



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE QUÍMICA

TENDENCIAS EN EL USO DE PROBIÓTICOS EN ALIMENTOS

TRABAJO MONOGRÁFICO DE ACTUALIZACIÓN
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICO DE ALIMENTOS
PRESENTA
LUIS BELTRÁN BENIGNO



CIUDAD DE MÉXICO

2018.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE: **Profesor: Olga del Carmen Velázquez Madrazo**

VOCAL: **Profesor: Aurora Irma Ortega Ávila**

SECRETARIO: **Profesor: Miguel Ángel Hidalgo Torres**

1er. SUPLENTE: **Profesor: Gloria Díaz Ruíz**

2° SUPLENTE: **Profesor: Norma Angélica Camacho de la Rosa**

REALIZADO EN BIBLIOTECA DE FACULTAD DE QUÍMICA, UNAM; BIDI.UNAM Y OTRAS
BIBLIOTECAS, CIUDAD UNIVERSITARIA.

ASESOR DEL TEMA:

M. en E. Olga del Carmen Velázquez Madrazo

SUSTENTANTE:

Luis Beltrán Benigno

Dedico esta tesis:

A mi madre y a mi padre que con esfuerzo y dedicación labraron el camino de mi formación profesional. Gracias por todo el cariño y apoyo que me brindaron para alcanzar esta meta.

A mis queridos hermanos Amalia, Abel, Marcelino, Reyna y Fernando, que este logro sea uno más para todos nosotros, se los dedico con mucho cariño.

A mis tíos Pedro, Zeferino, Claudio y Demetrio, quienes me brindaron su apoyo incondicional en todo momento, para ustedes con cariño.

A mis abuelos Cata y Felipe por el cariño que me brindaron de niño y con el cual crecí, gracias por su amor, y enseñanzas, siempre los recordaré.

A mis amigos con quienes aprendí el valor de la amistad, por su apoyo y deseos de culminar este proyecto.

A mis profesores de la Facultad de Química que día a día inculcaron en mi persona el interés por la Química.

Agradecimientos.

A la Universidad Nacional Autónoma de México por darme la oportunidad de formarme profesionalmente y ser parte de esta gran institución.

A la Maestra Olga por su dedicación y esfuerzo para llevar a buen término este trabajo de investigación.

A la Maestra Aurora y al Ingeniero Miguel Ángel por su tiempo para la revisión del mismo.

ÍNDICE

TENDENCIAS EN EL USO DE PROBIÓTICOS EN ALIMENTOS.....	1
1. INTRODUCCIÓN.....	1
2. ANTECEDENTES.....	3
2.1 Alimentos fermentados.....	3
2.2 La comunidad científica.....	4
2.3 Definición de probióticos.....	5
2.4 Ecosistemas de los probióticos.....	7
2.5 Beneficios probióticos.....	7
2.6 Utilización de cepas probióticas.....	8
2.7 Situación Actual.....	9
3. OBJETIVO GENERAL.....	10
3.1 Objetivos Particulares.....	10
4. METODOLOGÍA.....	10
5. MICROORGANISMOS PROBIÓTICOS.....	12
5.1 Caracterización de cultivos probióticos.....	13
5.1.1 La tolerancia a la acidez y sales biliares.....	13
5.1.2 La autoagregación y co-agregación.....	13
5.1.3 Hidrofobicidad.....	15
5.1.4 Presencia de adhesión.....	15
5.1.5 Producción de β -galactosidasa.....	16
5.1.6 Resistencia a antibióticos.....	17
5.1.7 Ausencia de los genes de virulencia.....	18

6. PROPIEDADES FUNCIONALES EN ALIMENTOS.....	20
6.1 Propiedades fisicoquímicas.....	20
6.2 Capacidad proteolítica.....	21
6.3 Producción de ácidos grasos de cadena corta.....	21
6.4 Competencia frente a patógenos.....	22
7. PROPIEDADES PROBIÓTICAS.....	22
7.1 Beneficios probióticos.....	22
7.2 Péptidos bioactivos.....	23
7.3 Competencia frente a patógenos.....	23
8. SELECCIÓN DE PROBIÓTICOS.....	24
9. COMPOSICIÓN Y FUNCIONALIDAD DE LA MICROBIOTA HUMANA....	26
9.1 Colonización.....	26
9.2 Densidad bacteriana.....	28
9.3 Funciones de la microbiota.....	28
9.4 Alteración de la microbiota.....	29
9.5 Epitelio intestinal.....	29
9.6 Equilibrio homeostático.....	30
10. METABOLITOS DE LOS PROBIÓTICOS.....	31
10.1 La disminución del pH intestinal.....	32
10.2 Producción de metabolitos probióticos.....	33
10.2.1 Ácidos grasos de cadena corta (SCFA).....	33
10.2.2 Péptidos bioactivos.....	36
10.2.2.1 Las bacteriocinas.....	38
10.2.2.2 Actividad antimicrobiana e inmunomoduladora.....	45

10.2.2.3 Actividad antioxidante.....	47
10.2.2.4 Actividad antihipercolesterolemica.....	47
10.2.2.5 Actividad antitrombótica.....	48
10.2.2.6 Actividad hipertensiva.....	48
10.2.3 Ácidos orgánicos.....	49
10.2.4 Biosurfactantes.....	50
11. MECANISMOS DE ACTIVIDAD.....	50
11.1 Actividad gastrointestinal.....	52
11.2 Actividad anti-carcinogénica.....	53
11.3 Actividad inmune.....	54
11.4 Actividad antioxidante.....	56
11.5 Actividad neuronal.....	56
12. BENEFICIOS PROBIÓTICOS EN LA SALUD.....	60
12.1 Probioticoterapia.....	60
12.1.1 Megadosis de probióticos.....	61
12.2 Utilización de probióticos en enfermedades.....	62
12.3 Enfermedades respiratorias.....	63
12.4 Infecciones del tracto urinario.....	64
12.5 Alergias.....	65
12.6 Enfermedades gastrointestinales.....	68
12.6.1 Celiaquía.....	71
12.6.2 Diarrea.....	73
12.6.2.1 Diarrea asociada a antibióticos.....	77
12.6.2.2 Diarrea por intolerancia a la lactosa.....	78

12.6.3 Síndrome de intestino irritable (IBS).....	78
12.6.3.1 Tratamiento con probióticos.....	79
12.6.4 Colitis ulcerosa.....	79
12.6.5 Cáncer colorrectal.....	80
12.6.6 Actividad contra <i>Helicobacter pylori</i>	82
12.6.7 Enterocolitis necrotizante.....	83
12.6.8 Pouchitis.....	85
12.7 Pancreatitis.....	86
12.7.1 Utilización de probióticos.....	86
12.8 Trasplante de hígado.....	86
12.8.1 Riesgo de infecciones pre-transplante de hígado.....	87
12.8.2 Riesgo de infecciones post-transplante.....	87
12.8.3 Utilización de probióticos.....	88
12.9 Síndrome metabólico.....	89
12.9.1 Obesidad.....	90
12.9.1.1 Tratamiento con probióticos.....	92
12.9.2 Enfermedades cardiovasculares.....	93
12.9.2.1 Hipotensión.....	94
12.9.2.2 Hipertensión.....	96
12.9.2.3 Hipocolesterolémicos.....	96
12.9.2.4 Hipercolesterolemia.....	99
12.9.3 Diabetes.....	100
12.9.3.1 Diabetes tipo 1.....	100
12.9.3.2 Diabetes tipo 2.....	102

12.10 Psoriasis.....	102
12.11 Sepsis.....	103
12.12 Caries.....	105
13. BIOTECNOLOGÍA.....	107
13.1 Estabilización de los probióticos.....	107
13.2 Técnicas de producción.....	111
13.3 El desarrollo de productos con probióticos.....	112
14. TENDENCIAS EN PROBIÓTICOS.....	114
14.1 El mercado y las estrategias de mercadotecnia.....	114
14.2 Distribución local de probióticos en México.....	117
14.3 Tendencias en la investigación de probióticos.....	120
15. COMERCIALIZACIÓN DE ALIMENTOS PROBIÓTICOS.....	120
15.1 Crecimiento del sector.....	120
15.2 Industria láctea.....	126
15.3 Otros productos.....	127
15.4 Industria cárnica.....	127
15.5 Simbióticos.....	129
16. PRODUCTOS PROBIÓTICOS EN EL MERCADO.....	131
16.1 Productos para regímenes especiales.....	131
16.1.1 Intolerantes a la lactosa, vegetarianos y veganos.....	131
16.1.2 Celíacos.....	132
16.1.3 Diabéticos.....	132
16.2 Productos farmacéuticos.....	133
16.3 Nutraceuticos y suplementos.....	134

16.4 Fórmulas lácteas infantiles.....	144
17. PROBIÓTICOS Y EL SECTOR AGROPECUARIO.....	154
17.1 Ensilado forrajero.....	154
17.2 Ensilado de pescado.....	154
17.3 Piensos avícolas.....	155
17.4 Piensos para porcinos.....	157
17.5 Acuicultura.....	159
18. LOS PROBIÓTICOS Y SU LEGISLACIÓN.....	161
19. CONCLUSIONES.....	166
20. TABLAS.....	168
21. ÍNDICE DE TABLAS.....	178
22. ÍNDICE DE FIGURAS.....	180
23. REFERENCIAS.....	181

TENDENCIAS EN EL USO DE PROBIÓTICOS EN ALIMENTOS

1. INTRODUCCIÓN

Desde tiempos muy lejanos, los probióticos han sido parte de la alimentación del ser humano, aunque no se sabía de su existencia. Algunas interpretaciones de la Biblia consideran que Abraham y otros profetas valoraban especialmente la leche fermentada, Plinio recomendaba el consumo de leches fermentadas para tratar la gastroenteritis y Metchnikoff publicó en 1907 “The prolongation of life. Optimistic Studies”, publicado por London: Butterworth-Heinemann (Lilly & Stillwell, 1965). La frecuente ingesta de estas cepas se ha relacionado con un bienestar en la salud del hospedero evitando diferentes enfermedades o contra restándolas; es por ello que hoy día existe una línea de investigación en cada una de las áreas de la Ciencia de la Salud, para dar a conocer los beneficios de las llamadas “cepas probióticas”, y su campo de estudio va más allá del desarrollo de nuevos productos probióticos, a nivel mundial.

La información obtenida de la literatura científica e incorporada en este trabajo de investigación, tienen el objetivo de dar a conocer algunos de los avances importantes sobre las últimas tendencias y aplicaciones de los probióticos tanto en el ámbito de investigación como en el desarrollo de nuevos productos, que afectarán directamente en la calidad de vida de los consumidores. La intención es dar una visión más amplia a los consumidores acerca de las aplicaciones de los probióticos, como cepas específicas, para contrarrestar o disminuir algunas patologías, de relevancia a nivel mundial. Entre otras aplicaciones los probióticos se han utilizado por ejemplo, para tratar el síndrome metabólico, la diabetes tipo 1 y 2, las enfermedades gastrointestinales y las alergias; sin embargo este campo de investigación es cada vez más amplio, conforme se van descubriendo nuevas cepas probióticas, las cuales requieren de más estudios científicos para corroborar su efectividad.

Es así como hoy día se ofrecen en el mercado probióticos en distintas presentaciones como suplementos, nutracéuticos, alimentos probióticos como yogur, fórmulas lácteas, cereales, bebidas, alimentos infantiles y otros; algunas sólo van dirigidas a ciertos sectores de la sociedad en función de factores como la edad, el género, la demografía, la geografía, y del beneficio que se quiera cubrir. Otras se presentan como de amplio consumo.

Los probióticos han sido incluidos en la medicina alternativa, en la medicina naturista, y son muy apreciados por sectores como los intolerantes a la lactosa, diabéticos, veganos y vegetarianos, entre otros; puede generalizarse que son muy demandados por los consumidores, por ofrecer beneficios a la salud más allá de su valor nutritivo.

Otras de las áreas importantes donde se aplica el conocimiento de los probióticos y que ha generado efectos positivos es en la agropecuaria con la introducción de probióticos en los piensos para animales de consumo humano incrementando su producción y simultáneamente contrarrestando ciertas enfermedades, por lo que han sido una alternativa para sustituir a los antibióticos.

Los datos que se han recabado, provienen de investigaciones clínicas en humanos, otras se han realizado en ratones de laboratorios e *in vitro*, en donde quedan expuestos los beneficios de cada cepa investigada, y los mecanismos por los cuales dichas cepas logran modificar ciertos estados de enfermedad. Es muy importante recordar que no se puede generalizar los beneficios de una cepa a todas las cepas de un mismo género; los atributos probióticos son dependientes de cada cepa.

En las investigaciones *in vivo* se han evaluado algunas cepas probióticas para diferentes grupos demográficos, con resultados que pueden irse integrando en etapas, dependiendo de factores como cuándo y dónde se aplican (de manera preventiva, con alimentos, en centros de cuidados intensivos) y el tipo de individuos (sanos, en riesgo, enfermos), entre otros.

En cuanto a las tendencias en la producción y utilización de productos probióticos, éstos son muy demandados por consumidores que requieren mejorar su salud, entre los que se encuentran deportistas, personas sedentarias, personas de la tercera edad, o jóvenes que se preocupan cada vez más por su alimentación y estado físico. Sin embargo el consumidor debe saber que los atributos probióticos deben estar sustentados en estudios científicos y que son específicos. También es importante que el consumidor recuerde que se requiere un consumo cotidiano (diario o más frecuente) de dosis elevadas (10^7 UFC/g de alimento, al menos).

Es de gran interés aplicar los beneficios conocidos de las cepas probióticas hacia los diferentes sectores, promoviendo la salud y mejorando su calidad de vida, con ello se podría disminuir el impacto social y económico en el sector salud a nivel mundial (Berkeley, 2014).

Para ello es necesario realizar más investigaciones con resultados concluyentes que sustenten la aplicación de los probióticos en los diferentes productos para la salud y que además tal información esté disponible al consumidor.

2. ANTECEDENTES

2.1 Alimentos fermentados

La fermentación microbiana de alimentos se conoce desde la antigüedad; algunos de los alimentos, por ejemplo, se utilizaban en ritos religiosos como es el caso del *Kéfir*. El consumo de estos alimentos y/o bebidas se mencionan en la Biblia así como en los primeros textos sagrados hindúes (Amara y Shibl, 2015; Johnson y Klaenhammer, 2014).

Las bacterias que se utilizan para fermentar los alimentos son las bacterias ácido lácticas (BAL). Los alimentos que principalmente se utilizan son: la leche, la carne, los vegetales, bebidas, productos lácteos y productos de panadería. Ayudan en su conservación confiriéndoles excelentes atributos sensoriales (Jeronymo-Ceneviva *et.al.*, 2014; Harzallah y Belhadj, 2013; Johnson y Klaenhammer, 2014).

Los conocimientos adquiridos para la fermentación de los alimentos a lo largo de la historia, han sido transmitidos de generación en generación. En algunos casos, las personas mantuvieron los cultivos para después emplearlos en la elaboración de pan y bebidas alcohólicas (Amara y Shibl, 2015). Hacia el siglo XIX, Pasteur patentó una levadura de vinificación (Pasteur, 1873).

Alimentos fermentados como el *Kéfir*, *Koumiss*, *Leben* y *Dahi*, que junto al yogur y productos de crema ácida pudieron ser el resultado de contaminaciones casuales en entornos favorables, alimentos que todavía se consumen en el mundo (Amara y Shibl, 2015; Johnson y Klaenhammer, 2014).

Entre la gran variedad de alimentos fermentados, se mencionan algunas características de los siguientes:

El *Kéfir* es un producto lácteo fermentado originario del Caucaso del Norte. El nombre de *kéfir* se deriva de la palabra de la lengua turca *keyif*, que significa "buena sensación" por el sentimiento que se experimenta después de beberlo. La bebida *Kéfir* tiene una larga tradición de consumo en Europa del Este, y ahora se está extendiendo por todo el mundo debido a sus propiedades potenciales asociados a la salud (Leite, *et al.*, 2015).

Koumiss es una bebida de leche de yegua fermentada de una manera espontánea y ha sido tradicionalmente popular entre las poblaciones nómadas de Asia Central y las zonas de Mongolia (Rong, *et al.*, 2015).

El *Shubat* es leche fermentada de camello, el cual es enriquecido, al igual que el *Koumiss*, con sustancias bioactivas de origen vegetal, con vitaminas y microelementos, son productos lácteos nacionales tradicionales de la cocina de Kazakh (Shingisov, *et.al.*, 2015).

Tarhana contiene proteínas de la leche, principalmente caseína y proteínas de trigo (por ejemplo gluteninas y gliadinas) originarios de yogur y harina utilizada en la preparación *tarhana*. Algunas proteínas de los alimentos son capaces de formar buenas espumas, y su capacidad para formar y mantener espumas estables depende del tipo de proteína, el grado de desnaturalización, pH, temperatura y métodos de procesamiento (Magala, *et al.*, 2013).

Algunos productos son similares entre sí, suelen llamarse de diferente forma dependiendo de la región, por ejemplo *kishk* en Egipto, Siria, Líbano y Jordania, *kushuk* en Irak, *trahana* en Grecia y *tahonya/talkuna* en Hungría y Finlandia (Magala, *et al.*, 2013).

En la actualidad existen diversos estudios científicos que reportan la capacidad de los alimentos fermentados para reducir la incidencia de enfermedades graves con una ingesta regular de ellos. Los estudios científicos indican que la producción de ácido láctico de las BAL es un agente promotor de la salud (Franz, *et al.*, 2014).

