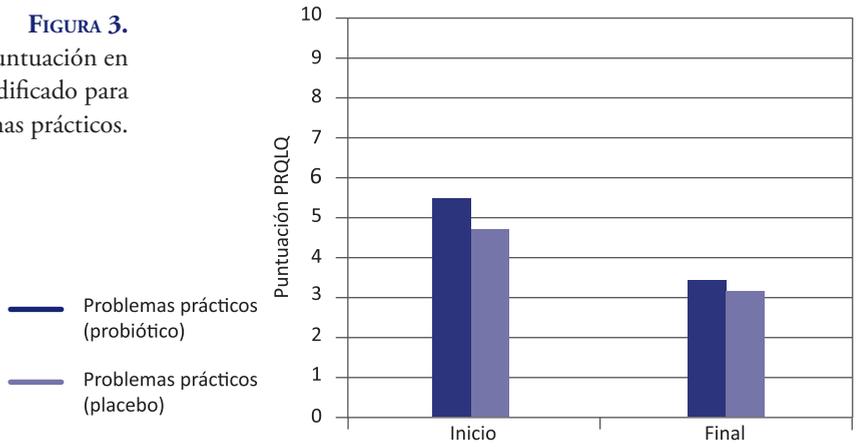
Tal y como se recoge en la FIGURA 1, las comparaciones intragrupo mostraron mejoras significativas en la puntuación de cada elemento en el Grupo Probiótico entre la Visita Inicial de Referencia y la Visita Final.

Se observó una reducción importante en las puntuaciones en el PRQLQ modificado en todas las categorías estudiadas (FIGURA 2, FIGURA 3) en el Grupo Probiótico con respecto al Grupo Placebo.

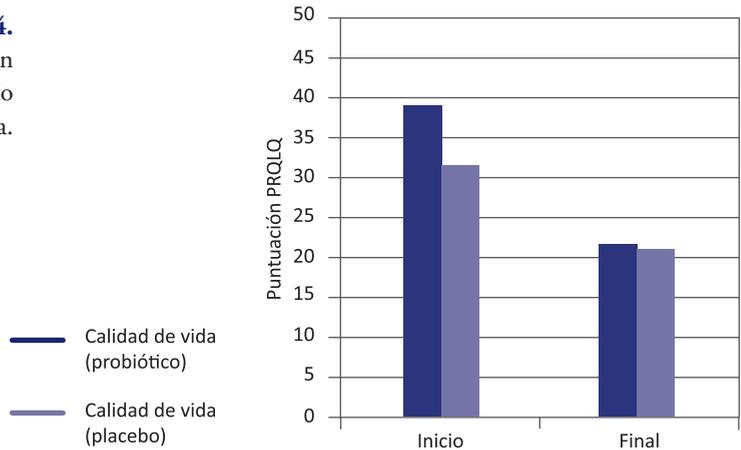
**FIGURA 2.**  
Diferencias de puntuación en el PRQLQ modificado para Síntomas oculares.



**FIGURA 3.**  
Diferencias de puntuación en el PRQLQ modificado para Problemas prácticos.



**FIGURA 4.**  
Diferencias de puntuación en el PRQLQ modificado para Calidad de vida.



Después de la ingesta del probiótico *Lactobacillus paracasei GM-080* durante 30 días, el grupo presentó un descenso importante en las puntuaciones de frecuencia de los síntomas, lo que se refleja en la **mejora de la calidad de vida en general para los pacientes con rinitis alérgica (FIGURA 4).**

## NIVEL DE MOLESTIA

**TABLA 2.** Diferencias de puntuación en el PRQLQ modificado entre la Visita Inicial de Referencia y la Visita Final (nivel de molestia).

SÍNTOMAS	VISITA BASAL; MEDIA ± S.D. (Q1-Q3)	VISITA FINAL; MEDIA ± S.D. (Q1-Q3)	VALOR P †
<b>SÍNTOMAS NASALES</b>			
<i>LP GM-080</i>	11,78 ± 0,66 (9,00-16,00)	5,85 ± 0,55 (3,00-8,00)	0,000*
Placebo	8,81 ± 1,25 (6,00-11,00)	5,80 ± 0,90 (2,25-8,00)	0,045
Valor P ‡	0,036*	0,889	
<b>SÍNTOMAS OCULARES</b>			
<i>LP GM-080</i>	5,88 ± 0,60 (2,00-8,00)	2,85 ± 0,40 (0,00-4,75)	0,000*
Placebo	4,27 ± 1,06 (1,00-7,00)	3,30 ± 0,95 (0,00-3,75)	0,501
Valor P	0,147	0,937	
<b>PROBLEMAS PRÁCTICOS</b>			
<i>LP GM-080</i>	5,16 ± 0,32 (4,00-7,00)	2,60 ± 0,31 (1,00-4,00)	0,000*
Placebo	4,20 ± 0,63 (2,00-6,00)	2,95 ± 0,46 (2,00-4,75)	0,210
Valor P	0,189	0,324	
<b>OTROS SÍNTOMAS</b>			
<i>LP GM-080</i>	7,22 ± 0,69 (3,00-10,00)	3,38 ± 0,54 (0,00-6,00)	0,000*
Placebo	6,06 ± 1,20 (1,75-9,50)	4,30 ± 1,00 (0,25-7,75)	0,107
Valor P	0,452	0,325	
<b>LIMITACIONES DE LA ACTIVIDAD</b>			
<i>LP GM-080</i>	5,25 ± 0,51 (3,00-7,00)	2,35 ± 0,39 (0,00-4,00)	0,000*
Placebo	3,94 ± 0,67 (2,00-5,75)	2,30 ± 0,53 (0,00-4,00)	0,115
Valor P	0,220	0,776	
<b>CALIDAD DE VIDA</b>			
<i>LP GM-080</i>	35,29 ± 2,00 (27,00-44,00)	17,03 ± 1,83 (6,00-27,75)	0,000*
Placebo	27,67 ± 4,25 (17,00-38,00)	18,65 ± 3,14 (7,25-26,50)	0,044
Valor P	0,062	0,552	

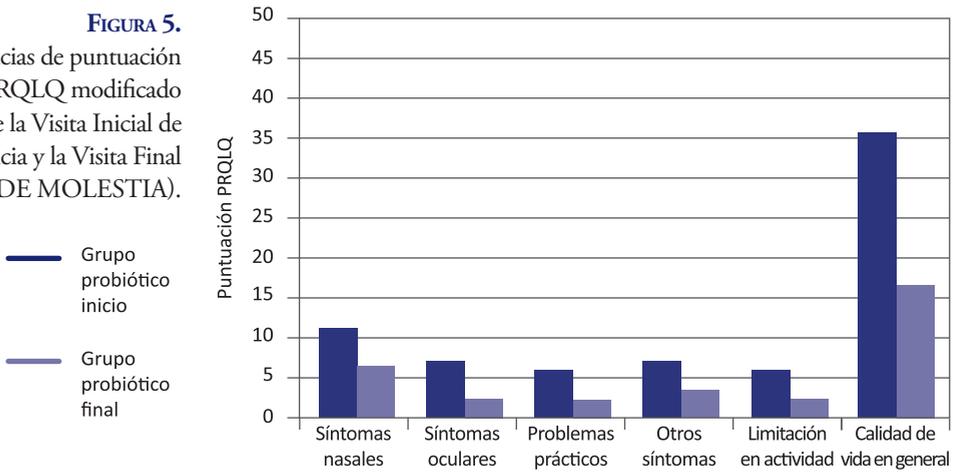
Q1 se refiere al primer cuartil y Q3 al tercer cuartil.

\* p < 0,005.

† El análisis de datos utilizó la prueba de rango con signo de Wilcoxon.

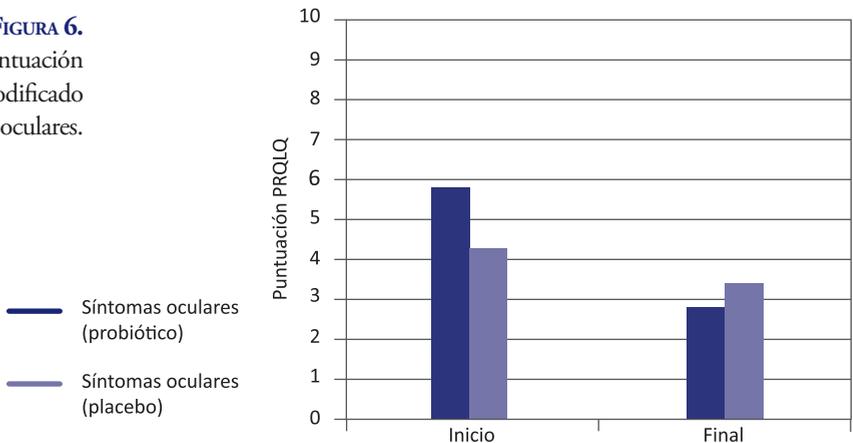
‡ El análisis de datos utilizó la prueba U de Mann-Whitney.

**FIGURA 5.**  
Diferencias de puntuación en el PRQLQ modificado entre la Visita Inicial de Referencia y la Visita Final (NIVEL DE MOLESTIA).

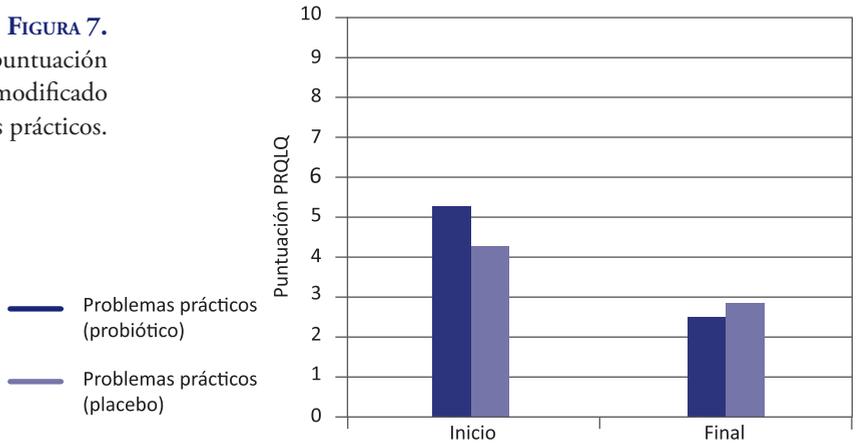


La FIGURA 5 pone de manifiesto un descenso significativo en la puntuación de cada elemento en el Grupo *Lactobacillus paracasei GM-080*, entre la Visita Inicial de Referencia y la Visita Final, habiendo una reducción importante en las puntuaciones en el PRQLQ modificado en todas las categorías estudiadas en el Grupo Probiótico con respecto al Grupo Placebo, en referencia al **nivel de molestia de los síntomas de la rinitis alérgica.**

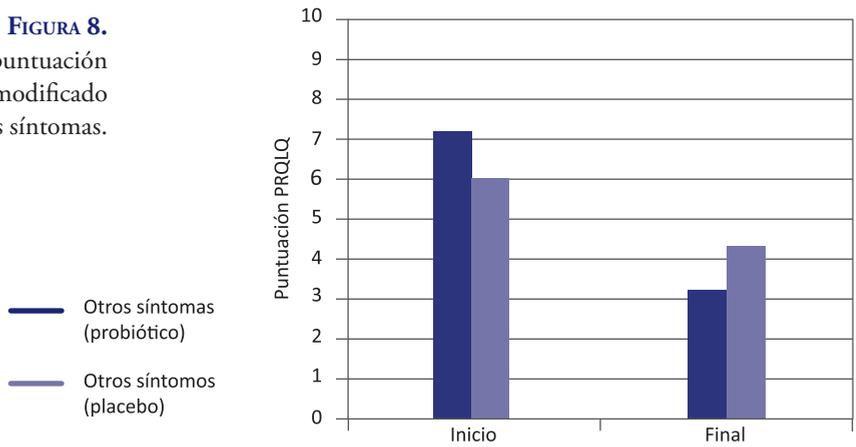
**FIGURA 6.**  
Diferencias de puntuación en el PRQLQ modificado para Síntomas oculares.



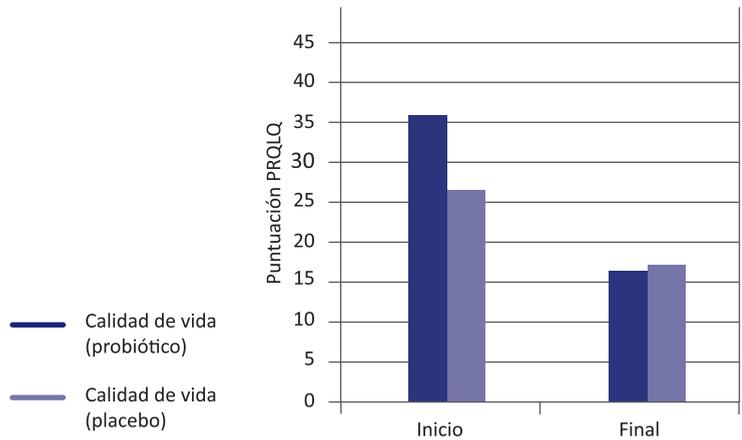
**FIGURA 7.**  
Diferencias de puntuación  
en el PRQLQ modificado  
para Problemas prácticos.



**FIGURA 8.**  
Diferencias de puntuación  
en el PRQLQ modificado  
para Otros síntomas.



**FIGURA 9.**  
Mejora en la Calidad  
de vida general.



Después de la ingesta del probiótico *LP GM-080* durante 30 días, el Grupo Probiótico presentó una disminución significativa para las puntuaciones de nivel de molestia, lo que se refleja en un considerable **aumento de la calidad de vida en general para los pacientes con rinitis alérgica (FIGURA 9)**.

## DISCUSIÓN

Del mismo modo que existen cada vez más pruebas de que la flora intestinal humana es un factor importante en la salud, la manipulación de la microflora con bacterias ácido-lácticas (BAL) ha mostrado resultados alentadores en la prevención y el tratamiento de procesos atópicos.

Basándose en estas pruebas, se llevó a cabo este estudio usando el probiótico *Lactobacillus paracasei* (*LP GM-080*) con el fin de manipular el ecosistema de la microflora intestinal, y mostrando que esta cepa tiene un impacto positivo en la calidad de vida de aquellos que sufren rinitis alérgica perenne.

Los resultados revelan que las puntuaciones de frecuencia y de nivel de molestia en la calidad de vida en general descendió de forma significativa en el Grupo *LP GM-080*, comparado con el Grupo Placebo.

Este es el primer estudio que demuestra que la bacterioterapia oral puede mejorar de forma significativa la calidad de vida de las personas que padecen rinitis alérgica. El objetivo del tratamiento de la rinitis alérgica es reducir las molestias que preocupan a los pacientes, a través de adecuados controles de la enfermedad, y mejorar la calidad de vida de aquellos que la sufren de forma crónica. En cuanto a los resultados presentados en este estudio las personas que padecían la enfermedad se sintieron mejor en su conjunto.

En este momento, las pruebas experimentales muestran que los probióticos poseen efectos estabilizadores y reparadores directos en las barreras de defensa de la mucosa intestinal, a través de la normalización de la permeabilidad intestinal y del sistema microfloral intestinal alterado a causa de una infección patogénica o de una inflamación alérgica. Existen pruebas que sugieren que la alteración de la composición y/o del tamaño de la microflora intestinal podría modular la respuesta de la IgE a los alérgenos. A causa de que el estilo de vida moderno ha contribuido a los cambios en la composición de la microflora intestinal, complementar la dieta con probióticos puede contrarrestar la actividad del Th2, promoviendo la producción de citoquinas Th1 y subregulando la producción de citoquinas Th1, a través de la inhibición de la producción IL-4 e IL-5.

Es importante que las cepas seleccionadas puedan sobrevivir en condiciones difíciles, tales como la baja acidez del ácido gástrico y de las sales biliares presentes en el tracto intestinal, de modo que puedan conferir su protección inmunomoduladora frente la enfermedad atópica, y mejorar la calidad de vida de aquellos que la sufren de forma crónica.

Durante el presente estudio, no aparecieron efectos secundarios directamente relacionados con el consumo del yogurt que contenía *Lactobacillus paracasei GM-080*. Donohue et al. mostraron que no se desarrolló ninguna

toxicidad aguda con ninguna de las cepas analizadas en su estudio en animales. Los datos revelaron que es casi imposible ingerir una dosis letal, o una dosis suficiente como para provocar ningún efecto secundario de carácter serio. Sin duda, las cepas elegidas deben ser de origen humano y de organismos que no hayan sido modificados genéticamente.

Como conclusión, diremos que los resultados que se presentan en este estudio muestran que

los pacientes alérgicos obtuvieron beneficios positivos por el consumo de *Lactobacillus paracasei GM-080*, ya que, como se ha comentado anteriormente, los resultados revelan que las puntuaciones de frecuencia y de nivel de molestia en la calidad de vida en general descendió de forma significativa en el Grupo LP GM-080, comparado con el Grupo Placebo. Además, durante el estudio no parecieron efectos adversos.

## 2 — Eficacia y seguridad del probiótico *Lactobacillus paracasei* GM-080 en la rinitis alérgica (Estudio GA2LEN )

### Estudio con **REACTISAR**

Dr. D. J. Costa et al.

#### RESUMEN

**OBJETIVO.** Un desequilibrio entre las células Th1 y Th2 aparece implicado en la rinitis alérgica (RA), que podría mejorar gracias a los probióticos.

Con el fin de comprobar la eficacia del *Lactobacillus paracasei* GM-080, contenido en **REACTISAR**, se llevó a cabo un estudio doble ciego, controlado por Placebo y aleatorio en pacientes con rinitis alérgica al polen de gramíneas, tratados con loratadina y que presentaban una alteración en su calidad de vida.

**PACIENTES Y MÉTODO.** Los participantes en el estudio presentaban rinitis alérgica perenne, sintomática durante la estación de polinización de las gramíneas, y una prueba cutánea positiva o inmonoglobulina E específica al polen de las gramíneas. Todos recibieron loratadina durante un periodo de 5 semanas. El criterio de valoración primario fue la mejoría en la puntuación global de calidad de vida de la rinitis (RQLQ) en la quinta semana de tomar de *Lactobacillus paracasei* GM-080, comparado con el Placebo. El criterio de valoración secundario incluyó síntomas nasales y oculares (puntuaciones de síntomas individuales y totales), escala analógica visual y momento del primer agravamiento de los síntomas cuando se detuvo el uso de loratadina.

**RESULTADOS.** Fueron incluidos un total de 425 sujetos. La puntuación global de RQLQ disminuyó de forma significativa más en el Grupo *Lactobacillus paracasei* GM-080 que en el Grupo Placebo. Se observaron importantes diferencias entre grupos en lo que respecta a los síntomas oculares.

**CONCLUSIÓN.** Este estudio muestra que el *Lactobacillus paracasei* GM-080 puede mejorar la calidad de vida de los sujetos con rinitis alérgica perenne, que son tratados en la actualidad con un antihistamínico oral H1.

**PALABRAS CLAVE.** **REACTISAR**, rinitis alérgica, calidad de vida, probióticos, *Lactobacillus paracasei* GM-080.

#### ABSTRACT

**OBJECTIVE.** An imbalance between Th1 and Th2 cells is implicated in allergic rhinitis (AR), which could be improved by probiotics.

With the efficacy test of *Lactobacillus paracasei* GM-080, content in **REACTISAR**, was carried out a double-blind, Placebo-controlled and randomized study in patients with allergic rhinitis to grass pollen, treated with loratadine and presenting an alteration in their quality of life.