2.2 La comunidad científica

Al comienzo del siglo XX, los probióticos fueron considerados desde una perspectiva científica por el trabajo de Metchnikoff (1908), cuando postuló su hipótesis acerca de la influencia de la microbiota intestinal sobre el envejecimiento. Según él, los procesos de putrefacción en el intestino permitían la formación de toxinas que contribuían a la degeneración del cuerpo y propuso que el consumo de bacterias ácido lácticas en la leche fermentada podía disminuir los efectos adversos y reducir los procesos dañinos en el organismo (Manzano, 2012).

Fue Ilya Ilyich Metchnikoff, ganador del Premio Nobel de Medicina en 1908, quien mediante sus investigaciones en el Instituto Pasteur describió lo que ahora se conoce como probiótico. Él relacionó la salud y la longevidad de los habitantes de algunas localidades de Europa Oriental, con la ingesta de las bacterias presentes en el yogur. En 1907, postuló que las bacterias estaban involucradas en la

fermentación de yogur, y sostuvo que *Lactobacillus bulgaricus* y *Streptococcus thermophilus*, suprimen las fermentaciones de tipo de putrefacción de la microbiota intestinal por lo cual, el consumo de estos yogures era importante para mantener la salud. Metchnikoff explicó que, los probióticos podrían hacer un trabajo extra mediante la digestión de los componentes inusuales exactamente igual a lo que sucede con los animales rumiantes. (Amara y Shibl, 2015).

A partir de su descubrimiento se han realizado infinidad de estudios científicos en diversas áreas de la salud que avalen los beneficios de los probióticos principalmente para contrarrestar enfermedades sin el uso de antibióticos.

Por otra parte la industria alimentaria y farmacéutica ha dado un giro importante al ser los principales promotores e innovadores de productos probióticos. Ellos han ido desarrollando diferentes matrices óptimas para lograr el alcance de los beneficios que aportan las cepas probióticas. En este contexto, el efecto probiótico de productos a base de leche se ha documentado desde los tiempos de Metchnikoff, ya que representan una matriz óptima para el crecimiento de las bacterias ácido-lácticas beneficiosas (BAL) por ejemplo *Bifidobacterium* (Botta, *et al.*, 2015).

2.3 Definición de probióticos

Los probióticos del griego “*pro*” para; y “*bios*” vida, existen en nuestros alimentos tradicionales desde tiempos remotos como en bebidas, pescados salados, yogur y diferentes tipos de quesos (Amara y Shibl, 2015), y a partir de su investigación muchos autores los han definido de diferente forma:

- Kollat fue el primer científico que, usó el término probiótico, en 1953, para describir la restauración de la salud de pacientes malnutridos por diferentes suplementos orgánicos e inorgánicos (Harzallah y Belhadj, 2013).
- Vergio en 1954, propuso que el desequilibrio microbiano en el cuerpo, causado por el tratamiento con antibióticos podría ser restaurado por una dieta rica en probióticos, sugerencia citada por muchos como la primera referencia de probióticos, como son definidos actualmente (Harzallah y Belhadj, 2013).
- Kolb reconoció los efectos perjudiciales de la terapia con antibióticos y propuso la prevención por probióticos (Franz, *et al.*, 2014).
- En 1965, Lilly y Stillwell definieron probióticos como “microorganismos promotores del crecimiento de otros microorganismos” y a partir de entonces, los

probióticos han sido redefinidos varias veces (Franz *et al.*, 2014; Amara y Shibl, 2015).

- Parker (1974), propone que los probióticos son “organismos y sustancias que contribuyen al equilibrio microbiano intestinal”. Mientras que Fuller definió a los probióticos como “un suplemento alimenticio de microbios vivos los cuales afectan benéficamente al animal hospedero mejorando el balance microbiano de su intestino” (Franz, *et al.*, 2014).

- Havenaar y cols. (1992) definieron a los probióticos como “un monocultivo o una mezcla de cultivos de microorganismos vivos, los cuales cuando son aplicados al animal o al hombre afectan benéficamente al hospedero, mejorando las propiedades de la flora indígena” (Franz, *et al.*, 2014).

- En Alemania, *The German Federal Institute for Health and Consumer Protection and Veterinary Medicine* (actualmente *Federal Institute for Risk Assessment*) definió a los probióticos como “microorganismos vivos específicos los cuales alcanzan el tracto intestinal en forma activa y en suficiente cantidad para afectar positivamente la salud del hospedero” (Franz, *et al.*, 2014).

- La Organización de Agricultura y Alimentación de las Naciones Unidas y la Organización Mundial de la Salud (FAO/WHO por sus siglas en inglés) y la Asociación Científica Internacional de Probióticos y Prebióticos (ISAPP por sus siglas en inglés), definen a los probióticos como “microorganismos vivos que, cuando se administran en una adecuada cantidad, confieren un beneficio a la salud del hospedero” (Amara y Shibl, 2015; Mani-López, *et al.*, 2014 y Miranda-Novales, *et al.*, 2012).

- También los probióticos pueden ser definidos como “microorganismos administrados en un número adecuado, que siguen existiendo en la microbiota intestinal (que algunos denominan biored), para ejercer un efecto positivo a la salud” (Amara y Shibl, 2015).

Otras definiciones avanzadas a través de los años han sido restrictivas por la especificación de mecanismos, sitios de acción, formatos de entrega, métodos u hospedero (Harzallah y Belhadj, 2013).

Probióticos, por ahora, es un nombre muy familiar tanto en el sector alimentario como en el sector farmacéutico. Este término engloba *in vivo*, microorganismos generalmente reconocidos como seguros, (GRAS por sus siglas en inglés), que al

ser ingeridos en cantidades adecuadas, confieren al consumidor una salud vigorosa, posteriormente se ampliará más sobre ellos.

Los probióticos han sido validados para mejorar el estado antioxidante, aumentar las defensas inmunes contra las infecciones virales y tumores, y aumentar la funcionalidad de la barrera gastrointestinal, principalmente (Patel, *et al.*, 2015).

En la actualidad se buscan cepas probióticas que cumplan ciertas características a fin de que logren el beneficio deseado en el hospedero; de esta manera se buscan que sean de origen humano, no patógenos, resistentes al procesamiento, estables en secreciones ácidas y biliares, capaces de adherirse a la pared epitelial, capaces de persistir en el tracto gastrointestinal y de influir en la actividad metabólica local (Miranda-Novales, 2012).

2.4 Ecosistemas de los probióticos

Los probióticos pueden encontrarse en diferentes ecosistemas de nuestro planeta por ejemplo, los podemos encontrar naturalmente en el suelo, agua, estiércol, aguas residuales, ensilaje y plantas. Son parte de la microbiota en membranas mucosas, tales como los intestinos, boca, piel, órganos urinario y genital tanto en humanos como en animales, y teniendo una influencia benéfica en estos ecosistemas (Harzallah y Belhadj, 2013).

A pesar de la preocupación de los investigadores de obtener cepas probióticas genéticamente estables, se han descrito recientemente nuevas fuentes de aislamiento de bacterias ácido lácticas (BAL) con beneficios probióticos potenciales, tales como frutas de tipo salvaje, verduras fermentadas o polen (Benavides, *et al.*, 2016).

2.5 Beneficios Probióticos

Las bacterias probióticas se han consumido a través de los tiempos mediante la ingesta de alimentos, encontrándose principalmente en el grupo de los lácteos, específicamente en leches fermentada como el yogur; son ellos los transportadores más destacados para la entrega de cepas probióticas al cuerpo humano y animal. Estas matrices, al proteger a los probióticos durante el paso por el tracto gastrointestinal (GIT por sus siglas en inglés) aseguran la posibilidad de que dichas cepas colonicen el intestino y generen los beneficios esperados (Jeronymo-Ceneviva *et.al.*, 2014), entre los que se encuentran: el mantener una barrera microbiana contra patógenos potenciales y establecidos; regular la respuesta inmune contra infecciones virales y tumores, motilidad, perfusión, y permeabilidad de la pared intestinal; producir vitaminas, aumentar la funcionalidad

de la barrera gastrointestinal y mejorar el estado antioxidante (Chávez-Tapia, *et al.*, 2015; Patel, *et.al.*, 2015).

Los probióticos son reconocidos como GRAS y, por su actividad antimicrobiana y antioxidante, además son utilizadas en la biopreservación de los alimentos (Harzallah y Belhadj, 2013). Conviene señalar que esta es una de las tendencias más destacadas en el uso de probióticos y de métodos de conservación.

Muchas de las primeras cepas utilizadas como probióticos en diferentes productos forman parte de la microbiota bacteriana intestinal, sin embargo recientes estudios indican que no necesariamente deben provenir del intestino, siempre y cuando tengan un efecto beneficioso en la salud humana y animal (Harzallah y Belhadj, 2013; Kojima, *et.al.*, 2016).

2.6 Utilización de Cepas probióticas

Las bacterias más utilizadas como probióticos son del género *Lactobacillus* y *Bifidobacteria*, pero otros productos incorporan organismos como cocos gram-positivo, bacilos y levaduras. En formulaciones farmacéuticas también se utiliza *Escherichia coli* como probiótico, pero no en alimentos puesto que se considera un indicador de contaminación fecal (Fuchs-Tarlovsky, *et al.*, 2016).

Los probióticos son utilizados como tratamiento adyuvante para muchas enfermedades que afectan el tracto gastrointestinal (GIT por sus siglas en inglés), tales como diarrea, enfermedad inflamatoria del intestino, IBD por sus siglas en inglés, cáncer, infección por *Helicobacter pylori*, vaginosis, alergia e intolerancia a la lactosa (Chávez-Tapia, *et al.*, 2015).

En Japón, a principios de 1930, Shirota consiguió aislar cepas de bacterias existentes en la microbiota intestinal de individuos sanos. Tales cepas son capaces de sobrevivir y pasar a través del intestino. Él utilizó este tipo de cepas para desarrollar leches fermentadas y ponerlas a prueba en pacientes, con resultados positivos; por lo que introdujo sus primeros productos probióticos en el mercado, con el nombre de Shirota (más tarde llamado *Lactobacillus casei Shirota*) de la Compañía Yakult Honsha (Amara y Shibl, 2015).

Las especies de *E. coli* incluyen la cepa probiótica *E. coli* cepa *Nissle 1917* (*EcN* por sus siglas en inglés) que afecta beneficiosamente al huésped. El probiótico *E. coli* cepa *Nissle 1917* (*EcN*) se ha utilizado en la medicina humana desde hace casi 100 años como una demostración de fármaco microbiano –entre otros- teniendo efectos benéficos en la diarrea aguda en lactantes y niños pequeños, y también previene la diarrea en terneros y cerdos (Splichalova, *et al.*, 2014). *EcN* ha estado

en uso en la medicina como un medicamento probiótico (Mutaflor®) desde 1917 y se aplica en el tratamiento de diversas disfunciones y enfermedades del tracto intestinal (Rund, *et al.*, 2013).

La cepa *EcN* es una alternativa eficaz en el mantenimiento de la remisión en pacientes con colitis ulcerosa similar a mesalazina (ácido 5-aminosalicílico). También se ha utilizado en estreñimiento habitual crónica y diarrea en niños pequeños. Aunque aún se comprende poco acerca de los mecanismos moleculares responsables de la eficacia clínica de *EcN* (Rund, *et al.*, 2013).

La presentación de los preparados probióticos está ampliamente disponible a los consumidores en forma de polvos, tabletas, bebidas y productos lácteos fermentados. La tendencia está llevando a elaborar productos simbióticos, es decir, aquellos que incorporan a los probióticos, los prebióticos o compuestos que los nutren, generalmente fructooligosacáridos. El rápido incremento en el uso médico de los probióticos y prebióticos en los últimos años ha confirmado su excelente perfil de seguridad (Fuchs-Tarlovsky, *et al.*, 2016).

En cuanto a la industria de alimentos se refiere, las BAL son ampliamente utilizadas como iniciadores para lograr cambios favorables en la textura, aroma, sabor y acidez de los alimentos. (Harzallah y Belhadj, 2013). Desde su descubrimiento las bacterias ácido lácticas (BAL) han ido ganando mucho interés en varias aplicaciones como cultivos iniciadores en fermentaciones de alimentos, probióticos farmacéuticos, y como agentes de control biológico (Harzallah y Belhadj, 2013). Los beneficios solamente se otorgan de manera individual la cepa administrada (Machairas, *et al.*, 2015).

2.7 Situación Actual

Hoy en día, se considera que los probióticos son necesarios para tener una vida saludable; por ello, cuando la microbiota ha sido afectada gravemente por cualquier causa, los probióticos se deben administrar en dosis grandes ya sea mediante alimentos o en formas farmacéuticas adecuadas (Amara y Shibl, 2015).

Debido a que los microorganismos dañinos se encuentran presentes en diversos ambientes incluyendo alimentos, la sola presencia de probióticos evita que causen grandes daños en el tracto gastrointestinal, evitando la posibilidad de que se multipliquen (Amara y Shibl, 2015). Algunos hábitos y formas de alimentación pueden favorecer a los microorganismos patógenos y/o dañinos, alterando el balance de la microbiota del hospedero, en este caso la mejor solución es

mantener poblaciones adecuadas de microorganismos que sean benéficos, mediante un consumo regular de probióticos.

3. OBJETIVO GENERAL

- Recopilar información científica actualizada para el consumidor, a través del análisis de las tendencias de investigación y utilización de probióticos para consumo humano y sus consecuencias.

3.1 Objetivos particulares

- Resumir los avances reportados de los últimos cinco años, en las publicaciones más importantes sobre probióticos, con énfasis en la salud humana
- Reportar las tendencias en los productos industriales a base de probióticos.
- Analizar la información actualizada disponible para informar al consumidor sobre alternativas científicamente fundamentadas en el consumo de probióticos.

4. METODOLOGÍA

Este es un trabajo de actualización bibliográfica, que se llevó a cabo revisando las siguientes publicaciones:

<i>Acta Scientiarum Polonorum, Technologia Alimentaria</i>	<i>Journal of Hospital Infection</i>
<i>Advances in Integrative Medicine</i>	<i>Journal of Microbiological Methods</i>
<i>Alexandria Journal of Veterinary Sciences</i>	<i>Journal of Oral Biosciences</i>
<i>Antonie Van Leeuwenhoek</i>	<i>Journal of Translational Medicine</i>
<i>Annual Review of Physiology</i>	<i>Journal Molecular Microbiology and Biotechnology</i>
<i>Applied Microbiology and Biotechnology</i>	Medisur
<i>Aquaculture</i>	<i>Modern Applied Science</i>
<i>ARYA in Atherosclerosis</i>	<i>Nutrition</i>
<i>Autoimmunity Reviews</i>	Perspectivas en Nutrición Humana
<i>BMC Microbiology</i>	PLoS ONE
<i>Clínica e Investigación en Arteriosclerosis</i>	<i>Probiotics and antimicrobial Proteins</i>
<i>Curren Microbiology</i>	Repertorio de Medicina y Cirugía

Enfermedades Infecciosas y Microbiología	<i>Research in Microbiology</i>
<i>European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics</i>	Revista Argentina de Microbiología
<i>Explore</i>	Revista Ciencias de la Salud
<i>Frontiers in Microbiology</i>	Revista de Divulgación Científica y Tecnológica de la Universidad Veracruzana
<i>GAIN Report</i>	Revista Facultad Nacional de Agronomía
<i>Genetics and Molecular Research</i>	Revista Fuente
<i>International Dairy Journal</i>	Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas
<i>International Journal Bioautomation</i>	Revista Mexicana de Ingeniería Química
<i>International Journal of Antimicrobial Agents</i>	Revista Sul-Brasileira de Odontología
<i>International Journal of Biological Macromolecules</i>	<i>Society of Dairy Technology</i>
<i>International Journal of Food Microbiology</i>	<i>South Asian Journal of Experimental Biology</i>
<i>International Journal of Medical Microbiology</i>	Temas Selectos de Ingeniería de Alimentos
<i>International Journal of Molecular Sciences</i>	<i>The Journal of Alternative and Complementary Medicine</i>
<i>Journal Aquaculture Research and Development</i>	<i>The Journal of Allergy and Clinical Immunology</i>
<i>Journal of Bioscience and Bioengineering</i>	<i>The Journal of Nutrition</i>
<i>Journal of Biotechnology</i>	Veterinaria México
<i>Journal of Critical Care</i>	<i>World Journal of Gastroenterology</i>
<i>Journal of Dairy Science</i>	
<i>Journal of Functional Foods</i>	

De éstas publicaciones se revisaron los últimos cinco años y se seleccionaron los artículos relacionados con probióticos y enfermedades gastrointestinales, así como los mecanismos de acción de las cepas probióticas, la tecnología para producirlas en la industria en el sector agropecuario, farmacéutico y alimentario. Por último se seleccionó y se ordenó la información relevante, que se presenta a continuación.

5. MICROORGANISMOS PROBIÓTICOS

De acuerdo con la literatura científica se reconocen muchas especies diferentes de microorganismos probióticos en todo el mundo, los cuales pueden ser aislados desde diferentes orígenes, como del tracto intestinal humano y de animales, de carnes, frutas y vegetales fermentados entre otros. La mayoría de las cepas probióticas pertenecen al grupo de las bacterias ácido lácticas y son usadas por la industria alimentaria para la elaboración de productos fermentados, predominando entre ellos los géneros *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* (Ramírez-Ramírez, *et.al.*, 2011).