**PATIENTS AND METHOD.** The participants in the study had perennial allergic rhinitis, symptomatic during the pollination season of the grasses, and a positive cutaneous test or inmonoglobulin E specific to the pollen of the grasses. All received loratadine for a period of 5 weeks. The primary endpoint was the improvement in the overall quality of life score of rhinitis (RQLQ) in the fifth week of taking *Lactobacillus paracasei* GM-080, compared with Placebo. The secondary endpoint included nasal and ocular symptoms (individual and total symptom scores), visual analog scale, and time of the first aggravation of symptoms when the use of loratadine was stopped.

**RESULTS.** A total of 425 subjects were included. The overall RQLQ score decreased significantly more in the *Lactobacillus paracasei* GM-080 Group than in the Placebo Group. Significant differences between groups were observed in regard to ocular symptoms.

**CONCLUSION.** This study shows that *Lactobacillus paracasei* GM-080 can improve the quality of life of subjects with perennial allergic rhinitis, who are currently treated with an oral antihistamine H1.

**KEYWORDS.** **REACTISAR**, Allergic rhinitis, quality of life, probiotics, *Lactobacillus paracasei* GM-080.

## INTRODUCCIÓN

La rinitis alérgica (RA) es una enfermedad muy común, extendida por todo el mundo. Se caracteriza por síntomas nasales y, frecuentemente, también oculares, que afectan a la calidad de vida de quienes la padecen, incluyendo la vida social y laboral, así como al rendimiento escolar.

La enfermedad se subdivide en intermitente y PER (perenne), dependiendo del tiempo de exposición al alérgeno. Se han descrito los fenotipos resistentes al tratamiento, y una proporción significativa de pacientes continúa experimentando síntomas o se encuentra insatisfecha. Los síntomas oculares son los más molestos, y, a menudo, difíciles de controlar.

La rinitis alérgica es debida a la respuesta inmune mediada por la inmunoglobulina E (IgE) y una compleja red inflamatoria de células, mediadoras y citoquinas. Un desequilibrio entre Th1 y Th2 está implicado en la inflamación IgE alérgica.

La microbiota intestinal interactúa con el tejido intestinal linfoide asociado y modula la inflamación y las reacciones inmunológicas en la RA. Los probióticos han sido definidos como «microorganismos vivos que, cuando se administran en cantidades adecuadas, confieren un beneficio a la salud del huésped». Los probióticos pueden mejorar la salud por medio de diferentes mecanismos, incluyendo la modulación inmune que resulta del reconocimiento de moléculas microbianas específicas o patrones, por parte de receptores tipo peaje y receptores tipo NOD.

Algunos probióticos son capaces de regular la inmunidad local y sistémica y, como consecuencia, pueden reducir las respuestas

alérgicas. Estudios *in vitro* muestran que las bacterias ácido-lácticas probióticas estimulan la producción de interferón alfa, influyendo en un fenotipo Th1. Además, la alergia está asociada con cambios en la composición de la microbiota fecal. Una biodiversidad limitada en la microbiota intestinal se ha asociado directamente con un riesgo de alergia, pudiendo tener, por tanto, los probióticos un efecto preventivo frente a la alergia.

El consumo de cepas probióticas también puede estabilizar la microbiota. Las bacterias probióticas ácido-lácticas pueden suponer un método prometedor en el tratamiento de la RA, con o sin tratamientos farmacológicos concomitantes. Un meta-análisis describió los resultados de 12 ensayos clínicos aleatorios con probióticos en el caso de la RA: en nueve de los 12 ensayos hubo algunas mejoras en los resultados clínicos, incluyendo síntomas nasales u oculares.

Dos estudios con *Lactobacillus paracasei* GM-080 mostraron una mejoría de la calidad de vida y de los síntomas de la RA. Otros estudios pusieron de manifiesto la eficacia de los probióticos en la RA relacionada con la alergia a los ácaros del polvo, junto con el tratamiento con levocetirizina en niños o durante episodios críticos de alérgenos nasales. Sin embargo, el número de pacientes que formaron parte de estos ensayos aleatorios controlados fue, habitualmente, bajo, la mayoría de los estudios incluía a niños, y estaba justificada una confirmación de los datos en un ensayo amplio, aleatorio y controlado. Además, en tanto que los efectos de los probióticos son específicos de la cepa, faltaba un estudio con *Lactobacillus paracasei* GM-080 a una escala mayor.

Con el fin de verificar la eficacia del probiótico *Lactobacillus paracasei GM-080*, se llevó a cabo un estudio aleatorio en pacientes que mostraron rinitis alérgica al polen de gramíneas. El criterio de valoración primario fue la mejoría de la calidad de vida en la quinta semana de consumo de *Lactobacillus paracasei GM-080*, comparado con el Placebo, tal como está evaluado por la puntuación global de calidad de vida de la rinitis (RQLQ). La RQLQ es una escala validada y fue el criterio de valoración de los estudios previos con *Lactobacillus paracasei GM-080*. Los criterios de valoración secundarios incluían los síntomas nasales y oculares (puntuaciones individuales y totales de los síntomas), escala análoga visual (VAS) y momento del primer empeoramiento de los síntomas. Los resultados exploratorios incluyeron las puntuaciones individuales de la calidad de vida.

## METODOLOGÍA

### DISEÑO DEL ESTUDIO

Se trata de un estudio a doble ciego, aleatorio, paralelo y controlado por Placebo. Los sujetos que formaron parte del estudio eran adultos con rinitis alérgica perenne, sensibilizados al polen de gramíneas.

El estudio fue previsto para la estación de polinización de 2010, pero se hizo necesario un segundo año de selección en 2011, a causa del número insuficiente de sujetos elegidos al azar en 2010.

### SUJETOS

Los sujetos fueron incluidos en el estudio después de dar su consentimiento por escrito. El

estudio se ajustó a las buenas prácticas clínicas y se aprobó por primera vez por el Comité de Ética de Montpellier.

Todos los sujetos cumplieron los siguientes criterios de inclusión:

- 18-60 años de edad;
- de ambos sexos;
- con una historia de síntomas de RA, definidos de acuerdo con el Consenso Internacional sobre Rinitis de al menos dos años;
- que se ajustaban a los criterios para PER de acuerdo con la clasificación ARIA.

La alergia tuvo que ser confirmada por un resultado positivo en una prueba de punción cutánea o por IgE específica serosa al polen de gramíneas (actual o histórica: 5 años).

Los sujetos debían tener una puntuación de RQLQ global  $\geq 2$  tras un tratamiento de 10 mg diarios de loratadina durante 7-10 días, para ser seleccionados de forma aleatoria.

Los sujetos tuvieron que consentir en dejar de consumir probióticos (alimentos o suplementos alimenticios que contuvieran probióticos) y vitaminas y/o minerales durante el tiempo que durara el estudio.

### RESULTADOS

El resultado principal fue la mejoría en la puntuación global de la calidad de vida (RQLQ) en la quinta semana de consumo de *Lactobacillus paracasei GM-080*, comparado con el Placebo (junto con la loratadina).

La RQLQ es una escala validada para eva-

luar la calidad de vida, basándose en cómo los síntomas afectan al sujeto. Incluye 28 preguntas relativas a cinco áreas:

1. Actividades;
2. sueño;
3. problemas prácticos generales;
4. problemas oculares;
5. estado emocional.

Todos los elementos se promedian en una escala de puntuación general del 0 (nada en absoluto) al 6 (extremadamente).

En cuanto a los resultados secundarios la mejoría fue cuantificada por el cambio experimentado, desde la primera visita hasta la última visita, con la puntuación general del RTSS-5 (puntuación total de síntomas de la rinitis), la cual incluye cinco síntomas individuales de la RA:

1. Congestión nasal.
2. Estornudos.
3. Rinorrea.
4. Prurito nasal.
5. Picor de ojos.

Puntuados de 0 (ningún síntoma) a 3 (síntoma severo), cada síntoma de RA se recogió por la tarde, en los diarios de los sujetos.

El tiempo del comienzo del primer empeoramiento de los síntomas se midió por el incremento del uso de medicación de rescate o porque la puntuación RTSS-5 era por lo menos de 3 (síntoma severo).

En los diarios de cada sujeto se registró la clasificación VAS sobre el bienestar, que se recoge durante 24 horas.

Se les preguntó a los sujetos que indicaran la severidad de sus síntomas: las puntuaciones

abarcan entre el «nada molesto» (0 mm) y el «muy molesto» (100 mm).

Los Resultados Exploratorios se valoraron en función de la mejoría en las puntuaciones de los ámbitos individuales de RQLQ, medida por el cambio producido desde la V1 (Visita Inicial) a la V3 (Visita Final), además de los síntomas oculares y nasales, y las puntuaciones de síntomas nasales de RTSS-5.

El cumplimiento del tratamiento se comprobó por medio de la comparación entre el número de cápsulas dispensadas en la Visita Inicial de Referencia, con el número de cápsulas devueltas al final del ensayo. Se consideró que los sujetos no habían cumplido con el tratamiento si habían tomado  $< 80\%$  o  $\geq 120\%$  del producto del estudio.

Los acontecimientos adversos se registraron en el diario, durante cada visita.

### ALEATORIZACIÓN

Los productos fueron distribuidos entre los sujetos de forma aleatoria, de acuerdo con una tabla de aleatorización, usando el software SAS 9.1.3 Service Pack 4 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA).

Los centros recibieron un bloque de seis números aleatorizados. Cada número aleatorizado fue asignado cuando un paciente examinado se convertía en susceptible de ser elegido, al final de las evaluaciones iniciales de referencia

La distribución del producto activo o del Placebo dependía únicamente de la secuencia temporal en la que los sujetos entraban en el estudio. Sujetos, investigadores y el resto del personal del estudio permanecieron ciegos al tratamiento que recibían los sujetos.

## MÉTODOS ESTADÍSTICOS

Los análisis estadísticos se llevaron a cabo usando el software SAS 9.2 Service Pack 4 (SAS Institute Inc.).

Las características de referencia se compararon entre los grupos por medio de una prueba t de *Student* o una prueba  $\chi^2$  para parámetros cuantitativos o cualitativos, respectivamente.

## RESULTADOS

### FLUJO DE PARTICIPANTES Y CUMPLIMIENTO

Un total de 602 sujetos fueron evaluados y 425 fueron distribuidos de forma aleatoria: 215 sujetos en el Grupo *Lactobacillus paracasei GM-080* y 210 en el Grupo Placebo.

No hubo diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en el punto inicial de referencia. Para el *Lactobacillus paracasei GM-080* y el Placebo, se observó un promedio de cumplimiento del 101,6% para el Grupo Placebo y del 100,8% para el Grupo *LP GM-080*.

Para la loratadina, se observó un promedio de cumplimiento del 106,5% y el 113% para el Grupo Placebo y el grupo del producto activo, respectivamente.

Los valores extremos superiores al 100% se explican principalmente por aquellos sujetos que abandonaron el estudio de forma prematura, sin devolver ninguna cápsula en la Visita Final.

### RESULTADOS

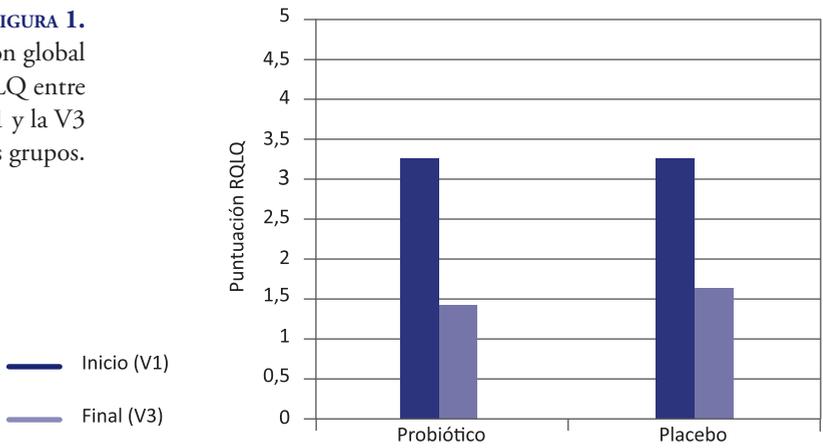
- **Resultado primario.** La puntuación global de RQLQ fue comparable en-

tre ambos grupos (*LP* y Placebo). En la Visita Final, es decir a la quinta semana de comenzar el estudio, esta puntuación fue significativamente inferior en el Grupo *LP GM-80* frente al Grupo Placebo ( $P = 0,04$ ). En el análisis intragrupo se puede apreciar un descenso significativo en la puntuación global de RQLQ entre la primera visita (V1) y la última (V3), en ambos grupos. Sin embargo, el descenso en la puntuación global de RQLQ entre la V1 y la V3 fue significativamente mayor en el Grupo *LP GM-80*, comparado con el Grupo Placebo ( $p = 0,0255$ ).

- **Resultados secundarios.** Se observaron diferencias significativas en los síntomas oculares analizados por el ámbito «síntomas oculares» del RQLR (cambio V3-V1), entre los grupos activo y de Placebo, en favor del Grupo *LP GM-80* ( $P = 0,0029$ ).
- **Resultados exploratorios.** Se apreciaron diferencias estadísticamente significativas, a favor del Grupo *LP GM-80*, en dos áreas del RQLQ: el de la función emocional, ( $P = 0,0095$ ) y el de síntomas no oculares /nasales ( $P = 0,0151$ )

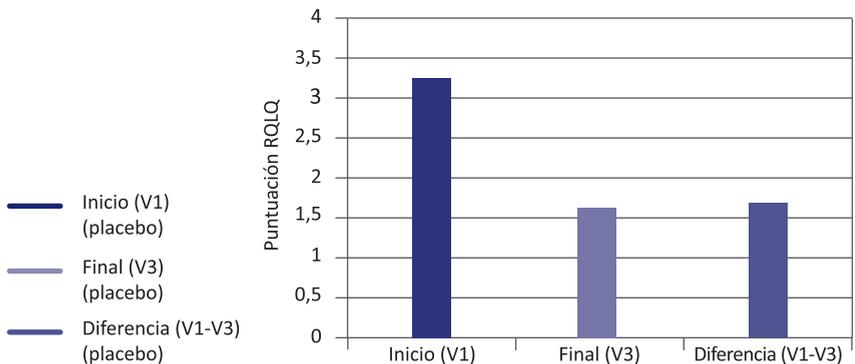
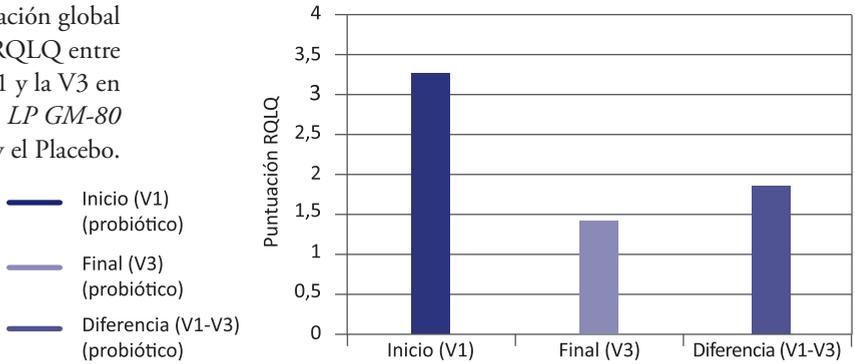
Además, los análisis revelaron diferencias estadísticamente significativas a favor del *LP GM-80* en la puntuación individual de la riorrea en las Visitas Inicial (V1) y Final (V3), ( $P = 0,0320$ )

**FIGURA 1.**  
Puntuación global de RQLQ entre la V1 y la V3 en ambos grupos.



La puntuación global de RQLQ fue significativamente inferior en el Grupo *Lactobacillus paracasei* GM-080 frente al Grupo Placebo (FIGURA 1), entre la V1 y la V3.

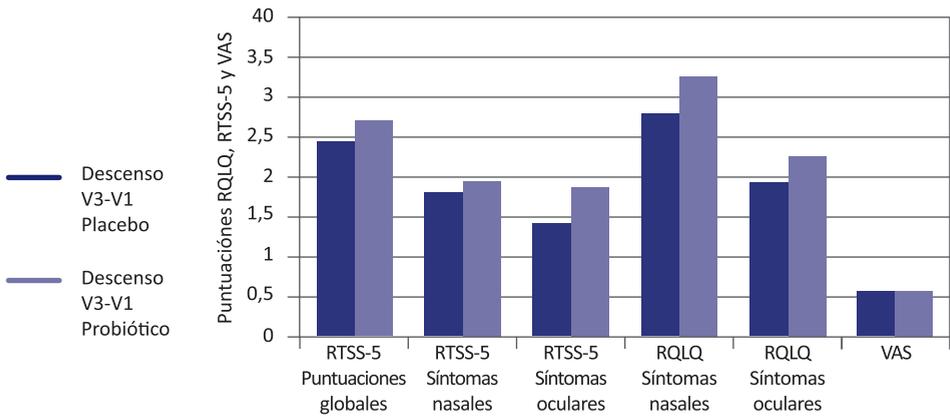
**FIGURA 2.**  
Puntuación global de RQLQ entre la V1 y la V3 en el Grupo LP GM-80 y el Placebo.



A tenor de los resultados obtenidos, existe una mejoría en la RQLQ en el caso del Grupo *LP GM-080*, comparado con el Grupo Placebo. Por ello, siendo la RQLQ la herramienta más ampliamente usada para la evaluación de la calidad de vida, se pone de manifiesto una **mejora en la calidad de vida en sujetos que padecen rinitis alérgica.**

FIGURA 3.

Comparativa entre la puntuación del RQLQ (síntomas nasales y oculares), del RTSS-5 en los síntomas nasales (obstrucción nasal, estornudos, rinorrea, prurito nasal) y oculares (pícor de ojos), y VAS entre los grupos Probiótico y Placebo.



## DISCUSIÓN

Este estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado por placebo y paralelo, realizado por médicos generalistas, muestra que *Lactobacillus paracasei GM-080* contribuye a mejorar, de forma significativa, la calidad de vida de los sujetos con rinitis alérgica perenne (PER), tratada habitualmente, de acuerdo con las pautas médicas, con antihistamínico oral H1.

Se pudo comprobar que los síntomas oculares mejoraron de forma significativa. Este

estudio es el primero en mostrar que un probiótico es efectivo en rinitis alérgica, como una terapia complementaria a añadir al tratamiento médico recomendado.

El diagnóstico de PER fue establecido en todos los sujetos, usando un cuestionario estandarizado, una evaluación de la calidad de vida y un resultado positivo en el examen cutáneo por punción, o IgE sérica específica al polen de gramíneas.

Todos los sujetos recibieron loratadina durante la primera fase del estudio por las razones siguientes:

- No es aceptable que los síntomas deban experimentarse durante un largo período de tiempo, sin recibir un tratamiento médico con una eficacia establecida.
- En la vida real, los sujetos reciben tratamiento, y este estudio trataba de imitar la vida real todo lo posible;
- Los antihistamínicos orales H1 potencian de forma moderada otros tratamientos para la rinitis alérgica.

El resultado primario fue la mejoría en RQLQ en el caso del Grupo *Lactobacillus paracasei GM-080* comparado con el Grupo Placebo. El RQLQ es la herramienta más ampliamente usada para la evaluación de la calidad de vida en sujetos que padecen RA. Estudios anteriores sobre el *Lactobacillus paracasei GM-080* mostraron un efecto sobre este parámetro.

Los resultados secundarios y exploratorios también se basaron en herramientas validadas (RTSS-5, síntomas nasales y oculares y VAS). Los niveles iniciales de referencia de las puntuaciones globales de RQLQ fueron comparables entre ambos grupos, y acordes con los resultados habituales aparecidos en la literatura, para sujetos con PER de moderada a grave.