Considerando las definiciones mencionadas de probióticos, la actividad probiótica está asociada con los siguientes microorganismos más importantes y se muestran en la siguiente tabla.

Tabla 1. Cepas probióticas más importantes.

Grupo	Género	Especies
Bacterias	<i>Bacillus</i>	<i>coagulans</i>
	<i>Bifidobacterium</i>	<i>bifidum, infantis, adolescentis, longum, thermophilum, breve, lactis, animalis.</i>
	<i>Enterococcus</i>	<i>faecium</i>
	<i>Escherichia</i>	<i>coli</i> no-patógenas (cepa Nissle 1917)
	<i>Faecalibacterium</i>	----
	<i>Lactobacillus</i>	<i>acidophilus, sporogenes, plantarum, rhamnosum, delbrueckii, reuteri, fermentum, lactus, cellobiosus, brevis, casei, farciminis, paracasei, gasseri, crispatus, salivarius, rhamnosus Gorbach-Goldin LGG.</i>
	<i>Lactococcus</i>	-----
	<i>Leuconostoc</i>	<i>mesenteroides</i>
	<i>Oenococcus</i>	-----
	<i>Pediococcus</i>	-----
	<i>Propionibacterium</i>	-----
Mohos y Levaduras	<i>Aspergillus</i>	<i>niger, oryzae</i>
	<i>Candida</i>	<i>pintolopesii</i>
	<i>Saccharomyces</i>	<i>cerevisiae, boulardii</i>

Fuente: Elaborado por el autor a partir de: Amara y Shibl, 2015; Dwivedi, *et al.*, 2016; Rund, *et al.*, 2013; Patel, *et al.* 2015.

5.1 Caracterización de cultivos probióticos

Los investigadores Jeronymo-Ceneviva y cols. (2014), indican que las propiedades más importantes que caracterizan a un microorganismo como un cultivo probiótico son:

- a. La tolerancia al pH y sales biliares.
- b. La autoagregación y co-agregación.
- c. Hidrofobicidad.
- d. Evaluación de la presencia de los genes codificados por las proteínas de adhesión Mapa y Mub y el factor de elongación Ef-tu.
- e. Estudio de la producción de β -galactosidasa.
- f. Sobrevivencia en presencia de medicamentos comerciales.
- g. La ausencia de los genes codificados como factores de virulencia.

A continuación se describen estas propiedades:

5.1.1 La tolerancia a la acidez y sales biliares

Los organismos productores de ácido láctico al disminuir el pH intestinal favorecen el crecimiento de más organismos beneficiosos. Por ejemplo, se ha reportado que *LGG* altera la microecología intestinal creando un ambiente que promueve el crecimiento de bacterias anaeróbicas, particularmente *Bifidobacterias*, *Bacteroides*, y *Clostridia* (Fuchs-Tarlovsky, *et al.*, 2016).

Todos los microorganismos que ingresan al tracto digestivo humano deben sobrevivir la acidez del ambiente estomacal y las sales biliares así como las enzimas del intestino delgado para llegar al colon. Estos sobrevivientes se convertirán "transitoriamente" en el ecosistema intestinal y enfrentarán los desafíos asociados y tendrán que lidiar con la mucosa intestinal, los microbios gastrointestinales residentes y el sistema inmune e innato del huésped. Los microbios ingeridos pueden afectar la homeostasis intestinal y el equilibrio inmune interactuando con los compuestos lumbinales, interactuando físicamente con las células del huésped, o a través de su superficie intrínseca y mediante la secreción de moléculas bioactivas debido a sus actividades metabólicas. Es por ello que las bacterias ácido lácticas generalmente presentan resistencia a la acidez y sobreviven bien en el tracto digestivo. (Plé, *et al.*, 2015).

5.1.2 La autoagregación y co-agregación

La mayor importancia en varios nichos ecológicos es la agregación entre microorganismos de la misma cepa (auto-agregación) o entre cepas genéticamente diferentes (co-agregación). Los organismos con habilidad para

agregarse con otra bacteria tienen ventajas sobre los organismos sin agregación (Fuchs-Tarlovsky, *et al.*, 2016).

Además la agregación de la bacteria probiótica puede activar una adecuada masa para formar bio-películas y adherirse a la superficie de la mucosa del huésped ejerciendo sus funciones, como la de regular la mucina que codifica genes que estimulan la producción de moco para formar una barrera protectora (Fuchs-Tarlovsky, *et al.*, 2016).

Jeronymo-Ceneviva y cols. (2014) reportan que el nivel más alto de la autoagregación depende de la temperatura, como se muestra en la siguiente tabla.

Tabla 2. Nivel más alto de autoagregación de cinco cepas en estudio.

Cepa	Temperatura	% de autoagregación
SJRP44 (<i>Leuc. citreum</i>)	4°C	55.2 %
SJRP58 (<i>Leuc. mesenteroides subsp. mesenteroides</i>)	4°C	31.4 %
SJRP57 (<i>Lact. dellbrueckii subsp. bulgaricus</i>)	37°C	59.2%
SJRP35 (<i>Lact. casei</i>)	4° C	59.45 %
SJRP35 (<i>Lact. casei</i>)	37°C	58.2 %

Fuente: Elaborado por el autor a partir de Jeronymo-Ceneviva *et al*, 2014.

Los datos obtenidos en este estudio indican que el nivel más alto de autoagregación a una cierta temperatura se asegura la adhesión de la biopelícula probiótica en la mucosa.

Otro dato interesante que observaron estos autores es la sensibilización de una cepa patógena como lo es *L. monocytogenes*, a las sustancias antimicrobianas (péptidos antimicrobianos) producidos por las diferentes cepas ácido lácticas (BAL); lo que explica la disminución de la presencia de éste patógeno en el tracto gastrointestinal. A partir de estas observaciones, determinaron que una cepa probiótica depende del alimento matriz y de la temperatura, para producir bacteriocinas que prevengan ó reduzcan el desarrollo de microorganismos patógenos y no patógenos en alimentos fermentados (Jeronymo-Ceneviva, *et al.*, 2014).

Los altos niveles de auto-agregación son interesantes para los propósitos terapéuticos y tecnológicos ya que cuando las cepas de BAL se adjuntan a la mucosa intestinal y a las células epiteliales, ellos pueden prevenir la adhesión de

microorganismos patógenos evitando su desarrollo y por lo tanto activan el sistema inmune (Jeronymo-Ceneviva, *et al.*, 2014).

En un claro ejemplo de adhesión a la mucosa intestinal como un factor importante para que las bacterias probióticas sobrevivan y se multipliquen en el TGI del huésped, Jeronymo-Ceneviva y colabs. (2014), realizaron una simulación del proceso de fermentación a 42°C, obteniendo como resultado que la cepa SJRP35 de *Lactobacillus caseii*, mostró el nivel más alto de co-agregación en combinación con la cepa patogénica *L. monocytogenes* ATCC 7644 (49.1%), y también en co-agregación con cepas no patogénicas tales como *L. innocua* ATCC 33090 (56.8%) y *Enterococcus faecalis* ATCC 19443 (46.7%).

5.1.3 Hidrofobicidad

Ésta propiedad la otorga la superficie bacteriana a los microorganismos y, se vincula con la adhesión de bacterias probióticas a las células epiteliales del intestino del hospedero, de este modo una mayor hidrofobicidad permitirá en las bacterias probióticas una mayor adhesión (Iaconelli, *et al.*, 2015).

La adhesión permite que los enlaces entre la superficie de los microorganismos y la capa protectora de la mucosa suprayacente de las células epiteliales del TGI del hospedero estén involucradas en la adherencia y colonización de las bacterias probióticas (Iaconelli *et al.*, 2015 y Jeronymo-Ceneviva, *et al.*, 2014).

Esta propiedad es fundamental al momento de caracterizar a los probióticos, porque permite que un probiótico sea competitivo contra patógenos principalmente, y que actúe en beneficio del hospedero. Existen algunas proteínas en la superficie celular de los probióticos que realizan la función de adhesión y que a continuación se describen.

5.1.4 Presencia de adhesión

Algunas cepas pueden producir proteínas específicas para adherirse, como fibrinonectina (Fbp), proteína enlazada al colágeno (Cnbp), proteína enlazada a la mucosa (Mub), una proteína que promueve la adhesión a la mucosa (Mapa) y el factor de elongación tu (Ef-tu), (Jeronymo-Ceneviva, *et al.*, 2014).

De estas proteínas las más importantes que permiten la adhesión de bacterias probióticas a las células intestinales son: Mub, Mapa y Ef-tu. La producción de estas proteínas es muy importante para las bacterias probióticas a fin de evaluar la habilidad de la colonización en el TGI (Jeronymo-Ceneviva, *et al.*, 2014).

Los probióticos también pueden regular los genes que codifican la mucina y que estimulan la producción de moco para formar una barrera protectora. (Fuchs-Tarlovsky, *et al.*, 2016).

A diferencia de las demás cepas probióticas la cepa *E. coli Nissle 1917*, (*EcN* por sus siglas en inglés) considerada una cepa probiótica, contiene flagelos en su pared celular que le permiten adherirse a la mucosa intestinal; en sus fimbrias se encuentran adhesinas como fimbria F1C, fimbria F1A, fimbria curli, flagelo H1 y dos microcinas diferentes que le permiten realizar esta función y de esta forma inhibir la invasión de células epiteliales intestinales de bacterias enteroinvasivas (Rund, *et al.* 2013).

Por otra parte, las cepas de *E. coli* productoras de toxinas *Shiga 1* y *2* son resistentes a los antibióticos. Es por ello que los probióticos suelen ser una opción para eliminar este tipo de patógenos. De esta forma Rund y cols., reportan que *EcN* reduce la producción de toxinas *Shiga 1 (Stx1)* de *STEC O26:H11* (03-03231) y *STEC O91:H-* (03-06891), (*E. coli* productora de toxinas *Shiga*, por sus siglas en inglés), también reduce la producción de toxinas *Shiga 2 (Stx2)* de *STEC O157:H7* (97-10085), estas toxinas son las responsables de los síntomas gastrointestinales y la diarrea. (Rund, *et al.*, 2013).

Debido a sus propiedades probióticas *EcN* ha sido utilizado en medicina como un fármaco probiótico desde 1917, y puede ser aplicado para el tratamiento de varias disfunciones y enfermedades del tracto intestinal, así como de la constipación habitual crónica y la diarrea en niños pequeños (Rund, *et al.*, 2013).

5.1.5 Producción de β -galactosidasa

Otro efecto benéfico atribuido a las bacterias probióticas se debe a la producción de la enzima β -galactosidasa, la cual mejora los síntomas de la intolerancia a la lactosa. Esta enzima es responsable de hidrolizar la lactosa en glucosa y galactosa, su presencia en leche fermentada hace que se obtengan bajos niveles de lactosa y por consecuencia al consumirla, bajos niveles de lactosa en el intestino humano (Jeronymo-Ceneviva, *et al.*, 2014).

De esta forma los monosacáridos pueden ser absorbidos evitando malestares, gases y flatulencia en personas intolerantes a la lactosa, es por ello que se puede recomendar la ingesta de leches fermentadas.

Sin embargo se ha encontrado en la literatura científica que no todas las bacterias probióticas producen este tipo de enzima, por ejemplo se ha comparado entre dos

cepas distintas del mismo género como *Leuconostoc citreum* y *Leuconostoc mesenteroides subsp. mesenteroides*, la primera no produce dicha enzima como la segunda (Jeronymo-Ceneviva, *et al.*, 2014).

Tabla 3. Cepas probióticas productoras de la enzima β -galactosidasa.

Origen	Cepa
Leche pasteurizada, leche no pasteurizada y queso.	<i>Lactobacillus</i> , <i>Lact. delbruekii subsp. bulgaricus</i> , <i>Lact. delbruekii subsp. lactis</i> , <i>Lact. casei subsp. casei</i>

Fuente: Elaborado por el autor a partir de Jeronymo-Ceneviva, *et al.*, 2014.

Otra de las características que deben tomarse en cuenta es la sobrevivencia de los probióticos en presencia de medicamentos que a continuación se menciona.

5.1.6 Resistencia a antibióticos

Debido a que los patógenos altamente resistentes a los antibióticos van en aumento mientras que el desarrollo de nuevos antibióticos se ha estancado, el tratamiento de enfermedades gastrointestinales con probióticos es una alternativa ante esta situación (Rund, *et al.*, 2013).

Se ha reportado que las cepas *Leuconostoc mesenteroides subsp. mesenteroides*, *Lactobacillus casei*, *Leuconostoc citreum*, *Lactobacillus delbrueckii subsp. bulgaricus*, sobrevivieron al exponerlas a sesenta y cinco antibióticos de marcas comerciales; sin embargo fueron inhibidas por medicamentos antiinflamatorios que contienen ibuprofeno, ketoprofeno y diclofenaco potásico así como también por antihistaminas, que contienen clorhidrato de prometazina y loratadina (Jeronymo-Ceneviva, *et al.*, 2014).

La siguiente tabla muestra la concentración mínima inhibitoria (MIC por sus siglas en inglés) del metotrexato sódico sobre algunas cepas probióticas, para determinar su sobrevivencia.

Tabla 4. Concentración mínima inhibitoria (MIC) de probióticos expuestos a metotrexato sódico.

Probióticos	MIC de metotrexato sódico
<i>Lactobacillus casei</i> , <i>Leuconostoc citreum</i> y <i>Lactobacillus delbrueckii subsp. bulgaricus</i>	< 0.4 mg/mL
<i>Leuconostoc mesenteroides subsp. mesenteroides</i> .	0.5 mg/mL

Fuente: Elaborado por el autor a partir de Jeronymo-Ceneviva, *et al.*, 2014.

Tabla 5. Resistencia a antibióticos.

Cepa	% de resistencia*
<i>Leuconostoc citreum</i>	16 %
<i>Leuconostoc mesenteroides subsp. mesenteroides</i>	16 %
<i>Lactobacillus delbrueckii subsp. bulgaricus</i>	21.05 %
<i>Lactobacillus casei</i>	10.52 %

*El estudio se realizó con un total de 19 antibióticos, siendo todas resistentes a vancomicina.

Fuente: elaborado por el autor a partir de Jeronymo-Ceneviva, *et al.*, 2014.

De esta manera algunos probióticos se podrían incluir en el tratamiento con antibióticos para una mejor recuperación del paciente.

Otra característica de un probiótico son los genes como factores de virulencia que pudieran contener y, que a continuación se mencionan.

5.1.7 Ausencia de los genes de virulencia

Los estudios genéticos de factores de virulencia incluyen los siguientes genes:

- *gelE* (gelatinasa), que asociada a la lipocalina es una glicoproteína que se codifica a partir de un gen que contiene siete exones, y constituye una defensa en contra de los tóxicos (p. ej. lípidos oxidados o sobrecarga de hierro), tiene una potente acción bacteriostática al atrapar y limitar la disponibilidad del hierro. Es un biomarcador en la lesión renal isquémica o nefrotóxica; se detecta en sangre y orina poco después del daño renal agudo. (Carrillo-Esper, *et al.*, 2011; Jeronymo-Ceneviva, *et al.*, 2014).

- *hyl* (hialuronidasa), presente en algunas bacterias patógenas, hidroliza el ácido hialurónico de la matriz extracelular; *asa1* (substancia de agregación), la cual induce la internalización del microorganismo en las células HT-29, con lo cual le permite sobrevivir a la fagocitosis macrofágica (Jeronymo-Ceneviva, *et al.*, 2014).
- *esp*, la proteína de superficie extracelular, la cual promueve la adhesión, colonización y evasión del sistema inmune, también participa en la generación de biopelícula y aparentemente cumple un rol en la resistencia antimicrobiana.
- *cylA* (citolisina), también denominada hemolisina, que posee propiedades β -hemolíticas en humanos y es bactericida contra bacterias grampositivas,
- *EfaA* (antígeno A), que se asocia a la adherencia de la bacteria tanto a células bióticas y superficies abióticas, además de participar en ciertas etapas de la formación de biopelícula.
- *Ace* (proteína de superficie celular), que exhibe una fuerte similitud con la proteína del mismo nombre producida por *Staphylococcus aureus*, la cual posee la capacidad de unirse al colágeno y presentaría un rol en la patogénesis de la endocarditis, (Jeronymo-Ceneviva, *et al.*, 2014; Padilla, *et al.*, 2012).

Por otra parte se pueden encontrar aminas biogénicas en los alimentos, las cuales generan toxinas que se presentan en los alimentos fermentados y bebidas de forma natural, ya que los microorganismos presentes en el alimento de forma natural o adicionados, secretan enzimas como las descarboxilasas para su transformación, sin embargo, la ingestión de altos niveles de aminas biogénicas pueden ser dañinas para la salud de los humanos; es por ello que además de la evaluación de las propiedades de adhesión, las características de seguridad de cepas deben ser también evaluados, incluyendo la presencia de factores genéticos de virulencia, los genes de aminas biogénicas y los genes de resistencia a antibióticos (Jeronymo-Ceneviva, *et al.*, 2014). Todo ello es requerido ya que en caso de que el probiótico tuviera alguno de estos genes podría complicar su uso para el tratamiento o prevención de alguna enfermedad.