El análisis intragrupo mostró descensos significativos e importantes desde la Visita Inicial (V1) a la Visita Final (V3) de la puntuación global de RQLQ, en ambos grupos. El efecto en el Grupo Placebo es alto y puede atribuirse, en gran medida, a la loratadina.

El cumplimiento fue elevado, tanto en lo que respecta a la loratadina como a los productos del estudio. Algunos resultados con

un cumplimiento de loratadina superior al 100%, deben atribuirse al hecho de que los pacientes no devolvieron las píldoras de loratadina, aunque sí devolvieron los productos testados.

Los objetivos secundarios se centraron en el análisis del cambio de los síntomas de la RA en la quinta semana de consumo del producto, y fueron analizados usando el método jerárquico.

El cambio en la puntuación global de RTSS-5 fue el segundo resultado analizado. Se observaron diferencias significativas entre los grupos de la sustancia activa y del Placebo, en el cambio desde el punto inicial de referencia (V1) a la V3 en los ámbitos de RQLQ: «síntomas oculares», «función emocional» y «síntomas no oculares ni nasales», así como el ámbito «rinorrea», del RTSS. Se encontró una tendencia en el RTSS al respecto de la mejora de los síntomas oculares. Estos resultados sugieren un efecto del *Lactobacillus paracasei GM-080* en los síntomas oculares, siendo estos los síntomas más molestos de la RA.

En este estudio no se midieron parámetros inmunológicos. El nivel de IgE sérica específica varía mucho durante el período de polinización, y no existen pruebas de una correlación entre los niveles de IgE durante cualquier tratamiento, y la eficacia clínica.

El estudio confirmó otros estudios previamente realizados sobre el efecto de *Lactobacillus paracasei GM-080* en la calidad de vida de los sujetos con síntomas de rinitis. En estos estudios se obtuvieron resultados muy positivos en la calidad de vida, que era su objetivo primario.

Estos hallazgos son también acordes con estudios anteriores, que muestran cómo algu-

nas cepas de probióticos son efectivas en la RA. Sin embargo, en tanto que las cepas de los probióticos poseen efectos específicos de cada cepa, los resultados no se pueden extender a todos los probióticos.

Los complementos alimenticios parecen ser populares y usarse ampliamente por parte de los sujetos que padecen de RA. Sin embargo, era necesario un estudio realizado bajo condiciones de vida real y en sujetos que estuvieran recibiendo un tratamiento médico.

Los datos obtenidos en el presente estudio muestran una mejoría significativa en la calidad de vida de los sujetos con RA moderada/grave, sin controlar por el antihistamínico oral H1, son de gran relevancia, puesto que la enfermedad está reconocida como un asunto de salud pública, en vista de sus numerosos efectos negativos en la actividad diaria y en la vida social, así como su correspondiente impacto económico.



ESTUDIOS CON  
**SPABUCAL**

Complemento a base de  
Lactobacillus paracasei ADP-1



## 1 — Inhibición de patógenos periodontales

### Estudio con *Lactobacillus paracasei* ADP-1, contenido en **SPABUCAL**

#### RESUMEN

**OBJETIVO.** Evaluar el efecto inhibitorio del probiótico *Lactobacillus paracasei* ADP-1, contenido en **SPABUCAL**, en el crecimiento de patógenos periodontales.

**PACIENTES Y MÉTODO.** Se trata de un estudio randomizado, a doble ciego de ocho semanas de duración. Participaron 40 voluntarios con periodontitis que no recibían ningún tipo de terapia periodontal, salvo medidas de higiene bucal. Los voluntarios fueron distribuidos aleatoriamente en dos grupos. Al Grupo Probiótico se le administró **SPABUCAL** ( $1 \times 10^9$  UFC por día), y al grupo Control se le administró Placebo. Para determinar la eficacia del probiótico, se valoró el recuento total de patógenos de la flora de la cavidad bucal y la profundidad del surco gingival (PPD), al inicio, a las 4 semanas y a las 8 semanas de iniciar las tomas.

**RESULTADOS.** El recuento total de microorganismos orales y el de patógenos periodontales en la placa subgingival disminuyó significativamente a las 4 y a las 8 semanas en el grupo que estaba tomando **SPABUCAL**, mientras que en el Grupo Placebo no hubo diferencias significativas. A las 4 y 8 semanas de tratamiento, el número de pacientes con ausencia de patógenos periodontales en la placa subgingival había aumentado en el grupo Probiótico, a diferencia del grupo Control en el que se mantuvieron los niveles. La profundidad del surco gingival de la bolsa periodontal mejoró significativamente en los sujetos del grupo **SPABUCAL** en comparación con los del Grupo Placebo. De un 5% de pacientes con un surco menor de 5 mm al inicio del tratamiento con **SPABUCAL** se pasó al 80% en la semana 8.

**CONCLUSIÓN.** La administración oral de **SPABUCAL**, proporciona una forma segura, no invasiva y eficaz de mejorar las afecciones periodontales, consiguiendo secundariamente disminuir la halitosis asociada a ellas. Todo ello, sin efectos adversos severos.

**PALABRAS CLAVE.** **SPABUCAL**, probióticos *Lactobacillus paracasei* ADP1, enfermedad periodontal.

#### ABSTRACT

**OBJECTIVE.** To evaluate the inhibitory effect of the probiotic *Lactobacillus paracasei* ADP-1, contained in **SPABUCAL**, on the growth of periodontal pathogens.

**PATIENTS AND METHOD.** It is a randomized, double-blind study of eight weeks duration. Forty volunteers with periodontitis who did not receive any kind of periodontal therapy participated, except for oral hygiene measures. The volunteers were randomly distributed into two groups. The Probiotic Group was administered **SPABUCAL** ( $1 \times 10^9$  CFU per day), and the Control group was given Placebo. To determine the efficacy of the probiotic, the total pathogen count of the flora of the oral cavity and the depth of the gingival sulcus (PPD) were assessed at the beginning, at 4 weeks and 8 weeks after starting the intakes.

**RESULTS.** The total count of oral microorganisms and that of periodontal pathogens in the subgingival plaque decreased significantly at 4 and 8 weeks in the group that was taking **SPABUCAL**, while in the Placebo Group there were no significant differences. At 4 and 8 weeks of treatment, the number of patients with absence of periodontal pathogens in the subgingival plaque had increased in the Probiotic group, unlike the Control group in which the levels were maintained. The depth of the gingival sulcus of the periodontal pocket improved significantly in the subjects of the **SPABUCAL** group compared to those in the Placebo group. From 5% of patients with a groove less than 5 mm at the beginning of treatment with **SPABUCAL**, it was passed to 80% at week 8.

**CONCLUSION.** The oral administration of **SPABUCAL**, provides a safe, non-invasive and effective way to improve periodontal conditions, secondarily reducing the halitosis associated with them, all without severe adverse effects.

**KEYWORDS.** **SPABUCAL**, probiotics *Lactobacillus paracasei* ADP1, periodontal disease.

## INTRODUCCIÓN

El objetivo de este estudio es evaluar el efecto inhibitorio del probiótico *Lactobacillus paracasei* ADP-1, contenido en **SPABUCAL**, en el crecimiento de patógenos periodontales.

Estudios epidemiológicos han demostrado que la mayoría de los adultos presentan alguna forma leve de enfermedades periodontales, y que el 15-20% sufre de periodontitis severa.

La prevención de las enfermedades periodontales se basa principalmente en el control de la placa. Aunque estos enfoques han sido eficaces para controlar estos procesos, las enfermedades periodontales siguen siendo el principal problema de salud pública en la población general, con importantes implicaciones económicas.

El desbridamiento mecánico se inicia cuando se observan lesiones (presencia de bolsas periodontales, pérdida de inserción, evidencia radiográfica de pérdida ósea, sangrado) (Baehni y Guggenheim, 1996). La alternativa sería incidir en que la prevención y el tratamiento deben estar dirigidos hacia el control de los agentes etiológicos, como *Pfphy. gingivalis* y *Prev. Intermedia*, que son las principales especies de bacterias periodontales en la mayoría de las formas de periodontitis progresivas.

Hoy en día están siendo investigados nuevos métodos, como los probióticos, para eliminar miembros patógenos de la microbiota. La bacterioterapia es una forma alternativa y prometedora de prevenir las infecciones mediante el uso de bacterias inocuas para desplazar los microorganismos patógenos (Koi-Klais et al., 2005).

## METODOLOGÍA

Se trata de un estudio randomizado, a doble ciego, en el que participaron 40 voluntarios con periodontitis, que no recibían ningún tipo de terapia periodontal, salvo medidas de higiene bucal. Los participantes fueron distribuidos aleatoriamente en dos grupos:

1. El Grupo Probiótico estaba formado por 20 pacientes con una edad de  $48,50 \pm 8,85$  años, al que se le administró **SPABUCAL** con *Lactobacillus paracasei* ADP-1 ( $1 \times 10^9$  UFC /día).
2. El Grupo Control estaba formado por 20 pacientes con una edad de  $47,00 \pm 10,75$  años, al que se le administró Placebo.

El estudio se mantuvo durante 8 semanas y para determinar la eficacia del del mismo, se valoró:

- El recuento total de patógenos periodontales de la flora de la cavidad bucal (*Porphyromonas gingivalis* y *Prevotella intermedia*). Para ello, se recogieron muestras en dos puntos de la bolsa gingival del lugar de la lesión, se hizo un cultivo y se recontaron, por su morfología, bajo microscopio de campo oscuro.
- La profundidad del surco gingival (PPD), como indicio clínico en la progresión de la enfermedad periodontal. Esta medición se realizó por sondas percutáneas, considerándose para la PPD la distancia existente entre la base del surco hasta la parte superior del margen gingival libre (Hefti 1997).

Ambos ítems se midieron al inicio, a las 4 semanas y a las 8 semanas de iniciar la administración del probiótico.

## RESULTADOS

### INHIBICIÓN DEL CRECIMIENTO DE PATÓGENOS PERIODONTALES

**TABLA 1.**  
Distribución del recuento total de microorganismos orales (log UFC).

GRUPO	PLACEBO (N=20) log UFC Media + SD	PROBIÓTICO (N=20) log UFC Media + SD
Inicio	5,73 ± 0,74	5,94 ± 0,70
4 Semanas	5,80 ± 0,92	5,32 ± 0,97
8 Semanas	5,77 ± 0,89	5,22 ± 0,82

El **recuento total de microorganismos orales disminuyó** significativamente en las visitas control que se hicieron a las 4 y a las 8 semanas en el grupo que estaba tomando **SPABUCAL**, mientras que en el Grupo Placebo (TABLA 1) no hubo diferencias significativas.

**TABLA 2.**  
Reducción de patógenos periodontales de placa subgingival.

TIEMPO	PLACEBO (N=20) N (%)		CON PROBIÓTICO (N=20) N (%)	
	Patógenos	No patógenos	Patógenos	No patógenos
Inicio	10 (50%)	10 (50%)	12 (60%)	8 (40%)
4 Semanas	9 (45%)	11 (55%)	1 (5%)	19 (95%)
8 Semanas	9 (45%)	11 (55%)	1 (5%)	19 (95%)

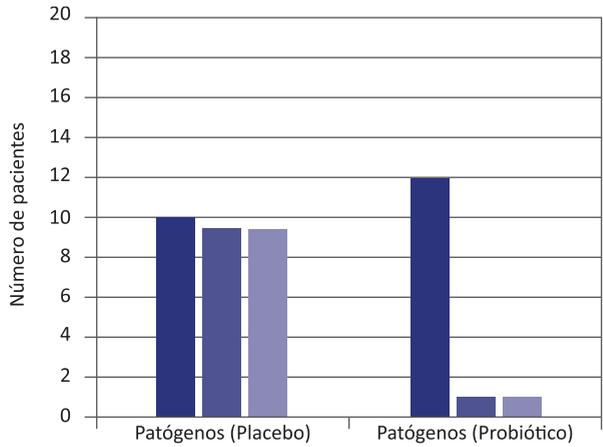
Un análisis posterior (TABLA 2) demostró que un 95% de los pacientes no mostrarán crecimiento patogénico en las muestras de placa subgingival después de 4 semanas de administración de **SPABUCAL** (*Lactobacillus paracasei ADP-1*), y esto se mantuvo hasta el final del estudio.

Estos resultados muestran que (*Lactobacillus paracasei ADP-1*) tiene una **actividad antimicrobiana significativa en patógenos periodontales**.

Como consecuencia de esto, también se observó una disminución en la **halitosis** después del abordaje.

**FIGURA 1.**  
Reducción de patógenos periodontales de la placa subgingival, tras 8 semanas de tratamiento.

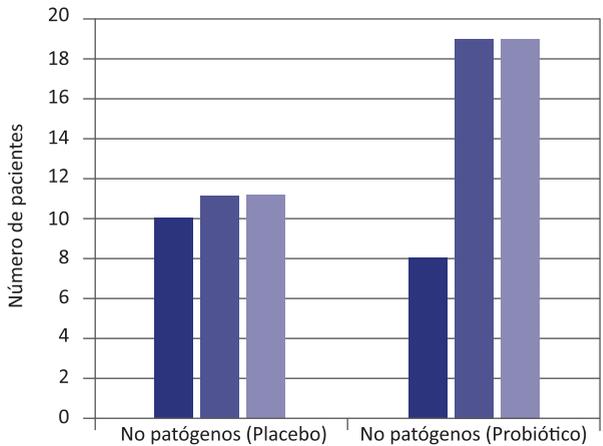
— Inicio  
— 4 Semanas  
— 8 Semanas



Tal y como se muestra en la FIGURA 1, a las 4 semanas, el **recuento total de patógenos periodontales** había disminuido en el grupo al que se administraba **SPABUCAL**, manteniéndose este dato a las 8 semanas. Este descenso no se produjo en el Grupo Placebo.

**FIGURA 2.**  
Ausencia de patógenos periodontales de la placa subgingival, tras 8 semanas de tratamiento.

— Inicio  
— 4 Semanas  
— 8 Semanas



A las 4 semanas de comenzar la toma de **SPABUCAL**, **no se produjo incremento de patógenos periodontales**, manteniéndose esta situación durante las 8 semanas que duró el estudio.

**MEJORA DE LA PROFUNDIDAD DEL SURCO GINGIVAL (PPD)**

Una profundidad del surco gingival de la bolsa periodontal menor de 5 mm se considera como una significación clínica en la mejora de la enfermedad periodontal (Wennstrom y Lindhe 2002; Rupf et al., 2005; Heden y Wennstrom 2006).

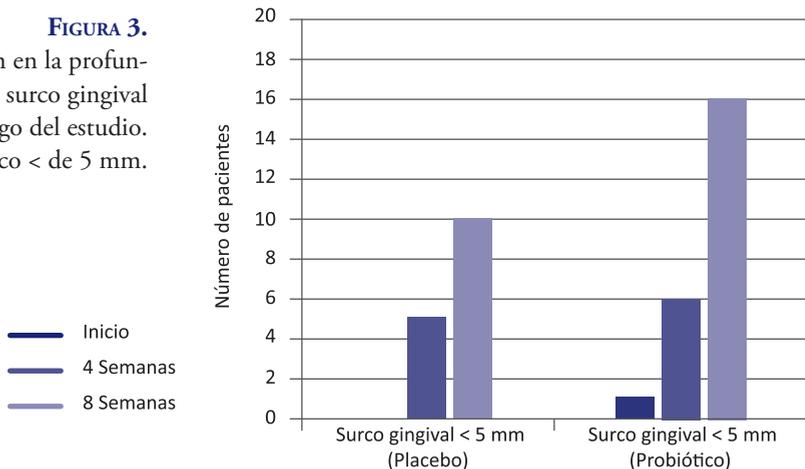
**TABLA 3.**  
Mejora en la PPD (surco gingival de la bolsa periodontal).

TIEMPO	PLACEBO (N=20) N (%)		CON PROBIÓTICO (N=20) N (%)	
	< 5 mm	> 5 mm	< 5 mm	> 5 mm
Inicio	0 (0%)	20 (100%)	1 (5%)	19 (95%)
4 Semanas	5 (25%)	15 (75%)	6 (30%)	14 (70%)
8 Semanas	10 (50%)	10 (50%)	16 (80%)	4 (20%)

Después de tomar comprimidos de **SPABUCAL** (*Lactobacillus paracasei ADP-1*) durante 8 semanas, la profundidad del surco gingival de la bolsa periodontal mejoró significativamente, en comparación con el Grupo Placebo.

Al inicio del estudio, solo el 5% de los sujetos del grupo que tomaban Probiótico presentaba un surco gingival menor de 5 mm. Tras 8 semanas, el 80% de los individuos presentaban un surco gingival menor de 5 mm (TABLA 3).

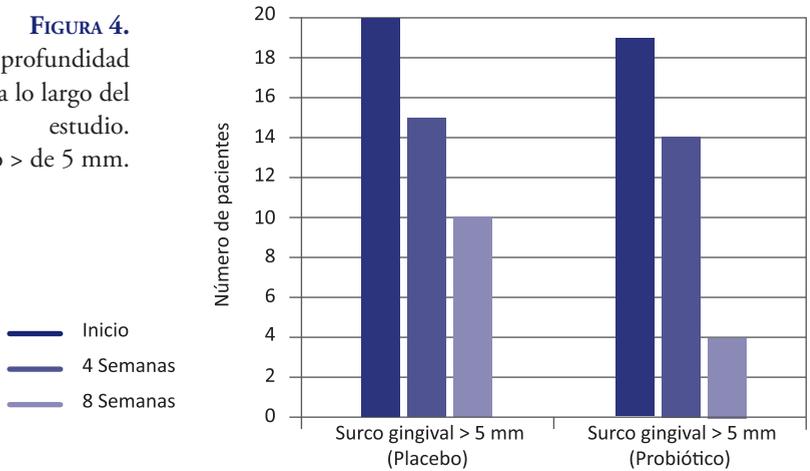
**FIGURA 3.**  
Evolución en la profundidad del surco gingival a lo largo del estudio. Surco < de 5 mm.



Tal como se refleja en la FIGURA 3, la toma de **SPABUCAL** produjo una **mejora significativa en la profundidad del surco gingival**.

Al iniciar el estudio, solo un 5% de los pacientes tenía un surco inferior a 5 mm, mientras que a las 4 semanas eran un 30% y a las 8, el 80%. No ocurrió lo mismo en el Grupo Placebo.

**FIGURA 4.**  
Evolución en la profundidad del surco gingival a lo largo del estudio.  
Surco > de 5 mm.



Al concluir el estudio, la **mejora en la profundidad del surco gingival** es significativamente superior en el grupo tratado con **SPABUCAL**.

Al iniciar el estudio, el 95% de los presentes presentaba un surco superior a 5 mm, y tras la toma de **SPABUCAL**, solo un 20% de los individuos se hallaba en esta situación.

## DISCUSIÓN

El presente estudio demostró que la administración oral de *Lactobacillus paracasei* ADP-1 durante 4 semanas, puede **inhibir con éxito el crecimiento de patógenos subgingivales** sin efectos secundarios. Además, la profundidad del surco gingival de la bolsa periodontal, como medida clínica de la progresión de la enfermedad periodontal, mejoró significativamente, en comparación con el Grupo Placebo después de 8 semanas de tratamiento no invasivo.

Los *Lactobacillus* se utilizan para mejorar los síntomas que producen las afecciones bucales, pero son también conocidos por desempeñar un papel en el proceso evolutivo de la

caries dental (Hatakka et al., 2001; Lshikawa et al. 2003; Matsuoka et al. 2004; Montalto et al. 2004).

En este caso, y después de 8 semanas de administración de **SPABUCAL**, el valor de pH de la cavidad oral sigue siendo el mismo, no se registró cariogénica.

Así, se concluye que la administración oral de **SPABUCAL**, con *Lactobacillus paracasei* ADP-1, proporciona una forma segura, no invasiva y eficaz de mejorar las afecciones periodontales, consiguiendo, secundariamente disminuir la **halitosis** asociada a las mismas.

No se reportaron efectos adversos severos, como fiebre, dolor abdominal o diarrea durante el período de estudio.

## 2 Efecto probiótico de *Lactobacillus paracasei* ADP-1 sobre la cariogénesis

Estudio con *Lactobacillus paracasei*, contenido en **SPABUCAL**

Dr. L-Ch. Chuang et al.

### RESUMEN

**OBJETIVO.** Evaluar la eficacia del probiótico *Lactobacillus paracasei* ADP-1, contenido en **SPABUCAL**, para reducir los recuentos microbianos salivares asociados a la caries en adultos sanos.

**PACIENTES Y MÉTODO.** Se trata de un estudio randomizado, a doble ciego en el que participaron 80 voluntarios que se dividieron en dos grupos. Al Grupo Probiótico se le administró **SPABUCAL** y al Grupo Control se le administró Placebo.

El estudio se realizó en dos periodos. Durante las dos primeras semanas se les administraron los comprimidos y las dos semanas siguientes se consideraron como fase post-toma.

Para determinar la eficacia del probiótico se midieron los recuentos bacterianos de *Streptococcus mutans* salival al inicio, a la semana 2 y a la semana 4.

**RESULTADOS.** En el Grupo Probiótico se detectó una reducción significativa en el recuento de *Streptococcus mutans* salival entre la semana 2 y la 4. El efecto reductor fue más pronunciado en el periodo post-toma.

**CONCLUSIÓN.** La administración oral de **SPABUCAL** no aumenta el riesgo de caries puesto que se ha demostrado que, tras dos semanas de tratamiento, produce un eficaz efecto inhibitorio del crecimiento de *Streptococcus mutans* salival.

**PALABRAS CLAVE.** **SPABUCAL**, probióticos *Lactobacillus paracasei* ADP-1, cariogénesis

### ABSTRACT

**OBJECTIVE.** To evaluate the efficacy of the probiotic *Lactobacillus paracasei* ADP-1, contained in **SPABUCAL**, to reduce salivary microbial counts associated with caries in healthy adults.

**PATIENTS AND METHOD.** This is a randomized, double-blind study involving 80 volunteers who divided into two groups. The Probiotic Group was given **SPABUCAL** and the Control Group was given Placebo.

The study was conducted in two periods. During the first two weeks the tablets were administered and the following two weeks were considered as a post-intake phase.

To determine the efficacy of the probiotic, the bacterial counts of *Streptococcus mutans* salival were measured at the beginning, at week 2 and at week 4.

**RESULTS.** In the Probiotic Group, a significant reduction in the *Streptococcus mutans* salival count was detected between week 2 and 4. The reducing effect was more pronounced in the post-intake period.

**CONCLUSION.** The oral administration of **SPABUCAL** does not increase the risk of caries since it has been shown that, after two weeks of treatment, it produces an effective inhibitory effect of the growth of salivary *Streptococcus mutant*.

**KEYWORDS.** **SPABUCAL**, probiotics *Lactobacillus paracasei* ADP-1, cariogenesis.

## INTRODUCCIÓN

El objetivo de este estudio fue evaluar la eficacia del probiótico *Lactobacillus paracasei ADP-1*, ingrediente de **SPABUCAL** para reducir los recuentos microbianos salivales asociados a la caries en adultos sanos.

Se sabe que *Streptococcus mutans* desempeña un papel importante en el inicio de las lesiones de caries. A su vez, se ha demostrado que el *Lactobacillus paracasei-ADP1*, aislado de humanos sanos, presenta una actividad antibacteriana y anticárida contra patógenos orales, tales como *Streptococcus mutans*, *Streptococcus salivarius*, *Streptococcus sanguis*, *Staphylococcus aureus*, *Actinomyces viscosus*, *Porphyromonas gingivalis*, *Candida albicans*, *Candida tropicalis* y *Candida grabata in vitro*.

## METODOLOGÍA

Se trata de un estudio randomizado, a doble ciego, en el que participaron 80 voluntarios, los cuales se dividieron en dos grupos:

1. Grupo Probiótico formado por 42 voluntarios (21 mujeres y 21 varones), con edad promedio de  $21,0 \pm 1,2$  años, al que se le administró **SPABUCAL** en comprimidos que contenían *Lactobacillus paracasei ADP1*.
2. Grupo Control formado por 38 voluntarios (21 mujeres y 17 varones), con edad promedio  $21,1 \pm 2,1$  años, al que se le administraron los mismos comprimidos, pero sin *Lactobacillus paracasei ADP-1*.

El estudio se realizó en dos periodos: el primero duró 2 semanas, tiempo en el que se administró a ambos grupos los comprimidos, mientras que el segundo periodo, que duró otras dos semanas, se corresponde con una fase de post-toma.

Para valorar la eficacia del probiótico, se midieron los recuentos bacterianos de *Streptococcus mutans* salivales.

Los recuentos se realizaron tres veces, al inicio (T1), a la semana 2 (T2) y a la semana 4 (T3), alrededor de mediodía. Se advirtió a los sujetos que se abstuvieran de comer y beber desde 2 horas antes del mismo.

Los datos obtenidos se analizaron mediante la prueba exacta de Fisher.

**TABLA 1.**  
Promedio de los recuentos de *Streptococcus mutans*.

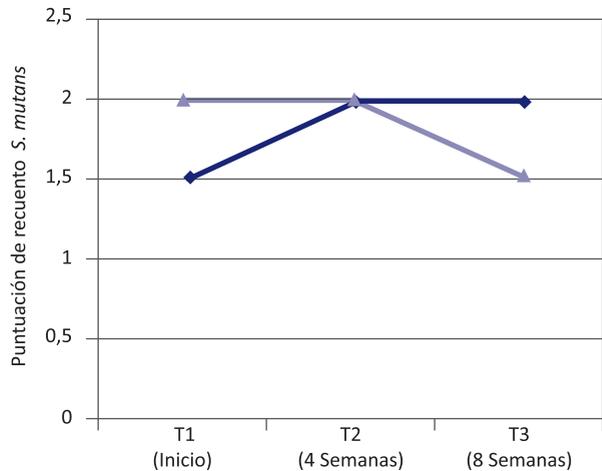
TIEMPO	PROMEDIO GRUPO PLACEBO	PROMEDIO GRUPO PROBIÓTICO
T1 (Inicio)	1,5 (0-3)	2 (0-3)
T2 (4 Semanas)	2 (0-3)	2 (0-3)
T3 (8 Semanas)	2 (0-3)	1 (0-3)

Puntuación de los recuentos de *Streptococcus mutans*: puntuación = 0 para densidad menor o igual a  $10^4$  UFC/ml; puntuación = 1 para densidad entre  $10^4$  y  $10^5$  UFC/ml; puntuación = 2, para densidad entre  $10^5$  y  $10^6$  UFC/ml; y puntuación = 3 para densidad superior a  $10^6$  UFC/ml.

T1: línea de base (semana 0); T2: finalización de la administración de los comprimidos (semana 2); y T3: 2 semanas después de la administración de los comprimidos (semana 4).

**FIGURA 1.**  
Promedio de los recuentos de *Streptococcus mutans* al inicio (T1) tras 2 semanas (T2) y tras 4 semanas (T3).

- ◆ Promedio recuento *S. mutans* (Grupo Placebo)
- ▲ Promedio recuento *S. mutans* (Grupo Probiótico)



Dentro del Grupo *Lactobacillus paracasei ADP-1*, se observó un interesante efecto probiótico. Entre T2 y T3 ( $p = 0,016$  Prueba exacta de Fisher) se detectó una reducción significativa del recuento en el *Streptococcus mutans* salival.

Parece probable que una vez que este probiótico se asienta colonizando la cavidad oral, puede ejercer un efecto beneficioso. Por lo tanto, haría falta un período de 2 semanas de administración oral para que *Lactobacillus paracasei ADP-1* sea eficaz en la acción probiótica.

El efecto reductor de *Streptococcus mutans* de los probióticos fue más pronunciado en el período post-toma (T2-T3) que en el período de intervención (T1-T2).

## DISCUSIÓN

Los resultados de este estudio indican que hace falta al menos un período de 2 semanas para que *Lactobacillus paracasei ADP-1*, contenido en **SPABUCAL**, sea eficaz en la acción probiótica vía administración oral. La intervención probiótica mejoró su **efecto inhibitorio** contra *Streptococcus mutans* después del

período de intervención entre T2 y T3, es decir, entre la semana 2 y semana 4.

En este estudio, se ha comprobado que *Lactobacillus paracasei ADP-1* no presenta una acción cariogénica. Además, la elevación de los niveles en el recuento de *Lactobacillus* puede considerarse resultado de su buena colonización en la cavidad oral, pero sin implicar un aumento en el riesgo de caries.



ESTUDIOS CON

# *Spagyn*

Complemento a base de  
Lactobacillus rhamnosus RF-1 y  
Lactobacillus acidophilus RF-2



# 1 — Estudios *in vitro*: Caracterización de *Lactobacillus rhamnosus RF-1* y *Lactobacillus acidophilus RF-2*

## Estudio con SPAGYN

### RESUMEN

**OBJETIVO.** SPAGYN es un complemento alimenticio a base de *Lactobacillus rhamnosus RF-1* y *Lactobacillus acidophilus RF-2*.

El objetivo de este ensayo es estudiar *in vitro* las características de los *Lactobacillus* contenidos en SPAGYN, como posibles precursores de una óptima salud vaginal.

**METODOLOGÍA.** En un cultivo en medio líquido de *Lactobacillus rhamnosus RF-1* y *Lactobacillus acidophilus RF-2* se valoró la evolución del pH, la capacidad de producción de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> y la de adhesión a las células epiteliales vaginales.

**RESULTADOS.** En el cultivo de estos dos probióticos, el pH en medio líquido disminuía con el tiempo de incubación. Se observó que los probióticos estudiados tienen la capacidad de producir H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, sustancia que posee actividad antimicrobiana e inhibidora de patógenos. Los *Lactobacillus* presentes en SPAGYN mostraron capacidad de adhesión a las células epiteliales vaginales.

**CONCLUSIÓN.** Los probióticos incluidos en Spagyn tienen capacidad de regular el pH, producir H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> y colonizar las células epiteliales vaginales. Todo ello les confiere actividad antimicrobiana e inhibidora de patógenos a nivel vaginal.

**PALABRAS CLAVE.** SPAGYN, *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus acidophilus*, actividad antimicrobiana a nivel vaginal.

### ABSTRACT

**OBJECTIVE.** SPAGYN is a dietary supplement based on *Lactobacillus rhamnosus RF-1* and *Lactobacillus acidophilus RF-2*.

The objective of this trial is to study *in vitro* the characteristics of *Lactobacillus* contained in SPAGYN, as possible precursors of optimal vaginal health.

**METHODOLOGY.** In a culture in liquid medium of *Lactobacillus rhamnosus RF-1* and *Lactobacillus acidophilus RF-2*, the evolution of pH, the production capacity of H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> and the adhesion to vaginal epithelial cells were evaluated.

**RESULTS.** In the culture of these two probiotics, the pH in liquid medium decreased with the incubation time. It was observed that the probiotics studied have the capacity to produce H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, a substance that possesses antimicrobial activity and inhibits pathogens. The *Lactobacillus* present in SPAGYN showed adhesion capacity to the vaginal epithelial cells.

**CONCLUSION.** The probiotics included in Spagyn have the ability to regulate pH, produce H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> and colonize vaginal epithelial cells. All this confers them antimicrobial activity and inhibitor of pathogens at the vaginal level.

**KEYWORDS.** SPAGYN, *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus acidophilus*, antimicrobial activity at vaginal level.

## INTRODUCCIÓN

Para mantener una correcta salud vaginal, es importante preservar su estado natural.

La vagina presenta una capa protectora que es de naturaleza ácida, lo que ayuda a prevenir las infecciones. Esta capa se mantiene, entre otros motivos, por la acción de las llamadas bacterias beneficiosas, como los *Lactobacillus*, los cuales descomponen el glucógeno contenido en la secreción vaginal, generando ácido láctico y consiguiendo, de este modo, un medio ácido.

Esta circunstancia favorece el crecimiento de *Lactobacillus* que inhiben el desarrollo de bacterias patógenas previniendo así los procesos infecciosos.

Los *Lactobacillus* son importantes para mantener una correcta salud vaginal, ya que:

1. Producen ácido láctico, que permite:
  - Disminuir el pH vaginal.
  - Inhibir el crecimiento de patógenos bacterianos y virales.
  - Aumentar la integridad de las células epiteliales vaginales.
2. Producen otras sustancias antagonistas como:
  - Bacteriocinas y sustancias similares que inhiben el crecimiento de bacterias patógenas.
  - $H_2O_2$ , que posee actividad antimicrobiana e inhibidora de patógenos.
3. Compiten con los patógenos por los nutrientes.
4. Modulan el sistema inmune.

## METODOLOGÍA

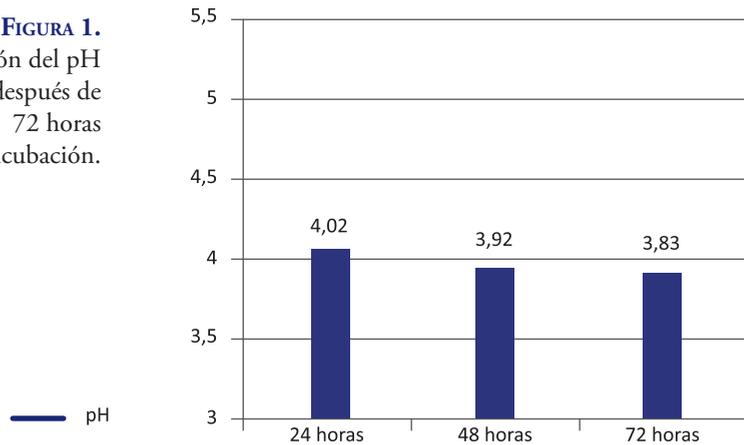
Para este estudio, se preparó un cultivo en medio líquido con *Lactobacillus rhamnosus* RF-1 y *Lactobacillus acidophilus* RF-2, contenidos en SPAGYN.

## RESULTADOS

Se comprobó que el pH en medio líquido disminuía con el tiempo de incubación a 4,02 después de 24 horas, y a 3,83, después de 72 horas.

## REGULACIÓN DEL pH

**FIGURA 1.**  
Variación del pH  
después de  
72 horas  
de incubación.



## PRODUCCIÓN DE H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

Una de las funciones más importantes de los *Lactobacillus* vaginales es la capacidad para producir H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, ya que posee actividad antimicrobiana e inhibidora de patógenos.

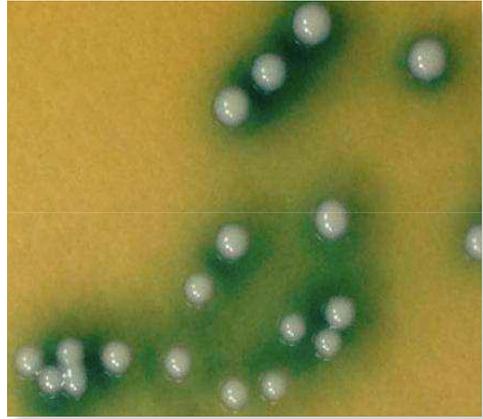
Como muestran las imágenes que aparecen a continuación, los probióticos *Lactobacillus rhamnosus* RF-1 y *Lactobacillus acidophilus* RF-2, incluidos en **SPAGYN**, presenta dicha capacidad.

**IMAGEN 1.**  
Cultivo sin  
*Lactobacillus rhamnosus* RF-1  
y *Lactobacillus acidophilus* RF-2.

H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (-)



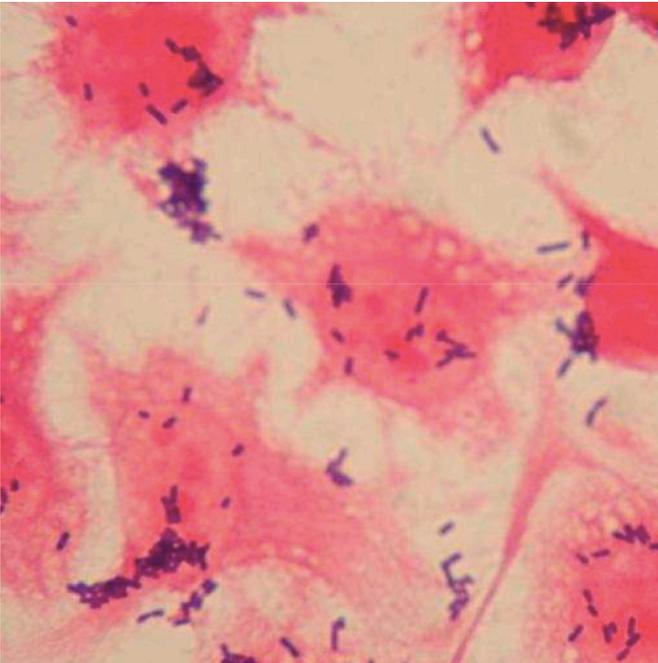
**IMAGEN 2.**  
Cultivo con  
*Lactobacillus rhamnosus* RF-1  
y *Lactobacillus acidophilus* RF-2.



$H_2O_2$  (+)

### ENSAYO DE ADHESIÓN

Los resultados mostraron que los probióticos *Lactobacillus rhamnosus* RF-1 y *Lactobacillus acidophilus* RF-2 pueden colonizar las células epiteliales vaginales, permitiendo, con su capacidad de adhesión, competir por el espacio de crecimiento y prevenir la colonización de patógenos.



**IMAGEN 3.**  
Tinción Gram de células  
epiteliales vaginales  
colonizadas por  
*Lactobacillus rhamnosus* RF-1  
y *Lactobacillus acidophilus* RF-2.

## DISCUSIÓN

---

Los resultados obtenidos en el presente estudio ponen de manifiesto que los probióticos *Lactobacillus rhamnosus* RF-1 y *Lactobacillus acidophilus* RF-2, incluidos en **SPAGYN**, poseen la capacidad de **regular el pH**, así como de **producir H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>**, que posee **actividad antimicrobiana e inhibidora de patógenos a nivel vaginal**. Asimismo, se observa que ambas cepas tienen la capacidad de **colonizar las células epiteliales vaginales**, permitiendo, con su adhesión, competir por el espacio de crecimiento y **prevenir la colonización de patógenos**.

## 2—Estudios *in vivo* (Test en animales): Acción antimicrobiana de *Lactobacillus rhamnosus* RF-1 y *Lactobacillus acidophilus* RF-2

### Estudio con SPAGYN

#### RESUMEN

**OBJETIVO.** SPAGYN es un complemento alimenticio a base de *Lactobacillus rhamnosus* RF-1 y *Lactobacillus acidophilus* RF-2. EL objeto de este estudio es valorar *in vivo* la acción microbiana de estos *Lactobacillus* a nivel vaginal.

**METODOLOGÍA.** El estudio se realizó en ratones a los que se les sincronizó el ciclo reproductivo y se les administró a nivel vaginal *Lactobacillus rhamnosus* RF-1 y *Lactobacillus acidophilus* RF-2.

Al inicio y a los siete días de tratamiento, se valoró el número de patógenos y el de *Lactobacillus* en la vagina de los ratones.