Los genes de cepas relacionados con las diferentes enzimas descarboxilasas son:

- *hdc1*, y *hdc2* (ambos relacionados con la histidina descarboxilasa), que descarboxila la histidina para obtener histamina;

- *tdc* (tirosina descarboxilasa), que descarboxila tirosina produciendo tiramina;
- *odc* (ornitina descarboxilasa), que al descarboxilar la ornitina genera putrescina; todos estos productos están implicados en el proceso de descomposición del alimento, y son indicadores de malas prácticas de manufactura.
- *vanA* y *vanB* (ambos relacionados con la resistencia a vancomicina). (Jeronymo-Ceneviva, *et al.*, 2014).

A continuación se mencionan algunas cepas probióticas que contienen uno o más genes de aminas biogénicas.

Tabla 6. Presencia de genes de aminas biogénicas en cepas probióticas.

Cepa*	Gen
<i>Lactobacillus delbrueckii subsp. bulgaricus</i>	Ninguno
<i>Lactobacillus casei</i>	<i>ace</i> y <i>vanA</i>
<i>Leuconostoc citreum</i>	<i>odc</i>
<i>Leuconostoc mesenteroides subsp. mesenteroides</i>	<i>asa1</i> y <i>tdc</i>

*De estas cepas ninguna generó amplicones para los genes *gelE*, *hyl*, *esp*, *cylA*, *efaA*, *hdc1* y *vanB*.

Fuente: Elaborado por el autor a partir de Jeronymo-Ceneviva, *et al.*, 2014.

6. PROPIEDADES FUNCIONALES EN ALIMENTOS

6.1 Propiedades fisicoquímicas

La bacteria ácido láctica presenta propiedades importantes en los procesos de fermentación de los alimentos, tales como la producción de ácido láctico y la reducción del contenido de lactosa, las cuales aumentan las características tecnológicas del alimento (calidad sensorial, física y química) y contribuye a la inocuidad alimentaria. Debido a estas características, diferentes especies de BAL son usadas en la industria de los alimentos, como cultivos iniciadores y también como probióticos (Jeronymo-Ceneviva, *et al.*, 2014).

Estas propiedades fisicoquímicas se originan en el proceso de fermentación donde la bacteria probiótica utiliza los nutrientes del alimento; produciendo metabolitos

como el ácido láctico, el cual le confiere un sabor característico al yogur en especial.

Las propiedades fisicoquímicas de la leche fermentada hacen de ésta el mejor tipo de alimento portador de cepas probióticas en comparación con el queso y el helado (Jeronymo-Ceneviva, *et al.*, 2014).

6.2 Capacidad proteolítica

En el yogur, la capacidad proteolítica es una propiedad funcional de las bacterias ácido lácticas (BAL), para fraccionar las proteínas a péptidos y aminoácidos libres, durante la fermentación de la leche; algunos de estos péptidos presentan actividad biológica por lo que son considerados péptidos bioactivos (González-Olivares, *et al.*, 2011).

Los péptidos funcionales o bioactivos se definen como secuencias de aminoácidos inactivos en el interior de la proteína precursora, que ejercen determinadas actividades biológicas tras su liberación mediante hidrólisis química o enzimática. Generalmente, son péptidos de pequeño tamaño, de 3 a 20 aminoácidos (Mulero-Cánovas, *et al.*, 2011).

Los péptidos bioactivos o péptidos con actividad biológica producidos durante la digestión gastrointestinal o la elaboración de alimentos pueden ejercer un importante papel en la regulación y la modulación metabólica, que sugiere su uso potencial como nutracéuticos e ingredientes de alimentos funcionales para promoción de la salud y la reducción del riesgo de enfermedad (Mulero-Cánovas, *et al.*, 2011).

6.3 Producción de ácidos grasos de cadena corta

El ácido acético en los productos fermentados contribuye al aroma y evita la descomposición por moho. La cantidad de acetato depende principalmente de la concentración de hidratos de carbono y la fuente de nitrógeno, así como del pH (Magala, *et al.*, 2013).

En algunos productos fermentados a base de leche de soya, se obtiene como productos finales el ácido láctico y el ácido acético, en mayor y menor concentración respectivamente. Mientras el ácido acético le confiere al alimento un sabor a vinagre la alta concentración de ácido láctico la hace casi imperceptible y deseable al gusto del consumidor (Ghorbani, 2012).

En otros casos como en los productos de panadería el ácido cítrico es utilizado por las BAL y la levadura de pan, para llevar a cabo sus actividades metabólicas

formando algunos metabolitos, tales como acetona y diacetilo, responsables de conferirles aroma (Magala, *et al.*, 2013).

6.4 Competencia frente a patógenos

Por el incremento de la acidez, el hábitat de estos alimentos se torna indeseable para las bacterias patógenas, inhibiendo así su desarrollo. Principalmente los lactobacilos son hábiles para competir con las bacterias patógenas, sin embargo se debe entender que el grado de inhibición depende de cada cepa bacteriana (Figueroa-González, *et al.*, 2010), y no de un género de bacterias ácido lácticas.

Esta acidez producida por la bacteria ácido láctica se debe a la producción de ácidos orgánicos tales como el láctico, propiónico y acético, el peróxido de hidrógeno, las bacteriocinas, sustancias similares a las bacteriocinas y posiblemente biosurfactantes que son activos contra ciertos patógenos y pueden, por ejemplo, ser producidos por diferentes especies de *Lactobacillus* (Figueroa-González, *et al.*, 2010; Fuchs-Tarlovsky, *et al.*, 2016).

7. PROPIEDADES PROBIÓTICAS

7.1 Beneficios Probióticos

Múltiples investigaciones han mostrado los beneficios de los probióticos a la salud del hospedero sobre infecciones gastrointestinales, actividad antimicrobiana, mejora en el metabolismo de la lactosa, reducción del colesterol en suero, estimulación del sistema inmune, propiedades antimutagénicas, propiedades anticarcinogénicas, propiedades antidiarreicas, mejora en las enfermedades inflamatorias del intestino, y la supresión de la infección de *Helicobacter pylori* por medio de la adición de cepas seleccionadas a productos alimentarios (Ozyurt & Otles, 2014).

Otros beneficios de los probióticos son: reducir o eliminar enfermedades tales como la irritación del colon, constipación y diarrea del viajero. Otros incluyen la inhibición de bacterias patógenas, síntesis de vitamina B, disminuyen los niveles de amonio en la sangre, absorben colesterol, inhiben la formación de tumores, mejoran la absorción de calcio, mejora la utilización de lactosa al producir la enzima β -galactosidasa, cuando hay suficientes probióticos en el colon (Ozyurt y Otles, 2014). Mejora la salud del tracto genital; incremento en las cantidades de anticuerpos IgA; bloquea la adhesión de bacterias patógenas en el tejido epitelial; tratamiento de las enfermedades por inflamación del intestino, tal como el síndrome del intestino irritable; tratamiento del cáncer intestinal, control de la infección oral (Jeronymo-Ceneviva, *et al.*, 2014).

Para obtener estos beneficios es necesario que haya un mínimo de un millón de organismos probióticos viables por gramo de un producto ó 1×10^7 UFC/g en el punto de entrega, o ser ingerido en cantidades suficientes para producir una ingesta diaria de 1×10^8 UFC aunque las cifras varían de una cepa a otra (Ozyurt y Otles, 2014). Se recomienda consumirlos diariamente, ya que si son consumidos ocasionalmente, probablemente los beneficios probióticos no puedan ocurrir (Jeronymo-Ceneviva, *et al.*, 2014).

7.2 Péptidos bioactivos

En los últimos años se han destinado muchos esfuerzos al estudio de las diferentes actividades benéficas que estos péptidos bioactivos pueden tener sobre el organismo, incluyendo su actividad antihipertensiva, hipocolesterolemia, antioxidante, antimicrobiana e inmunomoduladora, así como su efecto opiáceo (Mulero-Cánovas, *et al.*, 2011).

7.3 Competencia frente a patógenos

Para competir contra los patógenos, los probióticos previenen la colonización de estos en el intestino a través de una inhibición competitiva para que de este modo ayuden al cuerpo a defenderse de infecciones (Villanueva-Flores, 2015).

Para ello deben disminuir el pH intestinal, incrementar la producción de metabolitos como son los ácidos grasos libres, péptidos antibacterianos, ácido láctico, biosurfactantes y agentes oxidantes como el peróxido de hidrógeno (Reyes-Esparza & Rodríguez-Fragoso, 2012).

Cuando no son ingeridos los probióticos, empieza a ver un desequilibrio en la composición de la flora intestinal (disbiosis) es decir, existe un incremento de bacterias patógenas contra una disminución de bacterias beneficiosas. Por lo tanto el “efecto barrera” conformada por la flora intestinal la cual mantenía normal la inmunidad de la mucosa, disminuye, contribuyendo así a la aparición de dolencias como el malestar intestinal, estreñimiento, gases, dispepsia, alergias, etc., que conlleva al desarrollo de consecuencias más serias, como colitis ulcerosa, síndrome del intestino, obesidad, diabetes tipo I y II, y enfermedad celíaca (Villanueva-Flores, 2015).

Por el contrario la presencia de probióticos en el intestino revertirá tales daños, inhibiendo la invasión bacteriana, bloqueando la adhesión y traslocación de los patógenos al epitelio. Por ejemplo al modificar la expresión de proteínas de las uniones estrechas algunos probióticos disminuyen la secreción de cloro y agua inducida por *E. coli* enteroinvasiva. (Reyes-Esparza & Rodríguez-Fragoso, 2012).

8. SELECCIÓN DE PROBIÓTICOS

A lo largo de los años varios investigadores contribuyeron a precisar el concepto de probióticos, incluyendo a Fuller, que en 1989 llegó a la definición actual: “Los probióticos son microorganismos vivos cuya ingestión beneficia la salud del hospedero a través del mejoramiento del equilibrio microbiano intestinal” (FAO/WHO, 2006). Fuller también enfatizó la importancia de que los probióticos deben ingerirse vivos y en cantidad suficiente.

En 2006, el Grupo de Trabajo Conjunto FAO/WHO sobre “Directrices para la Evaluación de los Probióticos en los Alimentos” adoptó la misma definición, como se propuso en la Consulta de Expertos FAO/OMS sobre “Evaluación de Propiedades de los Probióticos”, en la reunión de 2001, en Argentina. En estas directrices también se enfatiza la importancia de la dosis y viabilidad de los probióticos (FAO/WHO, 2006).

A partir de la citada reunión, se establecen con toda claridad los lineamientos para la evaluación de los probióticos y sus efectos, mismos que han guiado la investigación científica desde entonces; el documento original tiene más de 50 páginas pero a continuación se presenta un resumen de dichos lineamientos para la evaluación de potencial probiótico (Velázquez, *et al.*, 2014):

- La cualidad de “probiótico” corresponde a cada cepa en particular y no puede atribuirse a todas las cepas de una especie (mucho menos a un género), sino que debe comprobarse para cada cepa; (cepa es una población con idéntico patrimonio genético puesto que proviene de un solo individuo).
- Los probióticos deben sobrevivir el tránsito por el tracto digestivo y ser capaces de reproducirse en el intestino, es decir, deben resistir el jugo gástrico, el contenido de sales biliares del intestino y ser capaces de vivir en las condiciones de éste.
- La identificación de un microorganismo como “probiótico” requiere confirmar que permanezca viable, es decir, vivo y activo en la región del intestino en la que debe actuar y debe considerar tanto las dosis necesarias como la duración del tratamiento.
- La designación de una cepa como probiótico debe basarse en el efecto específico en el cuerpo humano, no en el origen del probiótico ni en otros datos.

- La actividad específica del probiótico debe ser confirmada mediante pruebas de laboratorio *in vitro*, para establecer y confirmar el efecto específico para la salud y para verificar el mecanismo por el cual se logra, es decir, para determinar cuáles son los cambios específicos en células y/o moléculas que explican los efectos fisiológicos.
- Después de confirmar el mecanismo deben hacerse pruebas en animales y cuando sea posible y pertinente, también deben realizarse estudios en humanos. Desde luego, estas pruebas deben ser adecuadas en todos sentidos.
- El reconocimiento de que una cepa determinada es probiótica requiere de resultados consistentes de al menos dos centros de investigación clínica independientes.
- Conviene enfatizar que, además de los requisitos para investigar los beneficios de los probióticos, la exigencia de confirmar que sean seguros es cada vez mayor y para establecer su inocuidad se siguen protocolos muy rigurosos (Velázquez, 2014).

Gracias a estos lineamientos para evaluar y, en su caso, confirmar científicamente la acción de los probióticos, hoy contamos con numerosas investigaciones sobre este grupo de microorganismos, sus aplicaciones para la salud y las condiciones en las que pueden ser efectivos (Velázquez, 2014).

Otros criterios de selección importantes son: las propiedades de adhesión al epitelio intestinal, la producción de sustancias antimicrobianas; resistencia a ciertos patrones de antibióticos, la habilidad de inhibir patógenos conocidos, organismos deterioradores o ambos, y la inmunogenicidad.

La habilidad para adherirse a la mucosa intestinal es uno de los criterios de selección más importantes para los probióticos porque de esta característica depende la posibilidad de colonización en el tracto intestinal (Harzall & Belhadj, 2013).

Así como es de gran importancia que las cepas probióticas puedan sobrevivir en el lugar donde se presume que estarán activas. Además es necesario que la cepa pueda proliferar y colonizar en el lugar específico y ser tolerada por el sistema inmune de manera que no haya formación de anticuerpos contra las cepas probióticas. También el hospedero debe ser inmuno-tolerante al probiótico.

Por otro lado, las cepas probióticas pueden actuar como un adyuvante y estimular el sistema inmune contra los microorganismos patógenos. Desde luego, un probiótico tiene que ser inofensivo para el hospedero: no debe ser patógeno local o general, y no debe haber reacciones alérgicas o mutagénico/carcinogénicas provocadas por los propios microorganismos, por sus productos de fermentación ni por sus componentes celulares. (Harzallah & Belhadj, 2013).

9. COMPOSICIÓN Y FUNCIONALIDAD DE LA MICROBIOTA HUMANA

9.1 Colonización

El desarrollo de la microbiota es el resultado de interacciones entre procesos fisiológicos en el hospedero y los microorganismos que se introducen desde el medio ambiente. De esta manera la colonización del intestino humano con microbios empieza inmediatamente al nacer. Al pasar por el canal del parto, los bebés son expuestos a una población microbiana compleja, que se adquiere a través de la flora comensal de la piel, vagina y heces de la madre (Gagnière, *et al.*, 2016), y que coloniza todos los sitios con tejido mucoso y extra-mucoso del bebé, que incluyen el tracto gastrointestinal (TGI por sus siglas en inglés), boca, pelo, las orejas, nariz, vagina, los pulmones y la piel, lo que da lugar a sitios específicos únicos de las comunidades microbianas.

La colonización adecuada y sostenida del TGI desde el nacimiento es un importante disparador para la maduración efectiva de los sitios de la mucosa del TGI durante el periodo neonatal para el mantenimiento del equilibrio homeostático local. (Palacios, *et al.*, 2014). Los bebés que nacen vía vaginal colonizan más temprano su tracto intestinal mientras que el número de bacterias y el contenido de bifidobacterias en el intestino de los bebés que nacen por cesárea se sitúan después de más de un mes (Öner, *et al.*, 2014).

En el plazo de 0-6 meses, la especie dominante en las heces del recién nacido es *B. longum*, y es la especie más ampliamente presente en la leche materna humana, la cual tiene un impacto positivo al tranquilizar la angustia del bebé. Por otra parte la cantidad de *B. brevis* se encuentra asociado con un incremento del llanto diario y de malestar durante los primeros meses de vida (Öner, *et al.*, 2014).

En la siguiente tabla se reportan algunos de los factores involucrados en la composición de la flora durante el nacimiento.

Tabla 7. Factores que intervienen en la composición de la flora de un neonato.

Factor	Efecto
Tipo de parto	Se retarda la colonización por <i>Bacteroidetes</i> , <i>Bifidobacterias</i> y <i>E. coli</i> en neonatos nacidos por cesárea.
Prematurez	Aumenta la colonización por <i>Clostridium difficile</i> .
Tipo de Alimentación	Fórmulas ricas en oligosacáridos aumentan las colonias de <i>Bifidobacterias</i> .
Condiciones de higiene	Malas condiciones se relacionan con colonización temprana por <i>Enterobacterias</i> .
Unidad de recién nacidos	Exposición a antibióticos altera la composición normal de la microflora.

Fuente: Gómez-Duque y Acero, 2011.

Después del establecimiento inicial de la microbiota intestinal y durante el primer año de vida, la composición microbiana del intestino de los mamíferos es relativamente simple y varía ampliamente entre individuos diferentes y también con el tiempo (Gagnière, *et al.*, 2016), el genotipo, edad, estado de salud, dieta y exposición previa a antibióticos del hospedero (Chávez-Tapia, *et al.*, 2015). Sin embargo, después de un año de edad la microbiota intestinal del niño empieza a asemejarse a la de un adulto joven y se estabiliza (Harzallah & Belhadj, 2013). En los ancianos la composición de la microbiota cambia gradualmente pero puede mantener de manera similar las funciones fisiológicas.

Las investigaciones sobre el metagenoma humano indican que éste consiste de genes de *Homo sapiens* y de los genes que están presentes en los microbios que colonizan y habitan el cuerpo humano (Palacios, *et al.*, 2014), en el caso del TGI se encuentran *Bacteroidetes*, *Bifidobacterium*, *Streptococcus*, miembros de *Enterobacteriaceae*, *Enterococcus*, *Clostridium*, *Lactobacillus* y *Ruminococcus* los cuales se encuentran en heces, así como *Clostridium*, *Lactobacillus* y *Enterococcus* se pueden encontrar en la capa mucosa y criptas epiteliales del intestino delgado (Harzallah & Belhadj, 2013). El progreso del análisis metagenómico ha facilitado la investigación de los factores que influyen en la microbiota intestinal humana. Entre ellos, se ha establecido una fuerte correlación entre la dieta y la microbiota intestinal (Yu, *et al.*, 2016).

Por otra parte y mediante métodos avanzados, como por ejemplo el análisis del ARN 16S ribosomal (rRNA por sus siglas en inglés) y por la secuenciación directa de la microbiota fecal, se conoce la relación que existe entre las comunidades

microbianas intestinales y el metabolismo del hospedero. Más del 90% de estos resultados están asociados con *Firmicutes* y *Bacteroidetes*. (Yu *et al.*, 2016). Y de ello se conoce que *Firmicutes* Gram positivos (60-80%) predomina con respecto a *Bacteroidetes* Gram negativos (20-40%). Y de los géneros que predominan se encuentran *Lactobacillus* y *Bifidobacteriu* (Chávez-Tapia, *et al.*, 2015).

La obesidad en las personas y los trastornos alimenticios provocan disbiosis, es decir el desequilibrio en la microbiota intestinal, por lo que la colonización se ve afectada, personas con obesidad y trastornos alimenticios presentan una mayor cantidad de *Firmicutes* con respecto a *Bacteroidetes* (Yu, *et al.*, 2016).

9.2 Densidad bacteriana

La superficie de la mucosa del tracto gastrointestinal humano es cerca de 300 m² y está colonizada por cientos de especies bacterianas diferentes, con una concentración de 1×10^{13} a 1×10^{14} en promedio (Gómez-Duque y Acero, 2011). Es decir que, contiene cien trillones (1×10^{14}) de diferentes tipos de microbios (Amara y Shibl, 2015). El ácido clorhídrico y las secreciones biliares así como las pancreáticas, impiden la colonización del estómago y del intestino delgado proximal por la mayoría de las bacterias, donde la concentración bacteriana varía entre 1×10^1 y 1×10^3 ufc/mL. La densidad bacteriana aumenta en la parte distal del intestino delgado con 1×10^4 a 1×10^7 ufc/mL en yeyuno y en el intestino grueso se eleva a una cifra estimada entre 1×10^{11} y 1×10^{12} ufc/mL de bacterias por gramo de colon (Gómez-Duque y Acero, 2011). Entre esa gran cantidad de microbios que habitan el tracto intestinal humano hay unas 1,000 especies y cerca de 1×10^4 bacterias que influyen en toda la fisiología, el metabolismo, el desarrollo y la homeostasis inmune (Faghfoori, *et al.*, 2015).

Otros géneros como *Actinobacteria* (por ejemplo *Bifidobacterium*) y *Proteobacteria* (por ejemplo *Helicobacter* y *Escherichia*) también constituyen un gran número entre las bacterias intestinales (Yu, *et al.*, 2016).

9.3 Funciones de la microbiota

De entre los grupos de microorganismos que alberga nuestro cuerpo y que trabajan colectivamente para realizar diferentes funciones, uno de los más importantes es aquel que habita en nuestro aparato digestivo (Amara & Shibl, 2015).

Dentro de las principales funciones de estas bacterias se encuentra el mantener una barrera microbiana contra los patógenos potenciales y establecidos, regular la respuesta inmune, la motilidad, la perfusión; regular la permeabilidad de la pared

intestinal; y producir vitaminas. Su presencia a lo largo del TGI está influenciada por varios factores, incluyendo la dieta, el pH intraluminal, la adhesión bacteriana, la secreción de mucina que contiene inmunoglobulinas (IgA), el antagonismo bacteriano (Chávez-Tapia *et al.*, 2015), el peristaltismo, la disponibilidad de nutrientes, entre otras (Gómez-Duque & Acero, 2011).

Todos ellos mejoran la digestión de los alimentos. Son hábiles para complementar muchas deficiencias en nuestro sistema digestivo y también simplifican algunas de las estructuras complejas de nuestros alimentos (Amara & Shibl, 2015).

9.4 Alteración de la microbiota

La microbiota presente en el lumen intestinal difiere significativamente de la microbiota adjunta e incrustada en la capa mucosa, así como de la microbiota presente en la proximidad inmediata del epitelio (Harzallah & Belhadj, 2013).

Cuando la microbiota intestinal es alterada (disbiosis), provoca trastornos gastrointestinales y muchas enfermedades inflamatorias intestinales como la colitis ulcerosa, enterocolitis necrotizante y enfermedad de Crohn (Patel, *et al.*, 2015).

También se le atribuyen otras enfermedades, implicándola en el desarrollo de obesidad, resistencia a la insulina, y recientemente al riesgo de enfermedades cardiovasculares (CVD por sus siglas en inglés) (London, *et al.*, 2014). La actividad de mieloperoxidasa (MPO) se ha utilizado como un marcador para los procesos inflamatorios que ocurren en el intestino ya que es una enzima que se encuentra en los neutrófilos y es un indicador de la infiltración de neutrófilos en los tejidos y también esta relacionada en la disbiosis (Prudhviraaj, *et al.*, 2015).

Las condiciones tales como estrés, consumo excesivo de alcohol, dietas altas en grasa, carne y azúcar, trastornos genéticos, cloro y flúor en el agua potable, antibióticos, alimentación inadecuada, exposición a ambientes adversos, pueden cambiar el equilibrio de la microbiota intestinal (Amara & Shibl, 2015).

9.5 Epitelio intestinal

El epitelio intestinal está separado fisicoquímicamente del lumen por una espesa y compleja capa de mucosa (Harzallah & Belhadj, 2013), la cual es un medio bioquímicamente complejo, rico en glicoproteínas, péptidos antimicrobianos, inmunoglobulinas y muchas otras proteínas intestinales también como lípidos y electrolitos, se encuentra organizada en una capa suelta externa la cual puede ser fácilmente removida y una capa interna la cual está firmemente unida al epitelio (Troge, *et al.*, 2012).

Las células epiteliales intestinales constituyen la interfaz entre el lumen intestinal y el sistema inmune innato y adaptativo. Ambos componentes del sistema inmune trabajan en coordinación para proteger al huésped de lesiones internas y externas (Patel, *et al.* 2015).

El epitelio intestinal, constantemente expuesto a diversos microorganismos y antígenos de los alimentos, es una superficie inmunológicamente activa fundamental del cuerpo humano. Las interrupciones en la función de la barrera intestinal y la activación de la respuesta inmune aberrante de la mucosa también pueden estar asociadas con una variedad de enfermedades autoinmunes (Wei, *et al.*, 2015).

Debido a que el epitelio intestinal, está constantemente expuesto a diversos microorganismos y antígenos alimenticios, es una superficie inmunológicamente activa y crucial del cuerpo. De esta forma las interrupciones en la función de la barrera intestinal activan respuestas inmunes aberrantes en la mucosa generando una variedad de enfermedades inmunes como la diabetes del tipo 1 (T1D por sus siglas en inglés), caracterizada por una disfunción progresiva y la pérdida de masa de células β pancreáticas (Wei, *et al.*, 2015).

9.6 Equilibrio homeostático

Existen diversos microorganismos en el tracto intestinal humano y entre ellos predominan las bacterias (Yu, *et al.*, 2016), aunque también existen algunos hongos y protozoos (Prudhviraj, *et al.*, 2015). Las bacterias producen ciertas moléculas que tienen propiedades antibacterianas y previenen la colonización de bacterias patógenas. Por lo tanto, las bacterias comensales juegan un papel importante en el mantenimiento de la salud de un individuo. Evitan el predominio de bacterias patógenas, ya que compiten con ellos por espacio y alimento (Prudhviraj, *et al.*, 2015).

La manera más probada y ampliamente estudiada para influir en la composición de la microbiota intestinal es a través del uso de microorganismos vivos adicionados a la dieta (Harzallah & Belhadj, 2013). Es así que un intestino sano mantiene un equilibrio significativo de bacterias tales como *Lactobacilos*, *Streptococos*, *Clostridios*, coliformes, y bacteroides (Amara & Shibl, 2015). Mientras que las alteraciones en la composición de la microflora intestinal se asocian con un aumento de la permeabilidad intestinal que eventualmente puede conducir al desarrollo de endotoxemia metabólica, inflamación y trastornos metabólicos (Yu, *et al.*, 2016). Las intervenciones basadas en la microbiota

pueden modificar la flora gastrointestinal, disminuyendo los niveles de lipopolisacáridos y mejorando la función de barrera de la mucosa y su permeabilidad intestinal, por varios mecanismos tales como el mejoramiento de la expresión y distribución de proteínas de unión estrecha intestinales (ZO-1 y de oclusión) (Palacios, *et al.*, 2014).

Cualquier cambio en algunos de estos factores puede afectar el ambiente que soporta a la microbiota intestinal, alterando el número de microorganismos disponibles para mantener la homeostasis intestinal y dirigir la producción de energía excesiva y la extracción calórica, con efectos negativos en el metabolismo y obesidad, lo que puede llevar a enfermedades hepáticas (Chávez-Tapia, *et al.*, 2015). Así los microorganismos patógenos que eluden la barrera natural del estómago, producen amoniaco para cambiar el pH del tracto gastrointestinal creando un ambiente alcalino, favorable para su crecimiento y desarrollo (Amara & Shibl, 2015).

Muchas cepas patógenas de diferentes microorganismos o bacterias toman posiciones en el tracto intestinal y digieren los alimentos que consumimos incorrectamente, además de excretar algunas toxinas durante el proceso digestivo; los probióticos compiten con ellos, evitando que se establezcan o se fijen en el tracto intestinal, que consuman o digieran mal los nutrientes y dificultando sus mecanismos de daño (Amara & Shibl, 2015).

Las bacterias probióticas están destinadas ayudar a la microbiota intestinal que se aloja en el organismo de forma natural. De esta forma tienen efectos positivos sobre trastornos gastrointestinales y extraintestinales.

Se ha demostrado que los probióticos restauran la homeostasis intestinal. Su importancia paliativa y en la profilaxis de cáncer ha sido extensamente estudiada y revisada (Patel, *et al.*, 2015).

10. METABOLITOS DE LOS PROBIÓTICOS

Los probióticos previenen la colonización intestinal de microorganismos patógenos a través de una inhibición competitiva que comprende los siguientes mecanismos:

- Disminución del pH intestinal
- El bloqueo de la adhesión y traslocación de los patógenos en el epitelio mediante los cuales evitan la invasión bacteriana

- La modificación de la expresión de proteínas de las uniones estrechas de algunos probióticos para disminuir la secreción de cloro y agua inducida por *E. coli* enteroinvasiva (ECEI por sus siglas en inglés) (Reyes-Esparza & Rodríguez-Fragoso; 2012).
- Incremento de la producción de metabolitos:
 - Ácidos grasos libres, especialmente los de cadena corta (SCFA por sus siglas en inglés)
 - Péptidos bioactivos, bacteriocinas y péptidos inmuno-moduladores
 - Ácido láctico y otros ácidos orgánicos
 - Biosurfactantes
 - Agentes oxidantes como el peróxido de hidrógeno (Reyes-Esparza & Rodríguez-Fragoso; 2012)

A continuación se detallan los mecanismos y los efectos de los metabolitos de los probióticos que contribuyen a sus efectos benéficos en la salud del hospedero.

10.1 La disminución del pH intestinal

Uno de los mecanismos por el cual la microbiota intestinal resiste la colonización por bacterias patógenas es por la producción de un ambiente fisiológicamente restrictivo, con respecto al pH, potencial redox, y la producción de sulfuro de hidrógeno. La bacteria probiótica disminuye el pH luminal, como ha sido demostrado en pacientes con colitis ulcerativa (UC por sus siglas en inglés) mediante la ingesta de la preparación probiótica VSL#3 (Fabricada por Ferring, que contiene 5×10^{11} células/g e incluye 3 cepas de *Bifidobacteria*, 4 de *Lactobacilli* así como 1 cepa de *Streptococcus salivarius ssp. Thermophilus*; es muy utilizada en el tratamiento de IBS, colitis ulcerativa y otros padecimientos).

Con esta disminución en el pH, los probióticos antagonizan a los patógenos, inhibiendo la adherencia bacteriana y su traslocación ó produciendo sustancias antibacterianas defensivas. Esta reducción del pH fue asociada con un incremento de la sobrevivencia de ratones tipo Shiga, quienes sufrieron una infección fatal, y en donde se produjo la toxina de *E. coli* O157:H7, pero al administrarles el probiótico *Bifidobacterium breve* se produjo una alta concentración de ácido acético que consecuentemente disminuyó el pH luminal y elevó su nivel de sobrevivencia (Harzallah & Belhadj, 2013).

Una de las principales características de las BAL es que generan ácido láctico principalmente, disminuyendo el pH de su hábitat. Yu y colabs. (2016), determinaron que las especies del género *Bifidobacterium*, consumidores de

prebióticos, están implicados en la formación de acetato y ácido láctico así como de llevar a cabo efectos butirogénicos, que contribuyen aún más a efectos bifidogénicos sobre la mejora de la salud. También encontraron que una vía metabólica denominada "derivación bífida" contribuye a una mayor producción de ácido acético de *B. animalis Bb12* al adicionarles un extracto de péptido de suero de leche (WPE por sus siglas en inglés). El WPE promueve *in vivo* el crecimiento de *Bifidobacterium spp.* y *Lactobacillus spp.*, aumenta la abundancia relativa de *Bacteroidetes*, *Bifidobacterium spp.* y *Lactobacillus spp.* Sin existir cambios significativos en la relación de *Firmicutes* con *Bacteroidetes* y en la abundancia relativa de *Actinobacteria* y *Firmicutes*, en ratas tratadas con WPE (Yu, *et al.*, 2016).

La especie *L. acidophilus Ki*, al incubarse durante 4 a 8 h produjo, debido a su capacidad homo-fermentativa, mucho más ácido láctico causando una fuerte caída en el pH. Esta investigación podría sentar las bases para una mejora en el crecimiento de probióticos al adicionarles péptidos de suero, obteniendo efectos benéficos para la salud. (Yu, *et al.*, 2016).

10.2 Producción de metabolitos probióticos.

10.2.1 Ácidos grasos de cadena corta (SCFA)

Las cepas probióticas ejercen efectos positivos sobre la salud humana por diversos mecanismos, entre los cuales se encuentran la producción de ácidos grasos de cadena corta (SCFA por sus siglas en inglés) (Pessione, *et al.*, 2015). Entre las ventajas del consumo de leche fermentada se describe que el cuerpo se siente bien y relajado. Esto es debido a dos factores, que la leche fermentada contiene ácidos, que destruyen a las bacterias patógenas, y al mismo tiempo contiene bacterias benéficas, las cuales ocupan directamente el espacio que ha quedado disponible. Además, contiene proteínas que son capaces de reducir cualquier acidez adicional. (Amara & Shibl, 2015).

Las bacterias ácido lácticas mejoran la producción de ácidos grasos de cadena corta por medio de la microbiota colonica endógena, así como ácido acético, producido por BAL heterofermentativas y homofermentadores facultativos. En la literatura hay reportes de una producción directa de ácido propiónico y ácido butírico por *Lactobacillus* (Pessione, *et al.*, 2015).

Entre los ácidos grasos de cadena corta (y/o sus sales) se consideran: butirato, propionato y acetato; que son el producto final de la fermentación llevada a cabo por la microbiota intestinal anaeróbica. Los carbohidratos complejos tales como la celulosa, lignina y pectina escapan de la digestión en el intestino delgado y se

someten a la fermentación bacteriana anaeróbica, en la etapa final de la digestión. El destino de esta fermentación depende de la microbiota colónica y de las características de estos carbohidratos. (Faghfoori, *et al.*, 2015). Estos SCFA son muy importantes porque influyen en el metabolismo, proliferación y apoptosis de las células epiteliales intestinales (Reyes-Esparza & Rodríguez-Fragoso; 2012). Los SCFA son productos finales comunes de la fermentación microbiana de carbohidratos de la dieta, los almidones resistentes y fibras dietéticas (Pessione, *et al.*, 2015), los cuales se generan en el colon. Es por ello que su producción se ve afectada por varios factores, incluyendo el tipo y el número de microorganismos presentes en el colon, las fuentes de sustrato y el tiempo de tránsito intestinal (Pessione, *et al.*, 2015).

Los probióticos pueden influir en la salud del colon a través del incremento de la producción de ácidos grasos de cadena corta (SCFA's), éstos actúan como mensajeros entre la bacteria colónica y el huésped (Faghfoori, *et al.*, 2015). El ácido acético está involucrado en el control de la inflamación y de la lucha contra la invasión de patógenos, es el más abundante de los SCFA en plasma donde actúa como sustrato energético. Tanto el ácido propiónico y butírico tienen la capacidad de influir en la saciedad, para proteger contra la obesidad inducida por la dieta y para mejorar la sensibilidad a la insulina. Además, el ácido butírico posee también un papel clave en la prevención y tratamiento de cáncer de colon mediante la promoción de la diferenciación celular, la detención del ciclo celular y la apoptosis de colonocitos alterados principalmente a través de su capacidad de alterar la transcripción de genes mediante la inhibición de la actividad histona desacetilasa (Pessione, *et al.*, 2015).