**RESULTADOS.** Tras siete días de tratamiento, se produjo una reducción del 70% de UFC de *Staphylococcus aureus* y un incremento del 40% de UFC de *Lactobacillus* en la vagina de los ratones en estudio.

**CONCLUSIÓN.** Los probióticos incluidos en SPAGYN tienen acción microbiana a nivel local (vagina) puesto que por un lado reducen los *Staphylococcus* y, por otro, incrementan los *Lactobacillus*.

**PALABRAS CLAVE.** SPAGYN, *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus acidophilus*, actividad microbiana y antimicrobiana a nivel vaginal.

#### ABSTRACT

**OBJECTIVE.** SPAGYN is a dietary supplement based on *Lactobacillus rhamnosus* RF-1 and *Lactobacillus acidophilus* RF-2. The purpose of this study is to evaluate *in vivo* the microbial action of these *Lactobacillus* at the vaginal level.

**METHODOLOGY.** The study was conducted in mice that synchronized the reproductive cycle and were administered vaginally *Lactobacillus rhamnosus* RF-1 and *Lactobacillus acidophilus* RF-2.

At the beginning and after seven days of treatment, the number of pathogens and that of *Lactobacillus* were evaluated in the vagina of the mice.

**RESULTS** After seven days of treatment, there was a 70% reduction in CFU of *Staphylococcus aureus* and a 40% increase in CFU of *Lactobacillus* in the vagina of the mice under study.

**CONCLUSION.** The probiotics included in SPAGYN have local microbial action (vagina) since on the one hand they reduce the *Staphylococcus* and, on the other, they increase the *Lactobacillus*.

**KEYWORDS.** SPAGYN, *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus acidophilus*, microbial and antimicrobial activity at vaginal level.

## INTRODUCCIÓN

**SPAGYN** es un complemento alimenticio a base de *Lactobacillus rhamnosus RF-1* y *Lactobacillus acidophilus RF-2*, dos probióticos cuya acción microbiana ha sido analizada en el presente estudio.

## METODOLOGÍA

Este estudio se realizó en ratones, a los que se les sincronizó el ciclo reproductivo con valerato de estradiol y se les administró  $1 \times 10^9$  UFC de *Lactobacillus rhamnosus RF-1* y *Lactobacillus acidophilus RF-2* a nivel vaginal.

## RESULTADOS

### REDUCCIÓN DE PATÓGENOS

**FIGURA 1.**  
Reducción del 70%  
de UFC de  
*Staphylococcus aureus*  
a los 7 días de toma  
de probióticos.



Los resultados obtenidos mostraron que, después de 7 días, *Lactobacillus rhamnosus RF-1* y *Lactobacillus acidophilus RF-2* podían reducir el 70% de *Staphylococcus aureus* en la vagina de los ratones en estudio.

INCREMENTO DE LACTOBACILLUS

**FIGURA 2.**  
Incremento del 40% de UFC de *Lactobacillus* a los 7 días de toma de *Lactobacillus rhamnosus RF-1* y *Lactobacillus acidophilus RF-2*.



Los resultados obtenidos mostraron que, después de 7 días, *Lactobacillus rhamnosus RF-1* y *Lactobacillus acidophilus RF-2* podían incrementar un 40% los *Lactobacillus* en la vagina de los ratones en estudio.

DISCUSIÓN

Los resultados obtenidos en el presente estudio muestran la capacidad de *Lactobacillus rhamnosus RF-1* y *Lactobacillus acidophilus RF-2*, incluidos en **SPAGYN**, de, por un lado, reducir los *Staphylococcus*, y por otro, incrementar los *Lactobacillus*, poniendo de manifiesto, su **acción microbiana a nivel vaginal**.

### 3 — Eficacia en infecciones vaginales

## Estudio con SPAGYN

### RESUMEN

**OBJETIVO.** SPAGYN es un complemento alimenticio a base de *Lactobacillus rhamnosus* RF-1 y *Lactobacillus acidophilus* RF-2.

El objeto de este estudio es valorar la eficacia de SPAGYN cápsulas en molestias genitales femeninas.

**PACIENTES Y MÉTODO.** Se trata de un estudio clínico prospectivo, aleatorizado y a doble ciego sobre 16 mujeres con molestias en zona vaginal y tracto urinario.

El tratamiento duró 7 días y se administraron 2 cápsulas al día. Al inicio, a los tres y a los siete días de tratamiento, se valoró la frecuencia e intensidad de los síntomas (dolor, picor, olor, secreciones y molestias urinarias).

**RESULTADOS.** A los tres días de tratamiento, se produjo una reducción tanto en la frecuencia como en la intensidad de los síntomas, valorados con respecto al momento inicial. A los siete días, los síntomas prácticamente habían desaparecido.

**CONCLUSIÓN.** SPAGYN cápsulas puede mejorar cinco grandes problemas de las infecciones vaginales (dolor, picor, olor, secreciones y molestias urinarias) y reducir la tasa de recurrencia.

**PALABRAS CLAVE.** SPAGYN, *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus acidophilus*, infecciones vaginales.

### ABSTRACT

**OBJECTIVE.** SPAGYN is a dietary supplement based on *Lactobacillus rhamnosus* RF-1 and *Lactobacillus acidophilus* RF-2.

The purpose of this study is to assess the effectiveness of SPAGYN capsules in female genital discomfort.

**PATIENTS AND METHOD.** This is a prospective, randomized, double-blind clinical study of 16 women with discomfort in the vaginal area and urinary tract.

The treatment lasted 7 days and 2 capsules were administered daily. At the beginning, after three and seven days of treatment, the frequency and intensity of the symptoms (pain, itching, odor, secretions and urinary discomfort) were assessed.

**RESULTS.** After three days of treatment, there was a reduction in both the frequency and the intensity of the symptoms, assessed with respect to the initial moment. By seven days, the symptoms had virtually disappeared.

**CONCLUSION.** SPAGYN capsules can improve five major problems of vaginal infections (pain, itching, odor, secretions and urinary discomfort) and reduce the rate of recurrence.

**KEYWORDS.** SPAGYN, *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus acidophilus*, vaginal infections.

## INTRODUCCIÓN

Spagyn es un complemento alimenticio a base de *Lactobacillus rhamnosus RF-1* y *Lactobacillus acidophilus RF-2*, dos probióticos cuya acción microbiana ha sido analizada en el presente estudio.

El objetivo del presente estudio fue valorar la eficacia de **SPAGYN** cápsulas en molestias genitales femeninas.

## METODOLOGÍA

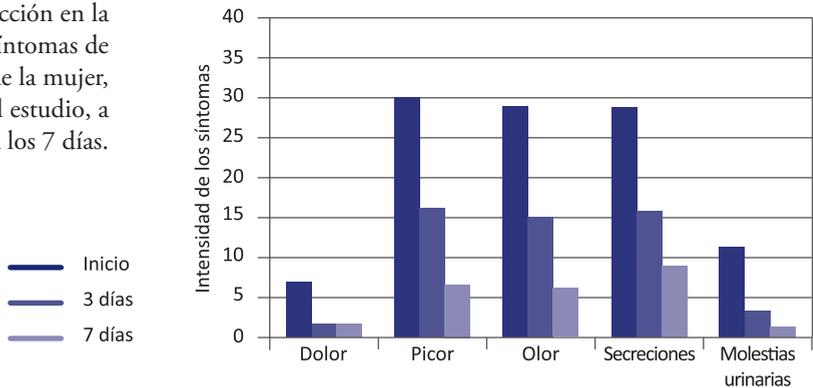
Se trata de un estudio clínico prospectivo, aleatorizado y a doble ciego, en el que se incluyeron 16 mujeres con diferentes tipos de molestias en la zona vaginal y tracto urinario. El tratamiento duró 7 días.

Tras la toma de 2 cápsulas de **SPAGYN** al día, se valoró la frecuencia e intensidad de los síntomas a los 3 y a los 7 días.

## RESULTADOS

### REDUCCIÓN DE LA INTENSIDAD DE LOS SÍNTOMAS

**FIGURA 1.** Reducción en la intensidad de los síntomas de las molestias de la mujer, medidas al inicio del estudio, a los 3 y a los 7 días.



Tal como se muestra en la FIGURA 1, se produjo una mejora importante en la intensidad de los síntomas a los 3 días de comenzar la administración de *Lactobacillus rhamnosus RF-1* y *Lactobacillus acidophilus RF-2*, cepas que componen **SPAGYN** cápsulas, y prácticamente habían desaparecido a los 7 días de haber iniciado el mismo.

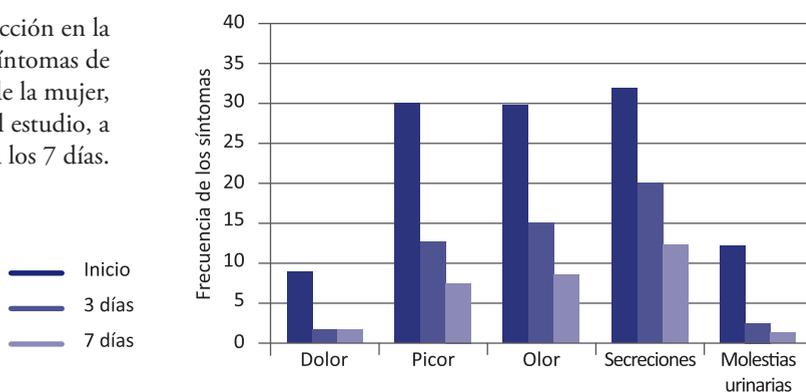
En cuanto al dolor en la zona vaginal, se constató una mejora desde el tercer día y en un porcentaje muy elevado.

En el picor, el olor y la secreción vaginal, los resultados revelaron que la intensidad al tercer día se había reducido en un 50% en el grupo estudiado, y que, al terminar la semana, dicho descenso alcanzaba casi el 80%.

En referencia a las molestias urinarias, los resultados muestran que, al tercer día, la intensidad de los síntomas se había descendido en un 75% en el grupo estudiado, y que, al terminar la semana, la reducción superaba el 90%.

## REDUCCIÓN DE LA FRECUENCIA DE LOS SÍNTOMAS

**FIGURA 2.** Reducción en la frecuencia de los síntomas de las molestias de la mujer, medidas al inicio del estudio, a los 3 días y a los 7 días.



En cuanto a la frecuencia de los síntomas, los resultados fueron muy similares a los de la intensidad (FIGURA 2).

En cuanto al dolor en la zona vaginal, se observó que desde el tercer día una reducción importante en la frecuencia de este síntoma.

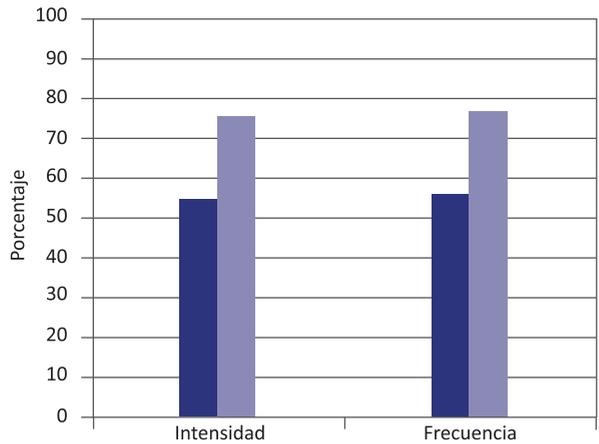
En el picor, el olor y la secreción vaginal, los resultados mostraron que, al tercer día, estos síntomas se habían reducido en un 55% aproximadamente en su frecuencia en el grupo estudiado y que, al terminar la semana, la reducción de la misma llegaba casi al 85%.

En referencia a las molestias urinarias, los resultados revelaron que, al tercer día, estas se habían reducido en más de un 75% en el grupo estudiado y que, al terminar la semana, el descenso de la frecuencia de los síntomas superaba el 85%.

## PORCENTAJE DE MEJORA GLOBAL

**FIGURA 3.** Porcentaje de mejora en la intensidad y en la frecuencia de las molestias de la mujer a las que hace referencia este estudio, a los 3 días y a los 7 días de la toma de **SPAGYN** cápsulas.

— 3 días  
— 7 días



Según la evaluación global (FIGURA 3), el promedio de mejora al tercer día es del 55%, y al séptimo día, del 76%.

## DISCUSIÓN

El empleo de las cepas *Lactobacillus rhamnosus RF-1* y *Lactobacillus acidophilus RF-2*, contenidas en **SPAGYN**, demostró una mejora de los signos y síntomas habitualmente asociados a infecciones vaginales. Ello induce a considerar el uso de dichas cepas en la regulación del microambiente vaginal, con el fin de mitigar la clínica asociada a la intrusión de microorganismos patógenos vía genital.

Los resultados muestran que **SPAGYN** cápsulas puede **mejorar cinco grandes problemas de las infecciones vaginales y reducir la tasa de recurrencia.**

## 4—Valoración del efecto de SPAGYN (*Lactobacillus rhamnosus* RF-1 y *Lactobacillus acidophilus* RF-2) para el tratamiento de vulvovaginitis aguda

### Estudio con SPAGYN

Dra. Emma Oliva

#### RESUMEN

**OBJETIVO.** SPAGYN es un complemento alimenticio a base de *Lactobacillus rhamnosus* RF-1 y *Lactobacillus acidophilus* RF-2.

El objeto de este estudio es valorar la eficacia de Spagyn cápsulas sobre procesos inflamatorios vulvovaginales agudos.

**PACIENTES Y MÉTODO.** Se trata de un estudio observacional que incluía a 22 pacientes con sintomatología -prurito, escozor vaginal, leucorrea y dispareunia- de pocos días de evolución.

El tratamiento duró 7 días. Se administró 1 cápsula dos veces al día.

Se valoró la intensidad de los síntomas y los resultados de una citología cervico-vaginal en la Visita Inicial y en la de control. Esta última visita se hizo una o dos semanas después de finalizar el tratamiento.

**RESULTADOS.** Tras haber transcurrido una semana desde el fin del tratamiento, el 92,3% de los casos de inflamación inespecífica remitieron totalmente. Tras dos semanas de tratamiento, el porcentaje de remisión fue del 100%. En el 83,33% de los casos de candidiasis, las citologías de control fueron negativas al finalizar el tratamiento. El 20% de las pacientes que presentaban vaginosis bacteriana, volvieron a la normalidad.

**CONCLUSIÓN.** SPAGYN cápsulas es recomendable en el tratamiento de la vulvo-vaginitis aguda por la rapidez en la remisión de la sintomatología, la facilidad de administración y la comodidad para la paciente.

**PALABRAS CLAVE.** SPAGYN, *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus acidophilus*, vulvovaginitis aguda, candidiasis vaginal, vaginosis bacteriana.

#### ABSTRACT

**OBJECTIVE.** SPAGYN is a dietary supplement based on *Lactobacillus rhamnosus* RF-1 and *Lactobacillus acidophilus* RF-2.

The purpose of this study is to assess the efficacy of SPAGYN capsules on acute vulvo-vaginal inflammatory processes.

**PATIENTS AND METHOD.** This is an observational study that included 22 patients with symptoms-pruritus, vaginal itching, leucorrhoea, and dyspareunia-of a few days of evolution.

The treatment lasted 7 days. 1 capsule was administered twice daily.

The intensity of the symptoms and the results of a cervico-vaginal cytology at the initial visit and in the control visit were evaluated. This last visit was made one or two weeks after the end of the treatment.

**RESULTS.** After one week had elapsed since the end of treatment, 92,3% of cases of nonspecific inflammation completely subsided. After two weeks of treatment, the remission rate was 100%. In 83,33% of cases of candidiasis, control cytologies were negative at the end of treatment. 20% of the patients who had bacterial vaginosis returned to normal.

**CONCLUSION.** SPAGYN capsules is recommended in the treatment of acute vulvo-vaginitis due to the rapid remission of symptoms, ease of administration and comfort for the patient.

**KEYWORDS.** SPAGYN, *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus acidophilus*, acute vulvovaginitis, vaginal candidiasis, bacterial vaginosis.

## INTRODUCCIÓN

**SPAGYN** es un complemento alimenticio a base de *Lactobacillus rhamnosus RF-1* y *Lactobacillus acidophilus RF-2*, dos probióticos cuya acción microbiana ha sido analizada en el presente estudio.

El objetivo de este estudio es valorar la eficacia de **SPAGYN** en procesos inflamatorios vulvovaginales agudos.

## METODOLOGÍA

Se trata de un estudio observacional en el que fueron incluidas 22 pacientes, de entre 18 y 45 años de edad, que acudieron a consulta por presentar sintomatología en forma de prurito - escozor vaginal, leucorrea y dispareunia de pocos días de evolución. Previamente se encontraban asintomáticas. Todas tenían pareja sexual estable y utilizaban regularmente métodos anticonceptivos de barrera.

La citología cérvico-vaginal practicada en la primera visita ofreció los resultados siguientes:

- 13 casos con importante componente inflamatorio inespecífico.
- 6 casos de infección por *Candida albicans*.
- 3 casos de vaginosis bacteriana (GV).

La pauta de tratamiento propuesta en todos los casos fue 1 cápsula de **SPAGYN**, dos veces al día, durante una semana. El tratamiento debía realizarse de manera ininterrumpida.

Las visitas de control se realizaron a la semana o a las dos semanas tras haber finali-

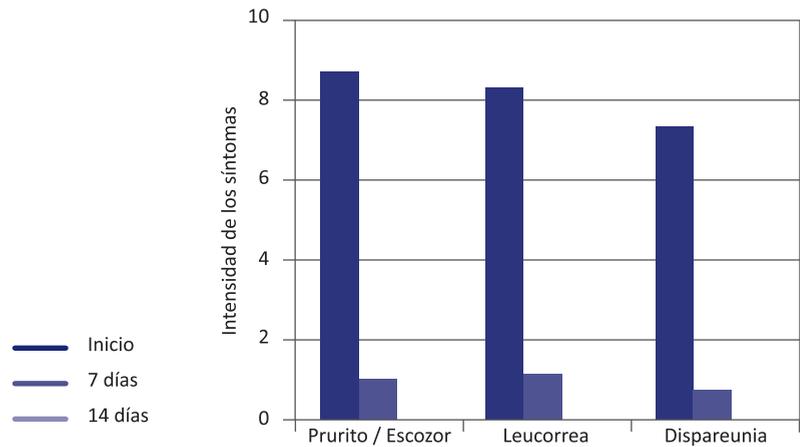
zando el tratamiento. Se valoró la intensidad de los síntomas, en una escala de 0 a 10, siendo 10 la máxima intensidad, y se solicitó una nueva citología de control.

## RESULTADOS

### INFLAMACIÓN INESPECÍFICA

De los 13 casos que presentaban un importante componente inflamatorio inespecífico, 12 pacientes mostraron clínicamente una completa remisión de los síntomas, tras la administración de 1 cápsula, 2 veces al día **SPAGYN**, durante 7 días. La citología de control puso en evidencia la ausencia de fenómeno inflamatorio. El porcentaje de desaparición de este síntoma fue del 92,3%.

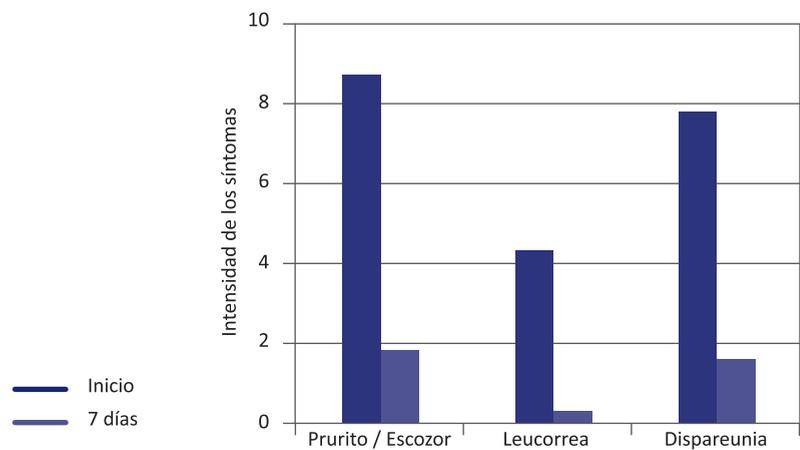
Una paciente refería mejoría, pero con presencia de leucorrea irritante de grado moderado. Esta situación remitió completamente tras la repetición del tratamiento durante una segunda semana. La remisión de la inflamación fue, por tanto, del 100%.



### CANDIDIASIS GENITAL

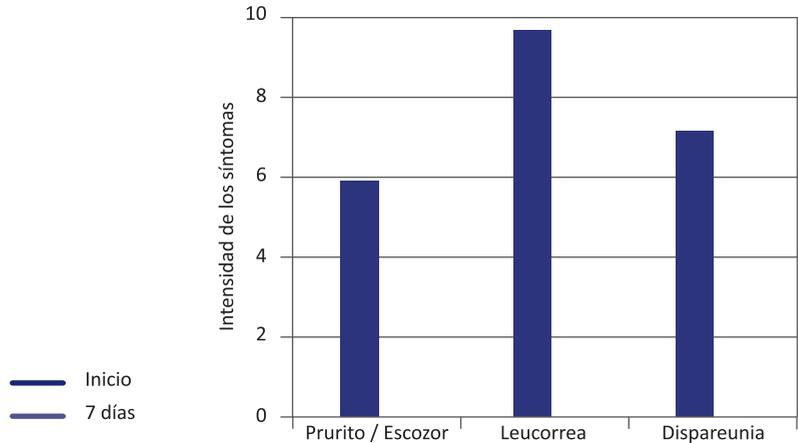
De los 6 casos que presentaban infección por *Candida albicans*, 5 acudieron a la visita de control realizada a la semana, completamente asintomáticas tras 7 días de tratamiento con 1 cápsula de **SPAGYN**, 2 veces al día.

Las citologías de control fueron negativas. El proceso se resolvió favorablemente en el 83,33% de los casos.



### VAGINOSIS BACTERIANA

Las 3 pacientes que presentaban vaginosis bacteriana respondieron satisfactoriamente al tratamiento con **SPAGYN** en la dosis prescrita (1 cápsula, 2 veces al día) mostrando resultados negativos en la prueba de *Papanicolau*, con una evaluación de las células del cuello uterino dentro de los límites de la normalidad en el 100% de los casos.



### DISCUSIÓN

Los resultados obtenidos en cuanto a la remisión de todos los síntomas confirma que la utilización de **SPAGYN** (1 cápsula, 2 veces al día) se muestra como un complemento **muy recomendable en el tratamiento de la vulvovaginitis aguda** en las condiciones mencionadas, por la rapidez en la remisión de la sintomatología.

## 5 Valoración del efecto de SPAGYN (*Lactobacillus rhamnosus RF-1* y *Lactobacillus acidophilus RF-2*) para la prevención de candidiasis vulvovaginal en mujeres bajo tratamiento antibiótico por vía oral

Estudio con **SPAGYN**

Dra. Emma Oliva

### RESUMEN

**OBJETIVO.** **SPAGYN** es un complemento alimenticio a base de *Lactobacillus rhamnosus RF-1* y *Lactobacillus acidophilus RF-2*.

El objeto de este estudio es valorar la eficacia de **SPAGYN** cápsulas en la prevención de candidiasis vaginal secundaria a tratamiento antibiótico.

**PACIENTES Y MÉTODO.** Se trata de un estudio observacional que incluía a 13 mujeres adultas sometidas a tratamiento antibiótico por infección respiratoria y sin sintomatología ginecológica previa.

Se administró 1 cápsula de **SPAGYN** dos veces al día mientras mantuvieran el tratamiento con el antibiótico. Terminada la antibióticoterapia, se mantuvo una cápsula de **SPAGYN** al día durante una semana más.

Se valoró la intensidad de las molestias en mucosa genital, un examen en fresco del flujo vaginal y la medición del pH.

**RESULTADOS.** En el cuestionario las pacientes no refirieron cambios en las condiciones de la mucosa vaginal, antes y después del tratamiento con antibióticos. Tampoco se observan cambios en el examen en fresco del flujo vaginal ni en la medición del pH.

**CONCLUSION.** **SPAGYN** cápsulas en aplicación oral es recomendable como preventivo de la vulvovaginitis micótica en pacientes que deban someterse a tratamiento antibiótico.

**PALABRAS CLAVE.** **SPAGYN**, *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus acidophilus*, candidiasis vaginal por antibióticoterapia.

### ABSTRACT

**OBJECTIVE.** **SPAGYN** is a dietary supplement based on *Lactobacillus rhamnosus RF-1* and *Lactobacillus acidophilus RF-2*.

The purpose of this study is to assess the efficacy of **SPAGYN** capsules in the prevention of vaginal candidiasis secondary to antibiotic treatment.

**PATIENTS AND METHOD.** This is an observational study that included 13 adult women undergoing antibiotic treatment for respiratory infection and without previous gynecological symptoms.

1 **SPAGYN** capsule was administered twice a day while the antibiotic was being treated. After the antibiotic therapy, one capsule of **SPAGYN** was kept daily for another week.

The intensity of the discomfort in the genital mucosa was assessed, as well as a fresh examination of the vaginal discharge and the pH measurement.

**RESULTS.** In the questionnaire, the patients did not report changes in the conditions of the vaginal mucosa, before and after treatment with antibiotics. There are also no changes in the fresh examination of the vaginal discharge or in the pH measurement.

**CONCLUSION.** **SPAGYN** capsules in oral application is recommended as a preventive of fungal vulvovaginitis in patients who must undergo antibiotic treatment.

**KEYWORDS.** **SPAGYN**, *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus acidophilus*, vaginal candidiasis by antibiotic therapy.

## INTRODUCCIÓN

El consumo de antibiótico destruye la flora intestinal y favorece la proliferación de hongos, que, posteriormente, podrán colonizar la mucosa genital femenina.

Según distintos estudios, la incidencia de aparición de candidiasis vaginal post tratamiento antibiótico es de un 23%, aunque, puesto que muchas pacientes se automedican sin acudir al especialista, es difícil hacer una estimación precisa. Probablemente, la incidencia real sea mayor.

Los *Lactobacillus* presentes en **SPAGYN** favorecen un pH vaginal de entre 4 y 4,5, y la vaginitis por candida se asocia a un pH de 5.

## METODOLOGÍA

Se ha realizado un estudio observacional, en colaboración entre una consulta de ginecología y una de medicina general y ORL, en el que fueron incluidas 13 mujeres adultas, de entre 18 y 49 años, no gestantes ni diabéticas.

Todas ellas se sometieron a tratamiento antibiótico (amoxicilina + clavulánico por vía oral, entre 7 y 10 días de duración) por infección respiratoria. Ninguna de ellas presentaba sintomatología ginecológica previa.

La posología recomendada ha sido **SPAGYN**, 1 cápsula en el desayuno y otra en la cena, durante el tratamiento antibiótico. Terminado este, 1 cápsula de **SPAGYN** por la noche durante una semana más.

Se ha emplazado a las pacientes a una visita ginecológica de control al inicio y al final del tratamiento, interrogándolas sobre molestias en la mucosa genital y realizando un examen en fresco del flujo vaginal y medición del pH.

## RESULTADOS

**TABLA 1.**  
Diferencias en las condiciones de la mucosa vaginal antes y después del tratamiento.

SÍNTOMAS	INTENSIDAD (VISITA INICIAL)	INTENSIDAD (VISITA FINAL)
Prurito	0	0
HIFAS	0	0
Leucorrea	2	2
pH>4,5	0	0
Dispareunia	0	0



El interrogatorio no reflejó cambio en las condiciones de la mucosa vaginal entre antes y después del tratamiento. Tampoco se observaron cambios en el examen en fresco y medición de pH.

## DISCUSIÓN

---

A partir de los resultados obtenidos, **SPAGYN** se considera **recomendable frente a las vulvovaginitis micóticas en pacientes que deban someterse a tratamiento antibiótico**. Su excelente tolerancia digestiva y la posibilidad de realizar el tratamiento simultáneamente a la antibioticoterapia, facilita el cumplimiento del mismo.

## 6 — Influencia de la toma de SPAGYN (*Lactobacillus rhamnosus RF-1* y *Lactobacillus acidophilus RF-2*) sobre la mejora de la flora vaginal en mujeres con infección de Estreptococo (SGB) vaginal tipo B

### Estudio con SPAGYN

#### RESUMEN

**OBJETIVO.** SPAGYN es un complemento alimenticio a base de *Lactobacillus rhamnosus RF-1* y *Lactobacillus acidophilus RF-2*.

El objeto de este estudio es valorar la influencia de SPAGYN cápsulas en la flora vaginal en mujeres con Estreptococo (SGB) vaginal tipo B.

**PACIENTES Y MÉTODO.** Se trata de un estudio clínico prospectivo, aleatorizado y doble ciego que incluía a 90 voluntarias sanas con SGB positivo. La duración del estudio fue de 14 días.

Las voluntarias se asignaron aleatoriamente a tres grupos: Grupo Probiótico (1 cápsula de SPAGYN al día, vía oral); Grupo Arándano (1 cápsula de arándano al día); Grupo Placebo (1 cápsula de placebo al día).

**RESULTADOS.** En el grupo al que se le administra SPAGYN, 17 mujeres cambian la analítica de positivo a negativo para SGB, y 8 disminuyen a menos de 300/UFC para SGB. En los otros dos grupos no hubo disminución significativa.

En el Grupo Probiótico el recuento de *Escherichia coli* y de *Gardenella vaginalis* se redujo significativamente, mientras que en los otros dos grupos la disminución fue bastante inferior o no hubo cambios, respectivamente.

**CONCLUSIÓN.** SPAGYN cápsulas en aplicación oral es seguro para uso diario en mujeres y puede repoblar la flora vaginal, desplazando a las bacterias potencialmente patógenas.

**PALABRAS CLAVE.** SPAGYN, *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus acidophilus*, Flora vaginal, Estreptococo (SGB) vaginal tipo B.

#### ABSTRACT

**OBJECTIVE.** SPAGYN is a dietary supplement based on *Lactobacillus rhamnosus RF-1* and *Lactobacillus acidophilus RF-2*.

The purpose of this study is to assess the influence of SPAGYN capsules on the vaginal flora in women with vaginal streptococcus (SGB) type B.

**PATIENTS AND METHOD.** This is a prospective, randomized, double-blind clinical study that included 90 healthy volunteers with positive GBS. The duration of the study was 14 days.

Volunteers were randomly assigned to three groups: Probiotic Group (1 SPAGYN capsule daily, oral); Cranberry Group (1 cranberry capsule per day); Placebo Group (1 placebo capsule per day).

**RESULTS.** In the SPAGYN group, 17 women change the analytic from positive to negative for SGB, and 8 decrease to less than 300/CFU for SGB. In the other two groups there was no significant decrease.

In the Probiotic Group, the count of *Escherichia coli* and *Gardenella vaginalis* was significantly reduced, while in the other two groups the decrease was significantly lower or there were no changes, respectively.

**CONCLUSION.** SPAGYN capsules in oral application is safe for daily use in women and can repopulate the vaginal flora, displacing potentially pathogenic bacteria.

**KEYWORDS.** SPAGYN, *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus acidophilus*, Vaginal flora, Streptococcus (SGB) vaginal type B.

## INTRODUCCIÓN

El objetivo del estudio fue valorar la influencia de la toma de **SPAGYN** cápsulas, que contiene *Lactobacillus rhamnosus RF-1* y *Lactobacillus acidophilus RF-2*, en la flora vaginal en mujeres con Estreptococo (SGB) vaginal tipo B.

## METODOLOGÍA

El objetivo del estudio fue valorar la influencia de la toma de **SPAGYN** cápsulas, que contiene *Lactobacillus rhamnosus RF-1* y *Lactobacillus acidophilus RF-2*, en la flora vaginal en mujeres con Estreptococo (SGB) vaginal tipo B.

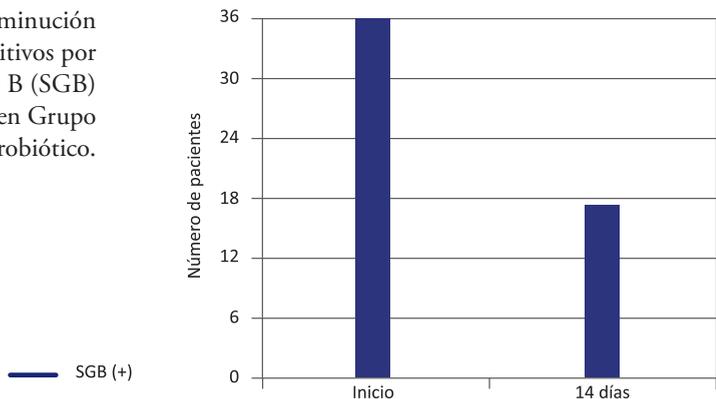
Se trata de un estudio clínico prospectivo, aleatorizado y doble ciego, en el que se incluyeron 90 voluntarias sanas con SGB positivo. Fueron asignadas aleatoriamente en 3 grupos y tratadas durante 14 días:

1. Grupo Probiótico: grupo al que se administra **SPAGYN** cápsulas (*Lactobacillus rhamnosus RF-1* y *Lactobacillus acidophilus RF-2*), 1 cápsula al día por vía oral (n = 36).
2. Grupo Arándano: grupo al que se administra arándano, 1 cápsula al día por vía oral (n = 28).
3. Grupo Placebo: grupo al que se administra placebo, 1 cápsula al día por vía oral (n = 26).

## RESULTADOS

En el grupo al que se administra **SPAGYN** cápsulas (*Lactobacillus rhamnosus RF-1* y *Lactobacillus acidophilus RF-2*), la analítica de 17 mujeres cambió el resultado de positivo a negativo para Estreptococo B (SGB), y en 8 mujeres disminuyó a menos de 300/UFC para SGB. No hubo una disminución significativa en ninguno de los otros dos grupos estudiados.

**FIGURA 1.** Disminución de los casos positivos por Estreptococo B (SGB) a los 14 días en Grupo Probiótico.



Este estudio también refleja que en el grupo tratado con **SPAGYN** cápsulas, el recuento de UFC de *Escherichia coli* se redujo significativamente. En los otros dos grupos estudiados esta disminución es bastante inferior.

En cuanto a la *Gardnerella vaginalis*, en los grupos Arándano y Placebo, apenas hubo cambio en los 14 días de toma, no así en el grupo tratado con **SPAGYN** cápsulas, en el cual hubo un descenso en el recuento de UFC de esta en un 64% de las mujeres estudiadas.

## DISCUSIÓN

---

La combinación de probióticos *Lactobacillus rhamnosus* RF-1 y *Lactobacillus acidophilus* RF-2, contenida en **SPAGYN**, no solo es seguro para el uso diario en mujeres, sino que también puede **repoplar la flora vaginal, desplazando a las bacterias potencialmente patógenas.**

---

# **ANEXO: REFERENCIAS**

---



## DERMATITIS ATÓPICA

Estudio con *Lactobacillus paracasei* GMNL-133 y *Lactobacillus fermentum* GM-090, contenidos en **DERMASPAG**

Dr. I-J. Wang & Dr. J-Y. Wang

- Toh, Z.Q., Anzela A., Tang, M.L., Licciardi, P.V. 2012. *Probiotic therapy as a novel approach for allergic disease*. Front Pharmacol; 3:171.
- Pan, S.J., Kuo, C.H., Lam, K.P., Chu, Y.T., Wang, W.L., Hung, C.H. 2010. *Probiotics and allergy in children-an update review*. Pediatr Allergy Immunol; 21: e659-66.
- Özdemir, Ö., Yasemin, A., Erol, G. 2013. *Preventative and therapeutic probiotic use in allergic skin conditions: experimental and clinical findings*. Biomed Res Int; 2013:932391.
- Rautava, S., Kainonen, E., Salminen, S., Isolauri, E. 2012. *Maternal probiotic supplementation during pregnancy and breast-feeding reduces the risk of eczema in the infant*. J Allergy Clin Immunol; 130:1355-60.
- Kim, J.Y., Kwon, J.H., Ahn, S.H. et al. 2010. *Effect of probiotic mix (Bifidobacterium bifidum, Bifidobacterium lactis, Lactobacillus acidophilus) in the primary prevention of eczema: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial*. Pediatr Allergy Immunol; 21: e386-93.
- Brouwer, M.L., Wolt-Plompen, S.A., Dubois, A.E. et al. 2006. *No effects of probiotics on atopic dermatitis in infancy: a randomized placebo-controlled trial*. Clin Exp Allergy; 36:899-906.
- Grüber, C., Wendt, M., Sulser, C. et al. 2007. *Randomized, placebo-controlled trial of Lactobacillus rhamnosus GG as treatment of atopic dermatitis in infancy*. Allergy; 62:1270-6.
- Weston S., Halbert A., Richmond B, Prescott SL. 2005. *Effects of probiotics on atopic dermatitis: a randomized controlled trial*. Arch Dis Child; 90:892-7.
- Viljanen M., Savilahti E., Haahela T et al. 2005. *Probiotics in the treatment of atopic eczema/dermatitis syndrome in infants: a double-blind placebo-controlled trial*. Allergy; 60:494-500.
- European Task Force on Atopic Dermatitis. *Severity scoring of atopic dermatitis: the SCORAD index*. Dermatology 1993; 186:23-31.
- Basra, M.K.A., Su-Ho, R., Finlay, A.Y. 2007. *Impact of patients' psoriasis on the quality of life of their families: initial results from a validation study of a novel dermatology-specific measure*. J Investig Dermatol 2007; 127:1808.
- Oostveen, A.M., de Jager, M.E., van de Kerkhof, P.C., Donders AR, de Jong, E.M., Seyger, M.M. 2012. *The influence of treatments in daily clinical practice on the Children's Dermatology Life Quality Index in juvenile psoriasis: a longitudinal study from the Child-CAPTURE patient registry*. Br J Dermatol; 167:145-9.
- Duotip-Test II Package Insert - Alk. 2006. Internet: <http://www.alk-abello.com/US/products/productinformation/Lists/Package/20Inserts/DuoTip-Test/2011/Package/20Insert.pdf> (Last accessed 3 August 2014).
- Shyur, S-D., Jan, R-L., Webster, J.R., Chang, P., Lu, Y.J., Wang, J.Y. 2010. *Determination of multiple allergen-specific IgE by microfluidic immunoassay cartridge in clinical settings*. Pediatr Allergy Immunol; 21:623-33.
- Kalach, N., Kapel, N., Waligora-Dupriet, A.J. et al. 2013. *Intestinal permeability and fecal eosinophil-derived neurotoxin are the best diagnosis tools for digestive non-IgE-mediated cow's milk allergy in toddlers*. Clin Chem Lab Med; 51:351-61.
- Yang, W., Yu, M., Fu, J. et al. 2014. *Deoxynivalenol induced oxidative stress and genotoxicity in human peripheral blood lymphocytes*. Food Chem Toxicol; 64:383-96.
- Cayman Chemical Company. Creatinine (urinary). 2012. Internet: <https://www.caymanchem.com/pdfs/500701.pdf> (Last accessed 3 August 2014).
- Tsai, C-C., Chiu, T-H., Ho, C-Y., Lin, P-P, Wu ,T-Y. 2013. *Effects of anti-hypertension and intestinal microflora of spontaneously hypertensive rats fed gamma-aminobutyric acid-enriched Chingshey purple sweet potato fermented milk by lactic acid bacteria*. Afr J Microbiol Res; 7:932-40.
- Sistek, D., Kelly, R., Wickens, K., Stanley, T., Fitzharris, P., Crane, J. 2006. *Is the effect of probiotics on atopic dermatitis confined to food sensitized children?* Clin Exp Allergy; 36:629-33.
- Isolauri, E., Arvola, T., Sutas, Y., Moilanen, E., Salminen, S. 2000. *Probiotics in the management of atopic eczema*. Clin Exp Allergy; 30:1604-10.