Además de los ácidos grasos de cadena corta (ácido acético, propiónico y ácido butírico), los probióticos producen otras moléculas de este grupo, como los ácidos linoléicos conjugados ácidos grasos (CLA por sus siglas en inglés), son estructuras con 18 carbonos y enlaces dobles conjugados; los principales isómeros son: el ácido cis-9, trans-11 y trans-10, y cis-12-octadecadienoico (Faghfoori, *et al.*, 2015).

El ácido linoleico conjugado ha recibido mucha atención en los últimos años debido a su promoción de la salud incluyendo beneficios de anti-carcinogénesis, anti-aterosclerosis, anti-inflamación, antiobesidad, y las actividades contra la diabetes. Hoy en día se sabe de numerosos productores microbianos de CLA, especialmente *Lactobacillus* y bifidobacterias (Yang, *et al.*, 2015).

El CLA como anticarcinogénico inhibe la proliferación celular y estimula la apoptosis en las células HT-29 y esto puede estar mediado por su capacidad de regular negativamente la señalización de ErbB3 y la regulación de la vía PI3-quinasa / Akt. (Faghfoori, *et al.*, 2015). La activación anormal de la vía PI3K resulta en alteración de los mecanismos de control del crecimiento y la supervivencia celular, lo que favorece el crecimiento competitivo, la capacidad metastásica y, frecuentemente, una mayor resistencia a los tratamientos (Pinzón, *et al.*, 2009).

Las proteínas ErbB2 y ErbB3 están implicadas en el desarrollo de cáncer de colon, y se expresan en niveles altos en la línea celular HT-29 (línea de adenocarcinoma humano). La activación de los heterodímeros ErbB2/ErbB3 está regulada por la heregulina ligada a ErbB3. Esta heterodimerización provoca la activación de rutas que producen proliferación celular y diferenciación. La amplificación de este gen y/o la sobreexpresión de su proteína han sido reportados en numerosos cánceres, incluyendo los de próstata, vejiga urinaria y mama (Faghfoori, *et al.*, 2015).

Para comprobar la regulación que mantiene CLA en la proliferación celular HT-29 y la apoptosis, así como la influencia en la vía de señalización ErbB3, se examinaron las células HT-29 cultivadas en presencia de CLA y/o heregulina, donde se determinó que CLA inhibió la síntesis de ADN y la apoptosis inducida de las células HT-29 (Faghfoori, *et al.*, 2015).

Los CLA también sobrerregulan caspasa 3 y caspasa 9 (Faghfoori, *et al.*, 2015), mediadores esenciales de los procesos de apoptosis o muerte celular programada y que reducen la expresión del gen bcl-2 que regula procesos de permeabilización mitocondrial y constituyen un punto clave en la vía intrínseca de apoptosis celular (Faghfoori, *et al.*, 2015). La caspasa-3 es una proteína efectora que se activa tanto en la vía mediada por receptores (extrínseca) como en la vía intrínseca (mitocondrial). Su activación va seguida de contracción celular, condensación de la cromatina, fragmentación del ADN cromosómico y degradación de proteínas, que finalmente ocasionan la muerte celular (Areiza-Mazo, *et al.*, 2013). Varios mecanismos inmunoregulatorios, incluyendo las células regulatorias, citocinas, apoptosis entre otros, participan en el control de respuestas inmune previniendo los procesos patológicos asociados con reactividad excesiva (Harzallah & Belhadj, 2013).

La grasa de la leche y la carne de los animales rumiantes son fuentes principales de CLA en la naturaleza. Sin embargo varias cepas de bacterias probióticas tales como *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* pueden convertir el ácido linoleico (LA) a CLA (Faghfoori, *et al.*, 2015). El ácido linoleico (LA; 18: 2 9Z, 12Z), junto con otros

ácidos grasos poliinsaturados, son factores de estrés y tóxicos a muchas células bacterianas causando la inhibición del crecimiento celular y el deterioro celular de membranas mediante el bloqueo de la biosíntesis de ácidos grasos nativa a través de la inhibición de la reductasa enoil-ACP. A fin de evitar esta toxicidad, bacterias pertenecientes al género *Lactobacillus*, llevan un proceso de biohidrogenación que es la reducción completa de los dobles enlaces en la cadena de carbono, y la producción de ácidos grasos saturados no tóxicos como producto final. Durante la biohidrogenación, LA se convierte en ácido esteárico saturado no tóxico (SA; 18:0) con la acumulación de diversas moléculas intermedias tales como ácidos linoleicos conjugados (CLA; 18:2 $\Delta^{xX, yY}$) que son LA isómeros con dobles enlaces conjugados ya sea en configuración cis o trans (Ortega-Anaya & Hernández-Santoyo, 2016).

El isómero predominante producido por *Lactobacillus plantarum* es la molécula bioactiva CLA 9-cis-11-trans (ácido ruménico; 18:2 $\Delta^{9Z, 11E}$) que se ha asociado con una variedad de efectos en la promoción de la salud para los seres humanos tales como las actividades de antiobesidad y antiadipogénicas, la actividad anticancerígena y la modulación de las funciones inmunes (Ortega-Anaya & Hernández-Santoyo, 2016).

Se ha demostrado que algunos probióticos producen CLA. Por ejemplo en el producto comercial VSL#3 que es un probiótico alimentario de alta potencia, diseñado para el manejo dietario de UC, IBS y bosa ileal, está compuesto por 8 cepas probióticas, incluyendo *L. bulgaricus* y *S. thermophilus*. Estas dos cepas han demostrado tener una mayor capacidad para convertir LA en CLA en ensayos en ratones, *in vitro* e *in vivo*. Los CLA producidos por estos probióticos pueden sobrerregular el gen PPAR γ , puede inducir la apoptosis, y reducir la disponibilidad celular en células cancerosas (Faghfoori, *et al.*, 2015).

10.2.2 Péptidos bioactivos

Por definición, los péptidos bioactivos son ciertos fragmentos de proteínas que exhiben efectos positivos para la salud. (Yu, *et al.*, 2016). De acuerdo con sus propiedades funcionales, los péptidos bioactivos se pueden clasificar como antimicrobianos, antitrombóticos, antihipertensivos, opioides, inmunomoduladores, con unión mineral y antioxidantes. (Sharma, *et al.*, 2011). Además se han descrito fracciones peptídicas con actividades: inmunomodulantes, anticancerígenas, hipocolesterolémicas, y reguladoras de actividad intestinal y del sistema nervioso (González-Olivares, *et al.*, 2011).

En la siguiente tabla se ejemplifica el tipo de péptido bioactivo que es característica de cada cepa.

Tabla 8. Clasificación de péptidos bioactivos de acuerdo a la cepa productora.

Tipo de péptido bioactivo	Próbioticos involucrados
Antimicrobianos	<i>Bacillus coagulans</i>
Inmunomoduladores	<i>Bacillus circulans</i> PB7 <i>Lactobacillus plantarum</i> DSMZ 12028
Antioxidantes	VSL#3(<i>Bifidobacterium infantis</i> , <i>Bifidobacterium breve</i> , <i>Bifidobacterium longum</i> , <i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Lactobacillus casei</i> , <i>Lactobacillus plantarum</i> , <i>Lactobacillus delbrueckii</i> subsp. <i>bulgaricus</i> , <i>Streptococcus</i> <i>salivarius</i>).
Anticancerígena	<i>Lactobacillus salivarius</i>
Reguladora de actividad intestinal	<i>Lactobacillus</i> GG, <i>Lactobacillus reuteri</i> , <i>S. boulardii</i> , <i>Bifidobacteria spp.</i>

Fuente: Elaborado por el autor a partir de: Amara y Shibl, 2015; Chávez-Tapia, 2015 y Patel, et al., 2015.

Como moléculas de señalización, los péptidos bioactivos desempeñan un papel importante en las funciones fisiológicas y la patogénesis (Sharma, et al., 2011).

Diferentes bacterias lácticas (*Lactobacillus*, *Lactococcus* y *Streptococcus*) son capaces de producir péptidos bioactivos durante el proceso de fermentación y durante el almacenamiento en refrigeración, por ejemplo en una leche fermentada con *Lactobacillus casei ssp. rhamnosus* se encontraron péptidos moduladores de la motilidad intestinal y se encontraron péptidos antihipertensivos en yogurt y *kéfir* (González-Olivares, et al., 2011). Las fuentes importantes de péptidos bioactivos provienen de las proteínas de la leche, aunque otras proteínas de animales así

como de plantas también contienen secuencias potenciales de bioactivos. De esta manera se han encontrado aplicaciones interesantes de los péptidos derivados de la caseína como en suplementos dietéticos y preparados farmacéuticos tales como comprimidos, pasta dental y en el material de relleno dental (Sharma, *et al.*, 2011). Los efectos de péptidos bioactivos incorporados en la dieta son necesarios para resistir la digestión gastrointestinal o someterse a la conversión fisiológica en fragmentos funcionales, por ejemplo, el caso de algunos péptidos antihipertensivos, y sitios destinados al alcance para ejercer sus bioactividades (Yu, *et al.*, 2016).

10.2.2.1 Las bacteriocinas

Son producidas por las bacterias, los miembros más predominantes de la microbiota intestinal. Las bacterias utilizan diferentes mecanismos para colonizar y persistir en el intestino, una de ellas es la producción de bacteriocinas. Son sintetizados ribosomalmente por péptidos antimicrobianos producidos por numerosas bacterias Gram-negativo y Gram-positivo. La mayoría de las bacteriocinas tienen espectros relativamente estrechos, sin embargo otros, como la nisina bacteriocina lactocócica, pueden tener un espectro mucho más amplio, que incluye importantes especies patógenas o problemáticas de *Staphylococcus*, *Listeria*, *Streptococcus* y *Enterococcus* (Umu, *et al.*, 2016).

La producción de compuestos antimicrobianos, denominados bacteriocinas, por bacterias probióticas es uno de los mecanismos de su actividad benéfica. Varias bacteriocinas producidas por diferentes especies del género *Lactobacillus* han sido descritas. La actividad inhibitoria de estas bacteriocinas es variable; algunas inhiben las bacterias Gram positivo relacionadas taxonómicamente y otras son activas contra un amplio rango de bacterias Gram positivo y Gram negativo, así como contra levaduras y mohos (Harzallah & Belhadj, 2013).

Las bacteriocinas son producidas por diferentes bacterias probióticas y pueden servir como “barreras antimicrobianas y ayudar a reducir los niveles de microorganismos patógenos”. Existen muchas bacteriocinas y cada una tiene espectros de inhibición particulares, característica aprovechable para la manipulación de las poblaciones bacterianas a nivel del TGI, con el fin de excluir patógenos, mejorar la digestibilidad e incrementar la actividad inmunológica. Aún deben ampliarse las investigaciones en este campo para optimizar el crecimiento de los probióticos y conocer la acción de las bacteriocinas contra microorganismos patógenos presentes en alimentos (Ramírez-Romero, *et al.*, 2013).

Las BAL se caracterizan por sus funciones biopreservadoras debido a las bacteriocinas que producen, en el caso de la bacteria *Lactobacillus curvatus* P99, ésta produce dos bacteriocinas conocidas como curvacinas y sakacinas las cuales actúan sobre *L. monocytogenes* (actividad antilisterial). Esta bacteria expresa genes que codifican para sakacina T- α y sakacina- β , las cuales pertenecen a la clase II de bacteriocinas. Sin embargo no se descarta la presencia de otras bacteriocinas que pudieran estar presentes pero inactivas al momento de su purificación, escapando de esta manera de los métodos de detección. Esta bacteria no solamente contrarresta a bacterias Gram positivas sino además se observó que *E. coli* O157: H7, una bacteria patógena Gram negativa fue sensible al tratamiento con CFS y FBC (De Lima-Marques, *et al.*, 2017).

Otra investigación, especialmente interesante para México, reporta que el nejayote contiene los sustratos requeridos para el crecimiento de *L. casei* IMAU60214, *L. rhamnosus* GG y *L. helveticus* IMAU70129, y para la producción de bacteriocinas que inhibieron el crecimiento de las cepas patógenas *E. coli* K-12 y de *L. innocua* ATCC 33090 (Ramírez-Romero, *et al.*, 2013).

La clasificación de bacteriocinas. Las bacteriocinas producidas por bacterias Gram-positivo se clasifican en dos clases principales. La clase I, que contienen péptidos muy modificados (contienen lantionina) llamado lantibióticos; y la clase II, que contiene los péptidos no modificados o péptidos con modificaciones menores (tales como formación de enlaces disulfuro o circularización). Las bacteriocinas de clase II pueden dividirse además en subclases: La clase IIa, bacteriocinas pediocina similar, que suelen ser muy activo frente a *Listeria* y tienen un espectro relativamente estrecho. La clase IIb, bacteriocinas de dos péptidos, cuya actividad depende de la sinergia entre dos péptidos diferentes. La clase IIc, bacteriocinas circulares; y la clase IId, el grupo misceláneo, que incluye todas las otras bacteriocinas que no pertenecen en ninguno de los grupos antes mencionados (Umu, *et al.*, 2016).

Las bacteriocinas de BAL como sakacin A (Saka), pediocina PA-1 (PedPA-1), enterocinas P, Q y L50, plantaricins EF y JK, y garvicin ML (GarML), son bacteriocinas de clase II, pero se diferencian mucho entre sí en términos de espectro de inhibición y propiedades fisicoquímicas (Umu, *et al.*, 2016).

Tabla 9. Clasificación de bacteriocinas.

Clasificación	Tamaño	Peso Molecular	Características	Ejemplos
Clase I. Lantibióticos	19-38 aminoácidos, policíclicos	< 5 kDa	Poca estabilidad al calor. Modificados postraduccionalmente formando aminoácidos. Se unen a cadenas laterales de cisteína a través de un enlace tioester dan lugar a los aminoácido inusuales.	Dehidroalanina (Dha) Dehidrobutirina (Dhb) Lantionina (Lan) α -metil-Lantionina (MeLan)
Clase II. No Lantibióticos	30-60 aminoácidos	< 10 kDa	No contienen aminoácidos modificados. Son estables al calor y al pH. Es el mayor subgrupo de bacteriocinas provenientes de las BAL.	----
Clase III. Termolábiles	péptidos	> 30 kDa	Son lábiles al calor. Su mecanismo de acción se realiza a través de la catálisis e hidrólisis de la pared celular de las células sensibles.	Helveticina J producida por <i>Lactobacillus helveticus</i>

Fuente: Elaborado por el autor a partir de Beristain-Bauza, *et al*, 2012.

Tabla 10. Subclasificación de bacteriocinas.

Subclasificación	Características
Clase Ia	Son moléculas anfipáticas de menor peso molecular a 4 kDa. Actúan sobre la membrana citoplasmática despolarizándola y destruyendo a la célula.
Clase Ib	Su actividad antimicrobiana está relacionada principalmente con la inhibición enzimática. Se encuentran la duramicina A, B, C y la cinamisina.
Clase IIa	Cuenta con una secuencia amino terminal – Tirosina-Glicina-Asparagina-Glicina- Valina-Xaa-Cisteína- Contiene uno o dos puentes disulfuro. Pediocina PA-1, enterocina A y divercina V41 son ejemplos. Tienen una alta actividad antimicrobiana contra <i>Listeria</i> .
Clase IIb	Conformado por bacteriocinas con dos péptidos. Forman poros en la membrana celular. Ejemplo más representativo es la sakacina.
Clase IIc	Poseen una estructura cíclica como resultado de la unión covalente de sus extremos carboxilo y amino terminal. Termoestables y no modificados después de su traducción. Carecen de la secuencia amino terminal. La enterocina AS-48 producida por <i>Enterococcus faecalis</i> es la más representativa.

Fuente: Elaborado por el autor a partir de Beristain-Bauza, *et al*; 2012.

Entre las aplicaciones tecnológicas que se le han dado a las bacteriocinas se encuentran el tratamiento de diversas patologías y también como conservadores para inhibir microorganismos indeseables; actualmente se utilizan bacteriocinas en varias categorías de alimentos, incluyendo cárnicos y productos del mar, lácteos, enlatados, vegetales, jugos y bebidas como cerveza y vino. Destacan por su compatibilidad con las matrices alimentarias y su modo de acción (Beristain-Bauza, *et al.*, 2012).

Ha habido un interés importante en utilizar bacteriocinas y otras sustancias inhibidoras producidas por BAL para aplicaciones de biopreservación no fermentativas, debido a su actividad antimicrobiana y antioxidante (Harzallah & Belhadj, 2013).

Si se llegarán a utilizar bacteriocinas purificadas únicamente sobre el producto su actividad antimicrobiana podría reducirse, ya que pueden sufrir una degradación enzimática o interactuar con otras proteínas y lípidos, y esto elevaría los costos de producción. Una alternativa sería aplicar un sobrenadante libre de células (CFS por sus siglas en inglés), conteniendo bacteriocinas, el cual incorpora metabolitos biológicamente activos que causan efectos sinérgicos en los productos (De Lima-Marques, *et al.*, 2017).

Las bacteriocinas producidas por *L. curvatus P99* tienen una funcionalidad en una nueva línea tecnológica llamada empaque activo en alimentos listos para su consumo, donde el sobrenadante libre de células (CFS) se incluye en polímeros para la producción del empaque activo, previniendo la contaminación por patógenos en alimentos o fármacos. Las películas antimicrobianas sintetizadas de biopolímeros tienen una fuerte disponibilidad y aplicabilidad comercial en productos alimenticios. Con este tipo de empaque se busca que su función vaya más allá de ser solo una barrera contra el medio ambiente externo para el producto (De Lima-Marques, *et al.*, 2017).

Las bacteriocinas se aplican en alimentos mínimamente procesados, como conservadores naturales, para garantizar la inocuidad de los alimentos así como para mejorar sus características sensoriales y fisicoquímicas. Y para preservar alimentos como la carne, productos lácteos, alimentos enlatados, pescado, bebidas alcohólicas, ensaladas, huevo, productos de panificación, vegetales fermentados, entre otros (Beristain-Bauza, *et al.*, 2012).

Se aplican como:

- a) Cultivos iniciadores en alimentos fermentados.
- b) Ingredientes, adicionándolas directamente al producto, purificadas o semipurificadas.
- c) Aditivos en la elaboración de alimentos.

Para su aplicación deben:

- Clasificar como GRAS.
- Ser reconocidas para su uso por una autoridad reguladora.
- Cumplir con un espectro de inhibición de microorganismos patógenos ó inhibir alguno en particular.
- Influir positivamente en la seguridad, calidad y/o sabor de los productos.
- Tener una alta actividad antimicrobiana en bajas concentraciones.

Tabla 11. Aplicaciones más importantes de las bacteriocinas en alimentos.

Producto	Microorganismos inhibidos	Características del producto
Productos enlatados: granos de elote, chícharos, papas, hongos y zanahoria	Termófilos esporulados, <i>Bacillus stearothermophilus</i> y <i>Clostridium thermosaccharolyticum</i>	La adición de la nisina prolonga el almacenamiento de estos productos a temperatura ambiente.
Productos de mar (su uso es complejo por el bajo contenido de azúcares)	<i>L. monocytogenes</i> en langosta y <i>C. botulinum</i> en alimentos marinos empacados con atmósferas modificadas.	La bacteriocina que se adicione, no debe ocasionar deterioro en el producto, por su efecto de acidificación.
Productos cárnicos	<i>C. botulinum</i> , <i>L. monocytogenes</i> , <i>S. aureus</i> , <i>S. Typhimurium</i> y <i>E.coli</i> .	También se busca reducir el uso de los nitritos y sus derivados que pueden formar nitrosaminas carcinogénicas.
Vino y cerveza	Inhibe levaduras, crecimiento de lactobacilos y pediococos como microorganismos de deterioro.	En los vinos evitan la fermentación maloláctica, que causa defectos como mucosidad y exceso de acetato. En la cerveza inhiben el crecimiento de lactobacilos y pediococos que generan exceso de acidez y sabores extraños, debido a la producción de diacetilo.

Productos lácteos	<i>Clostridium</i> y <i>Listeria</i>	En quesos controlan el crecimiento de las BAL ya que un exceso genera sabores extraños. Promueve la maduración. Extiende la vida útil de postres lácteos. En la leche previene la esporulación de bacterias termofílicas resistentes al calor que pueden sobrevivir a la pasteurización.
-------------------	--------------------------------------	--

Fuente: Elaborado por el autor a partir de Beristain-Bauza, *et al*, 2012.

Tabla12. Aplicación de la nisina en la industria alimentaria.

Alimento	Concentración	Microorganismo susceptible
Cerveza	3mg/L	<i>Lactobacillus brevis</i> CCT3745
	> 100 mg/L	<i>Acetobacter aceti</i> CCT 2565
	0.8 mg/L	<i>Lactobacillus delbrueckii</i> ATCC 9649 <i>Schizosaccharomyces ludwiggi</i>
	> 200 mg/L	<i>Saccharomyces diastaticus</i>
Leche y huevo líquido	250 mg	<i>L. monocytogenes</i> SCOTT A 724
Jugo de manzana y zanahoria	10 UI/ ml	<i>Escherichia coli</i> K12
		<i>Listeria innocua</i> ATCC 51742
Jugo de naranja	100 UI/ml	<i>Salmonella Typhimurium</i>
Queso cheddar	300 UI/g	<i>Listeria innocua</i>
		<i>Listeria monocytogenes</i> V7
		<i>Staphylococcus aureus</i> 196 E
		<i>Clostridium sporogenes</i> PA 3679

UI: Unidades arbitrarias.

Fuente: Beristain-Bauza, *et al.*, 2012.

En el caso de la pediocina que pertenece a la clase II de los no lantibióticos, y que es sintetizada vía ribosomal por bacterias lácticas del género *Pediococcus* conformado por las siguientes especies: *P. acidilactici*, *P. pentosaceus*, *P. damnosus*, *P. parvulus*, *P. inopinatus*, *P. halophilus*, *P. dextrinicus* y *P. urinaeequi*, la FDA aún no le otorga el estatus de GRAS lo que limita su uso en los alimentos.

Sin embargo debido a su amplia estabilidad térmica por largos periodos de tiempo podría ser utilizada como un excelente agente antimicrobiano en los alimentos. Además es estable en soluciones acuosas diluidas, principalmente a pH 4 y 6 (Beristain-Bauza, *et al*; 2012).

Tabla 13. Aplicaciones de la pediocina en la industria alimentaria.

Alimento	Concentración	Microorganismo susceptible	Referencia
Salchicha	5 000 UI/ml	<i>Listeria monocytogenes</i> <i>Clostridium perfringens</i>	Nieto-Lozano <i>et al</i> , 2010
Carne bologna	7 500 UI/g	<i>Listeria monocytogenes</i> LM 101M	Maks <i>et al</i> , 2010
Filete de pescado	3 000 UI/ml	<i>Listeria monocytogenes</i> BCRC 14845	Ying <i>et al</i> , 2007
Carne de res	6 000 UI/ml	<i>Listeria monocytogenes</i>	Uhart <i>et al</i> , 2004
Queso	25 000 UI/ml	<i>L. monocytogenes</i> WSLC 1364	Loessner <i>et al</i> , 2003
Leche en polvo y carne de res	30 000 UI/ml	<i>Listeria monocytogenes</i>	Degnan <i>et al</i> , 1993

UI: Unidades arbitrarias. Fuente: Beristain-Bauza, *et al*; 2012.

Las cepas *L. casei*, (SJRP35), *Leuconostoc citreum* (SJRP44), *Lact. delbrueckii* subsp. *bulgaricus* (SJRP57) y *Leuc. mesenteroides* subsp. *mesenteroides* (SJRP58), productoras de péptidos antimicrobianos pueden inhibir a *L. monocytogenes* ATCC7644 (Jeronymo-Ceneviva, *et al.*, 2014).

10.2.2.2 Actividad antimicrobiana e inmunomoduladora

Los péptidos inmunomoduladores son liberados de las proteínas que los contienen de manera natural durante el proceso de la digestión en el tracto gastrointestinal, lo que afecta a la respuesta inmunológica y a la función celular en el mismo (Mulero-Cánovas, *et.al.*, 2011).

Los péptidos bioactivos con propiedades antimicrobianas e inmunomoduladoras más estudiados son aquellos que proceden de la leche y los productos lácteos. Este efecto parece estar relacionado con la carga neta positiva de estos péptidos, que se organizan estructuralmente y provocan la formación de canales iónicos en la membrana de los microorganismos, alterando su permeabilidad y provocando la muerte celular (Mulero-Cánovas, *et.al.*, 2011).

Los péptidos bioactivos con actividad antimicrobiana ejercen un efecto inhibitorio sobre los microorganismos de destino también mediante la interacción con los componentes intracelulares aniónicos como el ADN y el ARN, lo que inhibe la síntesis de proteínas y la división celular de los microorganismos (Mulero-Cánovas, *et .al.*, 2011).

Los péptidos derivados de las caseínas de la leche muestran también actividad antimicrobiana *in vitro* frente a un amplio rango de microorganismos, entre los que se incluyen *Staphylococcus spp.*, y *Streptococcus pyogenes*. Estudios *in vivo* muestran efectos protectores de la israicina (derivado de la caseína) frente a *S. aureus* y *Candida albicans* en ratones y frente a mastitis en vacas y ovejas (Mulero-Cánovas, *et.al.*, 2011).

Así mismo diferentes bacterias lácticas (*Lactobacillus*, *Lactococcus* y *Streptococcus*) son capaces de producir péptidos bioactivos durante el proceso de fermentación y durante el almacenamiento en refrigeración (González-Olivares, *et al.*, 2011).

La presencia de estos péptidos bioactivos en productos alimenticios comerciales podría aportar beneficios adicionales para el consumidor (González-Olivares, *et al.*, 2011).

La lisozima, presente también en la leche y el huevo, posee actividad antimicrobiana e inmunorreguladora, pudiendo mejorar la sinusitis crónica y normalizar la respuesta humoral y celular en pacientes con bronquitis crónica cuando se combina con inmunoterapia. Además, mejora la respuesta inmune en pacientes cancerosos inmunodeprimidos. Se ha sugerido que la inmunomodulación producida por la lisozima puede ser resultado de la estimulación de la función fagocítica y de la hidrólisis de productos de peptidoglucano que pueden actuar como adyuvantes o inmunomoduladores (Mulero-Cánovas *et.al.*, 2011).

Otros alimentos, aunque no tan estudiados como los lácteos, también contienen péptidos con actividad inmunomodulante, como es el caso de la jalea real de la que se han aislado péptidos que estimulan la proliferación de monocitos humanos, péptidos derivados de las proteínas del arroz y la soja que estimulan los sistemas de inmunidad no específica y péptidos del trigo sarraceno y pimienta (Mulero-Cánovas, *et.al.*, 2011).

10.2.2.3 Actividad antioxidante

El estudio de péptidos antioxidantes presentes en alimentos ha sido un reto en los últimos años, habiéndose identificado numerosos péptidos que presentan actividad antioxidante en diferentes alimentos y en derivados de ellos, como hidrolizados de gelatina, hidrolizados de clara de huevo y productos lácteos, entre otros. Estos péptidos actúan impidiendo que otras moléculas se unan al oxígeno, al reaccionar-interactuar más rápido con los radicales libres que con el resto de las moléculas presentes en un determinado microambiente de membrana plasmática, citosol, núcleo o líquido extracelular (Mulero-Cánovas, *et.al.*, 2011).

10.2.2.4 Actividad antihipercolesterolemia

El efecto hipocolesterolemizante de los péptidos bioactivos se atribuye a dos acciones de los mismos:

1. Los péptidos bioactivos inhiben la absorción del colesterol, posiblemente debido a la represión de la solubilidad micelar del colesterol (Mulero-Cánovas, *et al.*, 2011).

2. Algunos péptidos pueden regular al alza los receptores LDL, que están crónicamente suprimidos por la hipercolesterolemia o administración de colesterol de la dieta (Mulero-Cánovas, *et al.*, 2011).

Además de los péptidos derivados de la soja, otros péptidos bioactivos con efecto hipocolesterolemizante han sido obtenidos a partir de β -lactoglobulina, hidrolizado de proteína de carne de cerdo y proteína vegetal (*Brassica carinata*) (Mulero-Cánovas, *et al.*, 2011).

Por otra parte los principales efectos descritos de los péptidos bioactivos sobre el sistema cardiovascular son los relativos a su actividad antitrombótica y antihipertensiva como a continuación se describen. (Mulero-Cánovas, *et.al.*, 2011).

10.2.2.5 Actividad antitrombótica

Los péptidos que son antagonistas del fibrinógeno y se fijan a GPIIb/IIIa son útiles en la prevención de la trombosis y en los regímenes de tratamiento post-angioplastia o post-trombolíticos.

A nivel molecular, la coagulación de la sangre y de la leche muestra gran similitud. En la leche, el mecanismo de coagulación es definido por la interacción de la k-caseína con quimosina, y el proceso de coagulación de la sangre es definido por la interacción del fibrinógeno con trombina (Mulero-Cánovas, *et al.*, 2011).

En el plasma de recién nacidos alimentados con leche materna o con fórmulas infantiles elaboradas con leche de vaca se han encontrado secuencias peptídicas en concentración suficiente para ejercer el efecto antitrombótico *in vivo*, lo que demuestra su liberación a partir de las proteínas lácteas durante el proceso de digestión gastrointestinal. Estudios más recientes han demostrado la presencia de péptidos antitrombóticos en el estómago, duodeno y posteriormente en la sangre de adultos que habían ingerido leche o yogur (Mulero-Cánovas, *et al.*, 2011).

10.2.2.6 Actividad Hipertensiva

La hipertensión es la principal causa de enfermedad en los países industrializados. El 35% de la mortalidad en estos países se debe a esta enfermedad o a alguna de sus complicaciones renales, cardíacas o cerebrales. Debido a esto, los alimentos que presentan péptidos con actividad antihipertensiva son de gran interés (Mulero-Cánovas, *et al.*, 2011).

El mecanismo antihipertensivo más estudiado como actividad de los péptidos bioactivos es la inhibición de la actividad de la enzima convertidora de angiotensina (ECA). La ECA es una enzima que cataliza la conversión de la angiotensina I (decapéptido) en angiotensina II (octapéptido). (Mulero-Cánovas, *et al.*, 2011).

Se han identificado varios péptidos endógenos que actúan como inhibidores y sustratos competitivos de la ECA, como las encefalinas, las bradisininas y la sustancia P. Como primeros inhibidores exógenos de la ECA se estudiaron los extractos del veneno de la serpiente *Bothrops jararaca*. Actualmente, un derivado sintético, el captopril (D-3-mercaptopropanoil-1-prolina; IC₅₀=0,006 μ M), obtenido tras el estudio del modelo hipotético del sitio activo de la enzima, es el fármaco más empleado en el control de la hipertensión. Se ha demostrado que las leches fermentadas con *L. helveticus* son las que más actividad inhibitoria de la ECA presentan, debido a la alta actividad proteolítica extracelular de esta cepa (Mulero-Cánovas, *et al.*, 2011).

Otros péptidos con actividades inhibitoras se han identificado en leches fermentadas por *Lactobacillus delbrueckii* spp. *bulgaricus* o por *Lactobacillus lactis* sp. *cremoris*. También se encuentra en el kéfir, una leche fermentada preparada a partir de un cultivo que incluye bacterias acidolácticas, una cepa de *Saccharomyces kefir* y algunas especies de bacterias acéticas, aunque en éste la actividad inhibitora de la ECA es baja. Parece que los péptidos que se encuentran en el kéfir no son las principales sustancias involucradas en sus efectos antihipertensivos (Mulero-Cánovas, *et al.*, 2011).

Algunos péptidos inhibidores de la ECA han sido obtenidos por digestión proteica enzimática a partir de proteína muscular de atún, músculo de sardina, bonito seco, algas y otros productos marinos. Otros péptidos inhibidores de la ECA se han encontrado en soja, colza, germen de trigo y garbanzo (Mulero-Cánovas, *et.al.*, 2011).

En los últimos años se han llevado a cabo estudios que describen la presencia de péptidos con actividad antihipertensiva en otras fuentes alimentarias, como músculo de cerdo y pollo, huevos, ajo, gelatina, sake, vino, autolisados bacterianos, hígado, calamar, hongos, jalea real y algunas frutas y tés. Sin embargo, la información sobre péptidos bioactivos generados a partir de las proteínas de estos alimentos es todavía limitada (Mulero-Cánovas, *et.al.*, 2011).

Otra de las enzimas involucradas en la regulación de la presión arterial es la enzima convertidora de endotelina (ECE). Sólo se han descrito péptidos inhibidores de esta enzima a partir de un hidrolizado digestivo del pescado *bonito*, pero el alto contenido y la gran variedad de proteínas presentes en la leche podrían abrir un nuevo campo de estudio encaminado a la identificación de péptidos lácteos con esta actividad (Mulero-Cánovas, *et.al.*, 2011).

10.2.3 Ácidos orgánicos

Las bacterias de ácido láctico son bacterias Gram-positivo que producen ácido láctico como el principal producto final de la fermentación de hidratos de carbono. La producción de ácidos orgánicos resulta en una disminución en el pH intestinal, y la inhibición del crecimiento de otros patógenos bacterianos (Affhan, *et al.*, 2015).

Las bacterias ácido lácticas (BAL) y su producción de ácido láctico como resultado del metabolismo del azúcar, han sido sugeridos como agentes promotores de la salud (Franz, *et al.*, 2014).

Las bacterias probióticas al producir el ácido láctico, generan un medio ácido, al degradar el azúcar presente de la leche (lactosa); esta producción de ácido láctico, disminuye el pH, favoreciendo el crecimiento de otros organismos benéficos y creando un ambiente de bienestar en el huésped (Fuchs-Tarlovsky, *et al.*, 2016).

El ácido láctico y el ácido acético son agentes antimicrobianos eficaces que reducen el pH para impedir el crecimiento de microorganismos peligrosos en los alimentos prolongando su vida de anaquel, ya que el rápido aumento de la acidez reduce al mínimo la influencia de las bacterias de descomposición (Magala, *et al.*, 2013).

10.2.4 Biosurfactantes

Los biosurfactantes se han utilizado ampliamente para aplicaciones medioambientales e industriales. Sin embargo, su uso en el campo de la medicina es todavía limitada. Los biosurfactantes probióticos poseen un inmenso potencial antimicrobiano, anti-adhesivo, antitumoral y de antibiopelícula. Además, tienen una ventaja adicional sobre los tensioactivos microbianos convencionales porque los probióticos son una parte integral de la microbiota humana normal y sus biosurfactantes son inocuos para la salud humana. Por lo tanto, pueden ser explotados de manera efectiva para el uso medicinal (Fariq & Saeed, 2016).