- Wickens, K., Black, P.N., Stanley, T.V. *et al.* 2008. *A differential effect of 2 probiotics in the prevention of eczema and atopy: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial.* J Allergy Clin Immunol; 122:788-94.
- von der Weid, T., Bulliard, C., Schiffrin, E.J. 2001. *Induction by a lactic acid bacterium of a population of CD4(+) T cells with low proliferative capacity that produce transforming growth factor beta and interleukin-10.* Clin Diagn Lab Immunol; 8:695-701.
- Mikelsaar, M., Zilmer, M. 2009. *Lactobacillus fermentum ME-3 an antimicrobial and antioxidative probiotic.* Microb Ecol Health Dis; 21:1-27.
- Dotterud, C.K., Storro, O., Johnsen, R., Oien, T. 2010. *Probiotics in pregnant women to prevent allergic disease: a randomized, double-blind trial.* Br J Dermatol; 163:616-23.
- Soh, S.E., Aw, M., Gerez, I. *et al.* 2009. *Probiotic supplementation in the first 6 months of life in at risk Asian infants-effects on eczema and atopic sensitization at the age of 1 year.* Clin Exp Allergy; 39:571-8.
- Feleszko, W., Jaworska, J., Rha, R.D. *et al.* 2007. *Probiotic-induced suppression of allergic sensitization and airway inflammation is associated with an increase of T regulatory dependent mechanisms in a murine model of asthma.* Clin Exp Allergy; 37:498-505.
- van der Aa, L.B., Lutter, R., Heymans, H.S. *et al.* 2012. *No detectable beneficial systemic immuno-modulatory effects of a specific symbiotic mixture in infants with atopic dermatitis.* Clin Exp Allergy; 42:531-9.
- Betsi, G.I., Papadavid, E., Falagas, M.E. 2008. *Probiotics for the treatment or prevention of atopic dermatitis: a review of the evidence from randomized controlled trials.* Am J Clin Dermatol; 9:93-103.
- Kim, H.J., Kim, Y.J., Kang, M.J. *et al.* 2012. *A novel mouse model of atopic dermatitis with epicutaneous allergen sensitization and the effect of Lactobacillus rhamnosus.* Exp Dermatol; 21:672-5.
- Songisepp, E., Kals, J., Kullisaar, T. *et al.* 2005. *Evaluation of the functional efficacy of an antioxidative probiotic in healthy volunteers.* Nutr J; 4:22.
- Forno E., Onderdonk, A.B., McCracken, J. *et al.* 2008. *Diversity of the gut microbiota and eczema in early life.* Clin Mol Allergy; 6:11.
- Roessler, A., Forssten, S.D., Gleis, M., Ouwehand, A.C., Jahreis, G. *The effect of probiotics on faecal microbiota and genotoxic activity of faecal water in patients with atopic dermatitis: a randomized, placebo-controlled study.* Clin Nutr; 31:22-9.
- Williams, K., Thomson, D., Seto, I. *et al.* 2012. *Standard 6: age groups for pediatric trials.* Pediatrics; 129 (Suppl. 3): S153-60.
- Luoto, R., Collado, M.C., Salminen, S., Isolauri, E. 2013. *Reshaping the gut microbiota at an early age: functional impact on obesity risk?* Ann Nutr Metab; 63:17-26.
- Bieber, T. 2010. *Atopic Dermatitis.* Ann Dermatol; 22:125-37.
- West, C.E., Hammarström, M.L., Hernell, O. 2009. *Probiotics during weaning reduce the incidence of eczema.* Pediatr Allergy Immunol; 20:430-7.
- Rogier, E.W., Frantz, A.L., Bruno, M.E. *et al.* 2014. *Secretory antibodies in breast milk promote long-term intestinal homeostasis by regulating the gut microbiota and host gene expression.* Proc Natl Acad Sci USA; 111:3074-9.
- Huang, J., Zhong, Y., Cai, W., Zhang, H., Tang, W., Chen, B. 2010. *The effects of probiotics supplementation timing on an ovalbumin-sensitized rat model.* FEMS Immunol Med Microbiol; 60:132-41.
- van Baarlen, P., Troost, F., van der Meer, C. *et al.* 2011. *Human mucosal in vivo transcriptome responses to three lactobacilli indicate how probiotics may modulate human cellular pathways.* Proc Natl Acad Sci USA; 108:4562-9.

PRODIOZYM

Efecto beneficioso de sus ingredientes en procesos digestivos

Basu, S., Paul, D.K., Ganguly, S., Chatterjee, M., Chandra, P.K. 2009. *Efficacy of high-dose Lactobacillus rhamnosus GG in controlling acute watery diarrhea in Indian children: a randomized controlled trial.* Journal of Clinical Gastroenterology, 43(3):208-213.

Bhandari, N., Bahl, R., Taneja, S., Strand, T., Molbak, K., Ulvik, R.J., Sommerfelt, H., Bhan, M.K. 2002. *Substantial reduction in severe diarrheal morbidity by daily zinc supplementation in young North Indian children.* Pediatrics, 109(6):e86.

Canani, Rb., Buccigrossi, V., Passariello, A. 2011. *Current Mechanisms of action of zinc in acute diarrhea.* Current Opinion in Gastroenterology, 27(1), 8-12.

Canani, R.B., Cirillo, P., Terrin, G., Cesarano, L., Spagnuolo, M.I., De Vincenzo, A., Albano, F., Passariello, A., De Marco, G., Manguso, F., Guarino, A. 2007. *Probiotics for treatment of acute diarrhoea in children: randomised clinical trial of five different preparations.* BMJ. 335(7615): 340.

Corrêa, N.B., Péret, Filho, L.A., Penna, F.J., Lima, F.M., Nicoli, J.R. 2005. *A randomized formula controlled trial of Bifidobacterium lactis and Streptococcus thermophilus for prevention of antibiotic-associated diarrhea in infants.* J Clin Gastroenterol. May-Jun;39(5):385-9.

Cucchiara, S., Falconieri, P., Di Nardo, G., Parcelii, M.A., Dito, L., Grandinetti, A. *New therapeutic approach in the management of intestinal disease: probiotics in intestinal disease in paediatric age.* Dig Liver Dis. 2002 Sep;34 Suppl 2:S44-7.

Droualt, S., Anba, J., Corthier, G. *Streptococcus thermophilus is able to produce a D- Galactosidase active during its transit in the digestive tract of germ free mice.* Appl Environ Microbiol, 68 (2002), pp. 938-41

Guarino, A., Canani, R.B., Spagnuolo, M.I., Albano, F., Di Benedetto, L. 1997. *Oral bacteria therapy reduces the duration of symptoms and viral excretion in children with mild diarrhea.* J Pediatr Gastroenterol Nutr, 25, pp. 516-9

Hickson, M., D'Souza, A.L., Muthu, N., Rogers T.R., Want, S., Rajkumar, C., Bulpitt, C.J. 2007. *Use of probiotic Lactobacillus preparation (L. casei+ L. bulgaricus + S. thermophilus) to prevent diarrhoea associated with antibiotics: randomised double blind placebo controlled trial.* BMJ. 2007 Jul 14;335(7.610):80. Epub Jun 29.

Kerac, M., Bunn, J., Seal, A., Thindwa, M., Tomkins, A., Sadler, K., Bahwere, P., Collins, S. 2009. *Probiotics and prebiotics for severe acute malnutrition. (PRONUT study): a double-blind efficacy randomised controlled trial in Malawi.* Lancet, 374:136-144.

Mangell, P., Nejdfors, P., Wang, M., Ahrné, S., Weström B, Thorlacius H, Jeppsson B. 2002. *Lactobacillus plantarum 299v inhibits Escherichia coli-induced permeability.* Dig Dis Sci. Mar; 47(3):511 6.

Saavedra, J.M., Bauman, N.A., Oung, I., Perman, J.A., Yolken, R.H. *Feeding of Bifidobacterium bifidum and Streptococcus thermophilus to infants in hospital for prevention of diarrhoea and shedding of rotavirus.* Lancet 1994; 344:1046-9.

Sazawal, S., Black, R.E., Bhan, M.K., Bhandari, N., Sinha, A., Jalla, S. 1995. *Zinc supplementation in young children with acute diarrhea in India.* The New England Journal of Medicine, 333(13):839-844.

Schiffrin, E.J., Blum, S. 2002. *Interactions between the microbiota and the intestinal mucosa.* Eur J Clin Nutr. Aug; 56 Suppl 3:S60-4.

## Efectos beneficiosos de la administración de *Lactobacillus paracasei* GM-080 en la rinitis alérgica

Estudio con **REACTISAR**

Dr. M.F. Wang et al.

- The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee. 1998. *Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC*. *Lancet*: 351: 1225-32.
- Bousquet, J, van Cauwenberge, P, Khaltaev, N. 2001. *Allergic rhinitis and its impact on asthma*. *J Allergy Clin Immunol*: 108: S147-S336.
- Barnes, K., Marsh, D. 1998. *The genetics and complexity of allergy and asthma*. *Immunol Today*: 19: 325-32.
- Strachan, D.P. 1989. *Hay fever, hygiene, and household size*. *Br Med J*: 299: 1259-60.
- Sudo, N., Yu, X.N., Aiba, Y., et al. 2002. *An oral introduction of intestinal bacteria prevents the development of a long-term Th2 skewed immunological memory induced by the neonatal antibiotic treatment in mice*. *Clin Exp Allergy*: 32: 1112-16.
- Sutas, Y., Soppi, E., Korhonen, H., et al. 1996. *Suppression of lymphocyte proliferation in vitro by bovine caseins hydrolyzed with Lactobacillus casei GG-derived enzymes*. *J Allergy Clin Immunol*: 98: 216-24.
- Björkstén, B., Naaber, P. Sepp, E., Mikelsaar, M. *The intestinal microflora in allergic Estonian and Swedish 2-year-old children*. *Clin Exp Allergy* 1999; 29: 342-6.
- Björkstén, B., Sepp, E., Julge, K., Voor T., Mikelsaar, M. 2001. *Allergy development and the intestinal microflora during the first year of life*. *J Allergy Clin Immunol*: 108: 516-20.
- Pochard, P., Gosset, P., Grangette, C., et al. 2001. *Lactic acid bacteria inhibit Th2 cytokine production by mononuclear cells from allergic patients*. *J Allergy Clin Immunol*: 110: 617-23.
- Kallimaki, M., Salminen, S., Arvilommi, H., Kero, P., Koskinen, P., Isolauri, E. 2001. *Probiotics in primary prevention of atopic disease: a randomized placebo-controlled trial*. *Lancet*: 357: 1076-9.
- Juniper, E.F., Howland, W.C., Roberts, N.B., Thompson, A.K., King, D.R., Math, B. 1998. *Measuring quality of life in children with rhinoconjunctivitis*. *J Allergy Clin Immunol*: 101: 163-70.
- Majamaa, H., Isolauri, E. 1997. *Probiotics: A novel approach in the management of food allergy*. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99: 179-85.
- Helin, T., Haahtela, S., Haahtela, T. 2002. *No effect of treatment with an intestinal bacterial strain, Lactobacillus rhamnosus (ATCC53103), on birch-pollen allergy: a placebo-controlled double-blind study*. *Allergy*: 57: 243-6.
- Isolauri, E., Majamaa, H., Arvola, T., Rantala, I., Virtanen, E., Arvilommi, H. 1993. *Lactobacillus casei strain GG reverse increased intestinal permeability induced by cow milk in suckling rats*. *Gastroenterology*: 105: 1643-50.
- Kirjavainen, P.V., Apostolou, E., Arvola, T., Salminen S.J., Gibson, G.R., Isolauri, E. 2001. *Characterizing the composition of intestinal microflora as a prospective treatment target in infant allergic disease*. *Immunol Med Microbiol*: 32: 1-7.
- Matszaki, T., Chin, J. *Modulating immune responses with probiotic bacteria*. *Immunol Cell Biol* 2000; 78: 67-73.
- von der Weid, T., Bulliard, C., Schirin, E.J. et al. 2001. *Induction by a lactic acid bacterium of a population of CD4<sup>+</sup> T cells with low proliferative capacity that produce transforming growth factor b and interleukin-10*. *Clin Diagn Lab Immunol*: 8: 695- 701.
- Pessi, T., Sutas, Y., Hurme, M., Isolauri, E. 2000. *Interleukin-10 generation in atopic children following oral Lactobacillus rhamnosus GG*. *Clin Exp Allergy*: 30: 1804-8.
- Brightbill, H.D., Libraty, D.H., Krutzik, S.R., et al. 1999. *Host defense mechanisms triggered by microbial lipopeptides through Toll-like receptors*. *Science*: 285: 732-6.
- Donohue, D.C., Deighton, M., Ahokas, J.T. *Toxicity of lactic acid bacteria*. In: Salminen S., von Wright A, eds. 1993. *Lactic Acid Bacteria*. New York: Marcel Dekker Inc. 1993: 307-13.
- Salminen, M.K., Tynkkynen, S., Reutelien, H., et al. 2002. *Lactobacillus bacteremia during a rapid increase in probiotic use of Lactobacillus rhamnosus GG in Finland*. *Clin Infect Dis*: 35: 1155-60.

## Eficacia y seguridad del probiótico *Lactobacillus paracasei* LP GM-080 en la rinitis alérgica (Estudio GA2LEN )

Estudio con **REACTISAR**

Dr. D. J. Costa et al.

- Bousquet, J., Khaltaev, N., Cruz, A.A., Denburg, J., Fokkens, W.J., Togias, A. et al. *Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA)*. 2008. Update in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen. *Allergy* 2008; 63 (Suppl 86): 8-160.
- Bousquet, J., Bachert, C., Canonica, G.W., Casale, T.B., Cruz AA., Lockey RJ et al. 2009. Unmet needs in severe chronic upper airway disease (SCUAD). *J Allergy Clin Immunol*; 124: 428-433.
- Canonica, G.W., Bousquet, J., Mullol, J., Scadding G.K., Virchow J.C. 2007. *A survey of the burden of allergic rhinitis in Europe*. *Allergy* 2007; 62(Suppl 85): 17-25.
- Schatz, M. 2007. *A survey of the burden of allergic rhinitis in the USA*. *Allergy*; 62 (Suppl 85): 9-16.
- Valovirta, E., Ryan D. 2008. *Patient adherence to allergic rhinitis treatment: results from patient surveys*. *Medscape J Med*; 10: 247.
- Virchow, J.C., Kay, S., Demoly, P., Mullol, J., Canonica, W., Higgins, V. 2011. *Impact of ocular symptoms on quality of life (QoL), work productivity and resource utilisation in allergic rhinitis patients an observational, cross sectional study in four countries in Europe*. *J Med Econ*; 14: 305-314.
- Hakansson, A., Molin, G. 2011. *Gut microbiota and inflammation*. *Nutrients*; 3: 637-682.
- Morita H., He F., Kawase M., Kubota A., Hiramatsu M., Kurisaki J et al. 2006. *Preliminary human study for possible alteration of serum immunoglobulin E production in perennial allergic rhinitis with fermented milk prepared with Lactobacillus gasseri TMC0356*. *Microbiol Immunol*; 50: 701-706.
- Ciprandi G, Vizzaccaro A, Cirillo I, Tosca, M.A. 2005. *Bacillus clausii exerts immuno-modulatory activity in allergic subjects: a pilot study*. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*; 37: 129-134.
- Food and Agriculture Organization and World Health Organization expert consultation. 2001. *Consultation of Health and Nutritional Properties of Powder Milk and Live Lactic Acid Bacteria*. Cordoba, Argentina.
- Magrone, T., Jirillo, E. *The interplay between the gut immune system and micro-biota in health and disease: nutraceutical intervention for restoring homeostasis*. *Curr Pharm Des* 2013; 19: 1329-1342.
- Singh, A., Hacini-Rachinel, F., Gosoniu, M.L., Bourdeau T, Holvoet, S., Doucet-Ladeveze R et al. 2013. *Immune-modulatory effect of probiotic Bifidobacterium lactis NCC2818 in individual suffering from seasonal allergic rhinitis to grass pollen: an exploratory, randomized, placebo-controlled clinical trial*. *Eur J Clin Nutr*; 67: 161-167.
- Pochard P, Gosset P, Grangette C., Andre, C., Tonnel, A. B., Pestel, J. et al. 2002. *Lactic acid bacteria inhibit TH2 cytokine production by mononuclear cells from allergic patients*. *J Allergy Clin Immunol*; 110: 617-623.
- Ghadimi D, Folster-Holst R, de Vrese M., Winkler P, Heller KJ., Schrezenmeir J. 2008. *Effects of probiotic bacteria and their genomic DNA on TH1/TH2-cytokine production by peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) of healthy and allergic subjects*. *Immunobiology*; 213: 677-692.
- von Mutius, E. 2012. *A fascinating look at the world with a new microscope*. *J Allergy Clin Immunol*; 129: 1202-1203.
- Jensen, M.P., Meldrum, S., Taylor, A.L., Dunstan, J.A., Prescott, S.L. 2012. *Early probiotic supplementation for allergy prevention: Long-term outcomes*. *J Allergy Clin Immunol*; 130: 1209-1211.
- Prescott, S., Nowak-Węgrzyn, A. 2011. *Strategies to prevent or reduce allergic disease*. *Ann Nutr Metab*; 59(Suppl 1): 28-42.
- Ivory, K., Chambers, S.J., Pin, C., Prieto, E., Arques, J.L., Nicoletti, C. 2008. *Oral delivery of Lactobacillus casei Shirota modifies allergen-induced immune responses in allergic rhinitis*. *Clin Exp Allergy*; 38: 1282-1289.
- Kawase, M., He, F., Kubota, A., Hiramatsu, M., Saito H., Ishii T et al. 2009. *Effect of fermented milk prepared with two probiotic strains on Japanese cedar pollinosis in a double-blind placebo-controlled clinical study*. *Int J Food Microbiol*; 128: 429-434.
- Ouwehand AC., Nermes M., Collado MC., Rautonen N., Salminen S., Isolauri E. *Specific probiotics alleviate allergic rhinitis during the birch pollen season*. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 3261-3268.
- Kalliomaki, M., Antoine, J.M., Herz, U., Rijkers, G.T., Wells, J.M., Mercenier A. 2010. *Guidance for substantiating the evidence for beneficial effects of probiotics: prevention and management of allergic diseases by probiotics*. *J Nutr*; 140: 713S-721SS.
- Rijkers, G.T., Bengmark, S., Enck, P., Haller, D., Herz, U., Kalliomaki, M. et al. 2010. *Guidance for substantiating the evidence for beneficial effects of probiotics: current status and recommendations for future research*. *J Nutr*; 140: 671S-676SS.

- Vliagoftis, H., Kouranos, V.D., Betsi, G.I., Falagas, M.E. 2008. *Probiotics for the treatment of allergic rhinitis and asthma: systematic review of randomized controlled trials*. *Ann Allergy Asthma Immunol*; 101: 570-579.
- Peng, G.C., Hsu, C.H. 2005. *The efficacy and safety of heat-killed *Lactobacillus paracasei* for treatment of perennial allergic rhinitis induced by house-dust mite*. 2005. *Pediatr Allergy Immunol*; 16: 433-438.
- Wang, M.F., Lin, H.C., Wang YY, Hsu CH. 2004. *Treatment of perennial allergic rhinitis with lactic acid bacteria*. *Pediatr Allergy Immunol*; 15: 152-158.
- Lin, T.Y., Chen, C.J., Chen, L.K., Wen, S.H., Jan, R.H.A. 2013. *Randomized prospective double blind controlled trial of the effect of probiotics on allergic rhinitis confined to Df, Dp or dust-sensitive children*. *Indian Pediatr*; 50: 209-213.
- Lue, K.H., Sun, H.L., Lu, K.H., Ku, M.S., Sheu, J.N., Chan, C.H. *et al.* 2012. *A trial of adding *Lactobacillus johnsonii* EM1 to levocetirizine for treatment of perennial allergic rhinitis in children aged 7-12 years*. *Int J Ped Otorhinolaryngol*; 76: 994-1001.
- Wassenberg, J., Nutten, S., Audran, R., Barbier, N., Aubert, V., Moulin, J. *et al.* 2011. *Effect of *Lactobacillus paracasei* ST11 on a nasal provocation test with grass pollen in allergic rhinitis*. *Clin Exp Allergy*; 41: 565-573.
- Snel, J., Vissers, Y.M., Smit, B.A., Jongen, J.M., van der Meulen, E.T, Zwijsen, R. *et al.* 2011. *Strain-specific immunomodulatory effects of *Lactobacillus plantarum* strains on birch-pollen-allergic subjects out of season*. *Clin Exp Allergy*; 41: 232-242.
- Vissers, Y.M., Snel, J., Zuurendonk, P.F, Kleerebezem M., Wichers, H.J., Savelkoul, H.F. 2011. **Lactobacillus* strains differentially modulate cytokine production by hPBMC from pollen-allergic patients*. *FEMS Immunol Med Microbiol*; 61: 28-40.
- Juniper, E.F. 1997. *Measuring health-related quality of life in rhinitis*. *J Allergy Clin Immunol*; 99: S742-S749.
- Bousquet, J., Bachert, C., Canonica, G.W., Mullol, J., van Cauwenberge, P., Bindslev Jensen, C. *et al.* 2009. *Efficacy of desloratadine in intermittent allergic rhinitis: a GALEN study*. *Allergy*; 64: 1516-1523.
- Bousquet, J., Bachert, C., Canonica, G.W., Mullol, J., van Cauwenberge, P., Jensen, C.B. *et al.* 2010. *Efficacy of desloratadine in persistent allergic rhinitis a GA(2)LEN study*. *Int Arch Allergy Immunology*; 153: 395-402.
- International Consensus Report on Diagnosis and Management of Rhinitis. 1994. *International Rhinitis Management Working Group*. *Allergy*; 49(19 Suppl): 1-34.
- Bousquet, J., van Cauwenberge, P., Khaltaev, N. 2001. *Allergic rhinitis and its impact on asthma*. *The J Allergy Clin Immunol*; 108(5 Suppl): S147-S334.
- Bachert, C., Maspero, J. 2011. *Efficacy of second-generation antihistamines in patients with allergic rhinitis and comorbid asthma*. *J Asthma*; 48: 965-973.
- Babre, D. 2010. *Medical coding in clinical trials*. *Perspect Clin Res*; 1: 29-32.
- Bousquet, P.J., Combescure, C., Neukirch, F., Klossek, J.M., Mechin, H., Daires, J.P. *et al.* 2007. *Visual analog scales can assess the severity of rhinitis graded according to ARIA guidelines*. *Allergy*; 62: 367-372.
- Bousquet, P.J., Fabbro-Peray, P., Janin, N., Annesi-Maesano, I., Neukirch, F., Daires, J.P. *et al.* 2004. *Pilot study assessing the impact of smoking on nasal-specific quality of life*. *Allergy*; 59: 1015-1016.
- Bousquet P.J., Combescure C., Klossek J.M., Daires J.P., Bousquet J. *Change in visual analog scale score in a pragmatic randomized cluster trial of allergic rhinitis*. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 123: 1349-1354.
- Bousquet, J., Bodez, T., Gehano, P., Klossek, J.M., Liard, F., Neukirch, F. *et al.* 2009. *Implementation of guidelines for allergic rhinitis in specialist practices. a randomized pragmatic controlled trial*. *Int Arch Allergy Immunol*; 150: 75-82.
- Ciprandi, G., Canonica, W.G., Grosclaude, M., Ostinelli J., Brazzola, G.G., Bousquet, J. 2002. *Effects of budesonide and fluticasone propionate in a placebo-controlled study on symptoms and quality of life in seasonal allergic rhinitis*. *Allergy*; 57: 586-591.
- Walter Canonica, G., Bousquet, J., van Hamme, G., Bachert C., Durham SR., Klimek L *et al.* 2006. *Levocetirizine improves health-related quality of life and health status in persistent allergic rhinitis*. *Respir Med*; 100: 1706-1715.
- Brozek, J.L., Bousquet, J., Baena-Cagnani, C.E., Bonini, S., Canonica, G.W., Casale, T.B. *et al.* 2010. *Allergic Rhinitis and its impact on Asthma (ARIA) guidelines: 2010 revision*. *J Allergy Clin Immunol*; 126: 466-476.
- Bachert, C., Bousquet, J., Canonica, G.W., Durham, S.R., Klimek, L., Mullol, J. *et al.* 2004. *Levocetirizine improves quality of life and reduces costs in long-term management of persistent allergic rhinitis*. *J Allergy Clin Immunol*; 114: 838-844.
- Ciprandi, G., Klersy, C., Cirillo, I., Marseglia, G.L. 2007. *Quality of life in allergic rhinitis: relationship with clinical, immunological, and functional aspects*. *Clin Exp Allergy*; 37: 1528-1535.
- Juniper, E.F., Guyatt, G.H., Willan, A., Griffith, L.E. 1994. *Determining a minimal important change in a disease-specific Quality of Life Questionnaire*. *J Clin Epidemiol*; 47: 81-87.

## Inhibición de patógenos periodontales

### Estudio con *Lactobacillus paracasei*, contenido en SPABUCAL

- Ahola, A.J., Yli-Knuutila, H., Suomalainen, T., Poussa, T., Ahlstrom, A., Meurman, J.H., Kmpela, R. 2002. *Shott-tenn consumption of pro biotic-containing cheese and its effect on dental caries risk factors*. Arch Oral Biol 47, 799-804.
- Badet, M.C., Richard, B., Dorignac, G. 2001. *An in vitro study of the pH-lowering potential of salivary lactobacilli associated with dental caries*. J Appl Micmbio/90, la 15-1.018.
- Baehni, P.C. and Guggenheim, B. 1996. *Potentia of diagnostic microbiology for treatment and prognosis of dental caries and periodontal diseases*. Crit Rev Oral Biol Med 7, 259-277.
- Balakrishnan, M., Simmonds, R.S. and Tagg, J.R. 2001. *Diverse activity spectra of bacteriocin-like inhibitory substances having activity against mutans streptococci*. Caries Res 35, 75-80.
- DeAngelis, M., Corsetti, A., Tosti, N., Rossi, J., Corbo, M.R. and Gobetti, M. 2001. *Characterization of non-starter lactic acid bacteria from Italian ewe cheeses based on phenotypic, genotypic, and cell wall protein analyses*. Appl Environ Microbio/67, 2011-2020.
- Frias, J., Olle, E. and Alsina, M. 2001. *Periodontal pathogens produce quorum sensing signal molecules*. Infect Immun 69, 3431-3434.
- Gafan, G.P., Lucas, V.S., Roberts, G.J., Petrie, A., Wilson, M., Spratt, D.A. 2004. *Prevalence of periodontal pathogens in dental plaque of children*. J Clin Microbiol/42, 4141-4146.
- Gardiner, G., Ross, R.P., Collins, J. K., Fitzgerald, G., Stanton, C. 1998. *Development of a probiotic cheddar cheese containing human-derived Lactobacillus paracasei strains*. Appl Environ Microbio/64, 2192-2199.
- Hatakka, K., Savilahti, E., Ponka, A., Meurman, J.H., Poussa, T., N ase, L., Saxelin, M., Kmpela, R. 2001. *Effect of long term consumption of pro biotic milk on infections in children attending day care centres: double blind, randomised trial*. Bmj 322, 1327.
- Heden, G., Wennstrom, J.L. 2006. *Five-year follow-up of regenerative periodontal therapy with enamel matrix derivative at sites with angular bone defects*. J. Periodonto, 77, 295-301.
- Hefli, A.F. 1997. *Periodontal probing*. Cril Rev Oral Bio Med 8, 336-356.
- Ishihara, K., Miyakawa, H., I-Iasegawa, A., Takazoe, I. and Kawai, Y. 1985. *Growth inhibition of Streptococcus mutans by cellular extracts of human intestinal lactic acid bacteria*. Infect Immun 49, 692-694.
- Ishikawa, H., Aiba, Y., Nakanishi, M., Oh-hashii, Y. and Koga, Y. 2003. *Suppression of Periodontal Pathogenic Bacteria in the Saliva of Humans by the Administration of Lactobacillus salivarius T12711*. J Jpn Soc Periodonto/45, 105-112.
- Koll-Kiais, P., Mandar, R., Leibur, E., Marcotte, H., Hammarstrom, L. and Mikel saar, M. 2005. *Oral lactobacilli in chronic periodontitis and periodontal health: species composition and antimicrobial activity*. Oral Microbiol Immunol 20, 354-361.
- Matsuoka, T., Nakanishi, M., Aiba, Y. and Koga, Y. 2004. *Mechanism of Porphyromonas gingivalis killing by Lactobacillus salivarius TI 2711*. J Jpn Soc Periodontol 46, 118-126.
- Montalto, M., Vasto la, M., Marigo, L., Covino, M., Graziosetto, R., Curigliano, V., Santoro, L., Cuoco, L., Manna, R. and Gasbarrini, G. 2004. *Probiotic treatment increases salivary counts of lactobacilli: a double-blind, randomized, controlled study*. Digestion 69, 53-56.
- Moore, W.E., Holdeman, L. V., Smibert, R.M., Hash, D.E., Burmeister, J.A. and Ranney, R.R. (1982). *Bacteriology of severe periodontitis in young adult humans*. Infect Immun 38, 1137-1148.
- Nase, L., Hatald-ca, K., Savilahti, E., Saxelin, M., Ponka, A., Poussa, T., Korpela, R. and Meurman, J. H. 200 1. *Effect of long term consumption of a probiotic bacterium, Lactobacillus rhamnosus GG, in milk on dental caries and caries risk in children*. Caries Res 35,412-420.

## Efecto probiótico de *Lactobacillus paracasei* ADP-1 sobre la cariogénesis

Estudio con *Lactobacillus paracasei*, contenido en **SPABUCAL**

Dr. L-Ch. Chuang et al.

- Guarner, F., Pedigon, G., Coerthier, G., Salminen, S., Koletzko, B., Morelli, L. 2005. *Should yoghurt cultures be considered pro-biotic?* Br J Nutr 93:783-786.
- Nase, L., Hatakka, K., Savilahti, E., Saxelin, M., Ponka, A., Poussa, T., Korpela, R., Meurman, J.H. 2001. *Effect of long term consumption of a probiotic bacterium, Lactobacillus rhamnosus GG, in milk on dental caries and caries riskin children.* Caries Res 35:412-420.
- Caglar, E., Kavaloglu S., Ergeneli, S., Sandalli, N., Twetman, S. 2006. *Salivary mutans streptococci and lactobacilli levels after ingestion of the probiotic bacterium Lactobacillus reuteri ATCC55730 by straws or tablets.* Acta Odontol Scand 64:314-318.
- Caglar E., Kavaloglu, S.C., Kuscü, O.O., Sandalli, N., Hølgerson, P.L., Twetman, S. 2007. *Effect of chewing gums containing xylitol or probioticbacteria on salivary mutans streptococci and lactobacilli.* Clin Oral Investig 11:425-429.
- Caglar, E., Kuscü OO, Kavaloglu SC, Kuvvetli SS., Sandalli, N. 2008. *A probiotic lozenge administered medical device and its effect on salivary mutans streptococci and lactobacilli.* Int J Paediatr Dent 18:35-39.
- Nikawa, H., Makihira S., Fukushima H., Nishimura H., Ozaki, Y., Ishida, K., Darmawan, S., Hamada T., Hara K, Matsumoto T., Takemoto T., Aimi, R. 2004. *Lactobacillus reuteri in bovine milk fermented decreases the oral carriage of mutans streptococci.* Int J Food Microbiol 95:219-223.
- Caglar E., Sandalli N., Twetman S., Kavaloglu S., Ergeneli S., Selvi S 2005. *Effect of yogurt with Bifidobacterium DN-173 010 on salivary mutans streptococci and lactobacilli in young adults.* Acta Odontol Scand 63:317-320.
- Caglar, E., Kuscü, O.O., Kuvvetli, S.S., Kavaloglu, S.C., Sandalli, N., Twetman, S. 2008. *Short-term effect of ice-cream containing Bifidobacterium lactis Bb-12 on the number of salivary mutans streptococci and lactobacilli.* Acta Odontol Scand 66:154-158.
- Hatakka, K., Ahola, A.J., Yli-Knuutila, H., Richardson M., Poussa, T., Meurman JH., Korpela, R. 2007. *Probiotics reduce the prevalence of oral candida in the elderly a randomized controlled trial.* J Dent Res 86:125-130.
- Matsuoka, T., Nakanishi, M., Aiba, Y., Koga, Y. 2004. *Mechanism of Porphyromonas gingivalis killing by Lactobacillus salivarius TI 2711.* J Jpn Soc Periodontol 46:118-126.
- Krasse, P., Carlsson, B., Dahl, C., Paulsson, A., Nilsson A., Sinkiewicz, G. 2005. *Decreased gum bleeding and reduced gingivitis by the probiotic Lactobacillus reuteri.* Swed Dent J 30:55-60.
- Kang, M.S., Kim, B.G, Chung, J., Oh, J.S., Lee, H.C. 2006. *Inhibitory effect of Weissella cibaria isolates on the production of volatile sulphur compounds.* J Clin Periodontol 33:226-232.
- Burton, J.P., Chilcott, C.N., Moore, C.J, Speiser, G., Tagg, J.R. 2006. *A preliminary study of the effect of probiotic Streptococcus salivarius K12 on oral malodour parameters.* J Appl Microbiol 100:754-764.
- Sookkhee, S., Chulasiri, M., Prachyabrued, W. 2001. *Lactic acid bacteria from healthy oral cavity of Thai volunteers: inhibition of oral pathogens.* J Appl Microbiol 90:172-179.
- Köll-Klais, P., Mändar, R., Leibur, E., Marcotte, H., Hammarström, L., Mikelsaar, M. 2005. *Oral lactobacilli in chronic periodontitis and periodontal health: species composition and antimicrobialactivity.* Oral Microbiol Immunol 20:354-361
- Simark-Mattsson, C., Emilson, C.G., Grahn Hakansson, E., Jacobsson, C., Roos, K., Holm, S. 2007. *Lactobacillus-mediated interference of mutans streptococci in caries-free vs. caries-active subjects.* Eur J Oral Sci 115:308-314.
- Rosner, B. 2000. *Fundamentals of biostatistics.* Duxbury, Pacific Grove, p 410.
- Ahola, A.J., Yli-Knuutila, H., Suomalainen, T., Poussa, T., Ahlstrom, A., Meurman, J.H., Korpela, R. 2002. *Short-term consumption of probiotic-containing cheese and its effect on dental caries risk factors.* Arch Oral Biol 47:799-804.
- Teughels, W., van Essche, M., Sliepen, I., Quirynen, M. 2000. *Probiotics and oral healthcare.* Periodontol 48:111-147.
- Busscher, H.J., Mulder, A.F, Vander Mei, H.C. 1999. *In vitro adhesion to enamel and invivocolonization of tooth surfaces by Lactobacilli from a bio-yoghurt.* Caries Res 33:403-404.
- Petti, S., Tarsitani, G., D'Arca, A.S. 2001. *A randomized clinical trial of effect of yoghurt on human salivary microflora.* Arch Oral Biol 46:705-712.
- Meurman, J.H., Antila, H., Salminen, S. 1994. *Recovery of Lactobacillus strain GG (ATCC 53103) from saliva of healthy volunteers after consumption of yoghurt prepared with the bacterium.* Micro Ecol Health Dis 7:295-298.

- Horz, H.P., Meinelt, A., Houben, B., Conrads, G. 2007. *Distribution and persistence of probiotic Streptococcus salivarius K12 in the human oral cavity as determined by real-time quantitative polymerase chain reaction.* Oral Microbiol Immunol 22:126-130.
- Montalto, M., Vastola, M., Marigo, L., Covino, M., Graziosetto, R., Curigliano, V., Santoro, L. 2004. *Probiotic treatment increases salivary counts of lactobacilli: a double-blind, randomized, controlled study.* Digestion 69:53-56.
- Lima, L.M., Motisuki, C., Spolidorio, D.M., Santos-Pinto, L. 2005. *In vitro evaluation of probiotics microorganisms adhesion to an artificial caries model.* Eur J Clin Nutr 59:884-886.
- Meurman, J.H., Antila, H., Korhonen, A., Salminen, S. 1995. *Effect of Lactobacillus rhamnosus strain GG (ATCC 53103) on the growth of Streptococcus sobrinus in vitro.* Eur J Oral Sci 103:253-258.
- Ishihara, K., Miyakawa, H., Hasegawa, A., Takazoe, I., Kawai, Y. 1985. *Growth inhibition of Streptococcus mutans by cellular extracts of human intestinal lactic acid bacteria.* Infect Immun 49:692-694.

## Estudio clínico: Influencia de la toma de SPAGYN cápsulas (*Lactobacillus rhamnosus RF-1* y *Lactobacillus acidophilus RF-2*) sobre la mejora de la flora vaginal en mujeres con infección de Estreptococo (SGB) vaginal tipo B

### Estudio con SPAGYN

*Cranberry juice creates energy barrier that keeps bacteria away from cells, study shows.* Eurekalert.org. 2008-07-21.

*Compounds in cranberry juice show promise as alternatives to antibiotics.* Physorg.com. 2006-09-11.

*How Cranberry Juice Can Prevent Urinary Tract Infections.* Sciencedaily.com. 2008-07-25.

<http://www.sciencedaily.com>

Robert Sieber and Uwe-Thomas Dietz. 1998. *Lactobacillus acidophilus* and Yógurt in the Prevention and Therapy of Bacterial Vaginosis. *Int. Dairy Journal* 8, 599-607/ releases/2008/07/0807080 52005.htm. Retrieved 2009-11-13.

Jepson, R.G., Mihaljevic, L., Craig, J. 2004. *Cranberries for preventing urinary tract infections.* Cochrane Database Syst Rev (2): CD001321.

McMurdo, M.E., Bissett, L.Y., Price, R.J., Phillips, G., Crombie, I.K. 2005. *Does ingestion of cranberry juice reduce symptomatic urinary tract infections in older people in hospital? A double-blind, placebo controlled trial.* *Age Ageing* 34 (3): 256-61

Bailey, D.T. et al. 2007. *Can a concentrated cranberry extract prevent recurrent urinary tract infections in women.* A pilot study, *Phytomedicine* 14, (4): 237-41.

LABORATORIOS  
**HelioSar** 

  
**SPAGYDIET**