11. MECANISMOS DE ACTIVIDAD

Los mecanismos de acción por los cuales los probióticos ejercen sus efectos siguen sin estar claros, y en gran parte desconocidos (Amara & Shibl, 2015), parece que actualmente estos microorganismos pueden interactuar con las células huésped a través de patrones moleculares microbianos en la superficie celular bacteriana, en el ADN bacterial o mediante la síntesis de metabolitos específicos (Iaconelli, *et al.*, 2015).

El conocimiento preciso de los mecanismos moleculares detrás de los atributos inmunomoduladores de los probióticos es un requisito para su uso óptimo. Sin embargo, los sistemas *in vivo* son intrincados y desentrañar los mecanismos es un reto, por lo tanto, muchos de ellos están sin resolver. Sin embargo, progresivamente más hechos están surgiendo, en respuesta a los eslabones que faltan (Patel, *et al.*, 2015).

Mediante diferentes ensayos se ha determinado que los probióticos están involucrados en la modificación de pH intestinal, antagonizan a los patógenos mediante la producción de compuestos antimicrobianos, compiten por los sitios de

recepción y unión de patógenos, así como por los nutrientes disponibles y factores de crecimiento, también estimulan las células inmunomoduladoras, y producen lactasa (Amara & Shibl, 2015), actúan ya sea por la modulación de la microecología intestinal a fin de prevenir la translocación bacteriana en la circulación sistémica o mediante la modificación de la respuesta inmune del huésped (Machairas, *et al.*, 2015).

En términos generales, los mecanismos mediante los cuales los probióticos mejoran la salud están comúnmente relacionados con la interferencia de patógenos, exclusión o antagonismo, inmunomodulación, actividades anticarcinogénicas y antimutagénicas, alivio de los síntomas de intolerancia a la lactosa, reducción de los niveles de colesterol en suero, reducción de la presión sanguínea, prevención y disminución en la incidencia y duración de la diarrea, prevención de vaginosis bacteriana e infección del tracto urinario, así como mantenimiento de la integridad de la mucosa y mejora de la salud periodontal (Franz, *et al.*, 2014).

En la actualidad se conocen diferentes mecanismos de acción de los probióticos, unos ya han sido demostrados, otros permanecen como hipótesis, y otros más se han comprobado pero son poco entendidos. Ahora es claro que diferentes especies, e incluso cepas actúan a través de diferentes mecanismos y lo que resulta *in vivo* es producto del microsistema en su conjunto y no sólo de una cepa o especie. En la siguiente tabla se muestran los mecanismos de acción propuestos para los probióticos (Reyes-Esparza, *et al.*, 2012).

Tabla 14. Mecanismos de acción propuestos para los probióticos

Efecto	Mecanismos
Antimicrobiana	Previene la colonización de patógenos. Disminuyen el pH intestinal. Aumentan la producción de metabolitos. Disminuyen la adhesión y traslocación de patógenos. Producen enzimas y bacteriocinas.
Protección de barrera muco-epitelial	Modifican las uniones estrechas. Disminuyen la permeabilidad. Alteran el potencial eléctrico. Modifican las proteínas de citoesqueleto. Producen nutrientes y factores de crecimiento. Aumentan la producción de moco y defensinas.
Desintoxicación	Disminuyen bacterias pro-carcinogénicas. Disminuyen la actividad enzimática procarcinogénica.
Eliminación de genobióticos	Atrapan moléculas tóxicas (mutagénicas). Disminuyen la producción y absorción de lipopolisacáridos. Producen enzimas desintoxicantes.
Producción de agentes antioxidantes	Aumentan la producción de GST, GSH, GR, SOD, GPX. Producen moléculas antioxidantes
Producción de moléculas protectoras	Producen butirato, propionato y acetato
Estimulación de motilidad intestinal	Aumentan el peristaltismo
Modulación de respuesta inmune	Modulan la función de integridad de células epiteliales. Modulan la función de células dendríticas. Modulan la función de monocitos y macrófagos. Modulan la función de células asesinas naturales.

GST=glutatión-s-transferasa, GSH=glutatión, GR=glutatión reductasa, SOD=superóxido dismutasa, GPX=superóxido dismutasa

Fuente: Reyes-Esparza, *et al*, 2012.

11.1 Actividad gastrointestinal

El intestino humano funciona como una barrera que limita la exposición de las células epiteliales intestinales a toxinas intraluminales, bacterias y antígenos. La mucosa intestinal es una barrera semipermeable incluye células de absorción (enterocitos) y células secretoras y, componentes extracelulares tales como una capa de mucinas. La permeabilidad intestinal en las uniones estrechas (TJ por sus siglas en inglés) aumenta en condiciones tales como enfermedades atópicas, inflamatorias y autoinmunes que pueden desarrollar cáncer (Faghfoori, *et al.*, 2015).

El consumo de probióticos durante 6 días pre-operación y 10 días pos-operación en pacientes con carcinoma colorrectal aumentaron la resistencia trans-epitelial y redujo la permeabilidad trans-mucosa de la peroxidasa de rábano picante y la proporción entre lactulosa/manitol; redujo la traslocación bacteriana y mejoró la expresión de la proteína de las uniones estrechas de la mucosa (Faghfoori, *et al.*, 2015).

La inmunidad de la mucosa está confirmada también por la modulación de la microbiota intestinal, la mejora de la absorción mineral, la intervención en el metabolismo lipídico y la inhibición de patógenos (Patel, *et al.* 2015).

El probiótico *L. plantarum* así como la mezcla de probióticos VSL#3 protegen la barrera epitelial (Faghfoori *et al.*, 2015). Otro ejemplo es *Bifidobacterium brevis* YIT4064 el cual aumentó la protección contra rotavirus en modelos ratones; y al igual que *Lactobacillus rhamnosus* cepa GG incrementaron el número de anticuerpos IgA y otras inmunoglobulinas de células secretoras en la mucosa intestinal y la liberación de interferones (Ramírez-Ramírez, *et al.*, 2011).

Los mecanismos exactos con respecto a la protección de los probióticos, en la barrera intestinal y el aumento de la regulación de las proteínas de las uniones estrechas se desconocen pero parece que los probióticos pueden activar algunas vías de señales intracelulares tales como MAPK o por la producción de bacteriocinas (Faghfoori, *et al.*, 2015).

Las células del epitelio intestinal producen interleucina-8 (IL-8 por sus siglas en inglés) cuando se encuentran presentes bacterias patógenas, a diferencia de cuando hay probióticos. En una lesión intestinal los probióticos incrementan su recuperación (Reyes-Esparza, *et al.* 2012).

11.2 Actividad anti-carcinogénica

La exposición a carcinógenos y mutágenos especialmente aquellos derivados de los alimentos tales como: aminos heterocíclicos (HA's por sus siglas en inglés), aminos aromáticos (AA's por sus siglas en inglés), e hidrocarburos policíclicos aromáticos (PAH's por sus siglas en inglés), que se producen durante el asado, el freído y el asado a la parrilla de carnes rojas y de pescado ó cocinándolos en fresco, son un factor de riesgo importante para el cáncer colorrectal (Faghfoori, *et al.*, 2015).

Las bacterias ácido lácticas existentes en el colon pueden atrapar aminas heterocíclicas disminuyendo sus efectos mutagénicos. El probiótico *L. casei* DN 114001 puede unirse a tres aminas aromáticas heterocíclicas (IQ, MeIQx y PhIP) *in vitro*, disminuyendo la concentración y genotoxicidad de HCA. La unión de los probióticos a mutágenos y la eliminación de estos del cuerpo y la prevención de la activación de éstos por enzimas bacterianas es uno de los mecanismos para la disminución de la carcinogenicidad de tales mutágenos (Faghfoori, *et al.*, 2015).

Los probióticos fijan agentes mutagénicos como pirolizatos e índoles evitando su absorción y distribución sistémica. Liberan enzimas que degradan moléculas carcinogénicas como nitrosaminas y aminas aromáticas heterocíclicas reduciendo su genotoxicidad. Disminuyen la producción o absorción de liposacáridos en el intestino las cuales producen inflamación de bajo grado y predispone a enfermedades autoinmunes y síndrome metabólico (Reyes-Esparza, *et al.* 2012).

La ingesta de probióticos durante 10 días disminuye la actividad de la glucoronidasa, así como de la nitroreductasa y azoreductasa, estas enzimas participan en la generación de agentes carcinógenos, mutagénicos y agentes promotores tumorales (Reyes-Esparza, *et al.* 2012).

Los probióticos estimulan la motilidad intestinal, y con ello expulsan bacterias, enzimas y moléculas procarcinogénicas evitando el riesgo a padecer infecciones y cáncer (Reyes-Esparza, *et al.*, 2012).

11.3 Actividad inmune

La interacción de la microbiota, con el epitelio intestinal y con el sistema inmune de la mucosa es fundamental para el desarrollo de la respuesta inmune local y sistémica durante el primer año de vida. Se ha comprobado que una administración de probióticos puede modular el sistema inmune, tanto a nivel local como sistémico (Reyes-Esparza, *et al.*, 2012).

Ciertos componentes celulares de las bacterias probióticas actúan como inmunomoduladores, es decir que promueven el ataque inmunológico en contra de células malignas. Se ha demostrado que los probióticos poseen la habilidad de activar los macrófagos y linfocitos mejorando los niveles de IgA y producción de gama interferón (Ramírez-Ramírez, *et al.*, 2011).

La interacción de la bacteria probiótica con las células intestinales inicia una respuesta en el hospedero y produce varias moléculas inmunomoduladoras. Los probióticos pueden influir en los mecanismos de defensa innata tales como la fagocitosis y la inmunidad adaptativa (Faghfoori, *et al.*, 2015).

La inmunidad innata es la primera línea de defensa contra la colonización de patógenos. Detecta patógenos intracelulares a través de receptores de reconocimiento de patrones, desencadena la señalización intracelular, estimula la expresión de genes y los erradica. La perturbación en la inmunidad innata puede provocar su deficiencia, hiperactividad o autoinmunidad, los mecanismos que subyacen a una serie de enfermedades tales como inflamación, cáncer, alergia, y enfermedades autoinmunes (Patel, *et al.* 2015). Los TLR's son receptores de inmunidad innata capaces de motivar el reconocimiento de los patógenos conservados (Patel, *et al.* 2015).

La inmunidad adaptativa expresa receptores de antígenos de los linfocitos T y B. En respuesta a antígenos, estos linfocitos se activan y se someten a expansión clonal. La inducción de la inmunidad adaptativa se basa en el reconocimiento de antígenos directa de los receptores de antígenos, así como señales esenciales transmitidos por la inmunidad innata. Se ha observado que las cepas de *lactobacillus* promueven las citocinas T helper 1 (Th1, por sus siglas en inglés), mientras que las cepas de bifidobacterias obtienen citocinas anti-inflamatorias (mediante la regulación de las vías de MAPK y NF-kB) (Patel, *et al.* 2015).

Existe una estrategia para tratar algunas enfermedades malignas, que consiste en incrementar las citosinas antiinflamatorias. Al respecto Faghfoori y cols., reportan que los probióticos pueden mediar la secreción de citosinas a través de vías de señalización tales como NF-kB y MAPks, los cuales pueden afectar la proliferación y diferenciación de células inmunes (como las células T) ó células epiteliales. Por lo que reducen las respuestas inflamatorias de la flora intestinal mejorando la mucosa y el sistema de inmunidad.

La represión de la expresión del supresor de señalización de citocinas 3 (SOCS3 por sus siglas en inglés) puede ser parte del mecanismo intracelular de acción de los probióticos que permite evitar la inmunosupresión después del desafío con un patógeno, adquirido en algún hospital (Machairas, *et al.*, 2015).

11.4 Actividad antioxidante

Los probióticos generan compuestos con actividad antioxidante, para neutralizar moléculas tóxicas, tanto a nivel intestinal como sistémico. Incrementan los niveles sanguíneos de agentes antioxidantes como glutatión-S-transferasa, glutatión, glutatión reductasa, glutatión peroxidasa, superóxido dismutasa y catalasa. Incrementa la producción de genisteína, molécula con actividad hepatoprotectora. Producen agliconas bioactivas con efecto antihipertensivo (Reyes-Esparza, *et al.*, 2012).

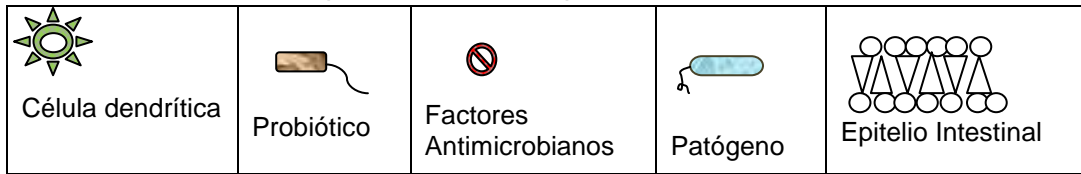
Por ejemplo en un estudio se encontró que la cepa probiótica *L. acidophilus* disminuyó las cantidades de malondialdehído e incrementó los niveles de antioxidantes, glutatión reductasa, superóxido dismutasa y glutatión peroxidasa (enzimas antioxidantes) en ratas con cáncer de colon. Resultados semejantes se obtuvieron de cepas probióticas como *L. rhamnosus* en leche fermentada, y *L. fermentum ME-3*. Por otro lado los antioxidantes probióticos se ven afectados por diferentes mecanismos como la producción de exopolisacáridos (Faghfoori, *et al.*, 2015).

11.5 Actividad neuronal

El tracto gastrointestinal humano contiene una compleja red neuronal llamada sistema nervioso entérico (ENS por sus siglas en inglés), el cual regula las funciones fisiológicas del intestino. El eje cerebro-intestino da comunicación entre el sistema nervioso central (CNS por sus siglas en inglés) y el ENS, y modera el sistema endocrino e inmune involucrado en el mantenimiento de la función intestinal. El tratamiento con probióticos normaliza la respuesta inmune, revierte los déficits conductuales periféricos liberando interleucina-6, controla la concentración basal de noradrenalina en el tronco cerebral (Faghfoori, *et al.*, 2015).

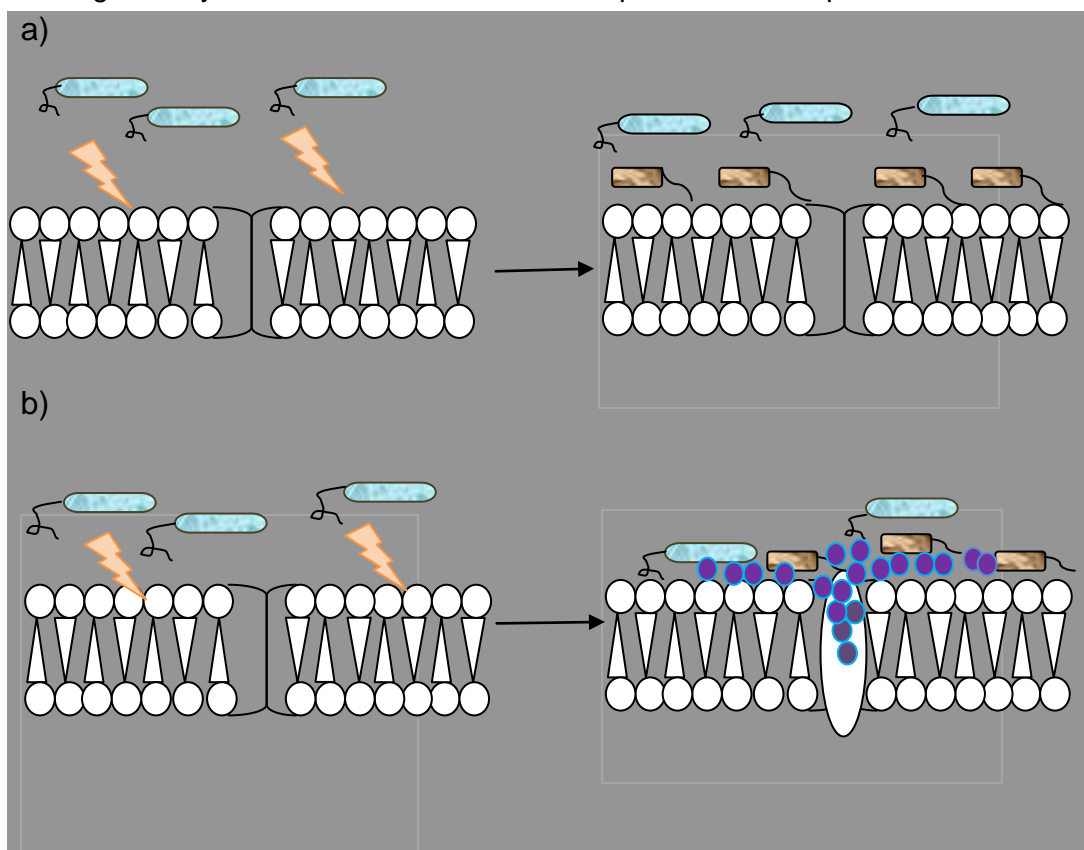
En las siguientes figuras se explican algunos de los mecanismos por los cuales los microorganismos probióticos pueden proveer de un efecto beneficioso a las células epiteliales intestinales y que a continuación se muestran, considerando que en la figura 1 se muestra la simbología de la figura 2.

Figura 1. Representación esquemáticas de las partes de los mecanismos de acción de probióticos en el epitelio intestinal.



Fuente: Elaborado por el autor a partir de Harzallah & Belhadj, 2013.

Figura 2a y 2b. Mecanismos de acción de probióticos en epitelio intestinal.

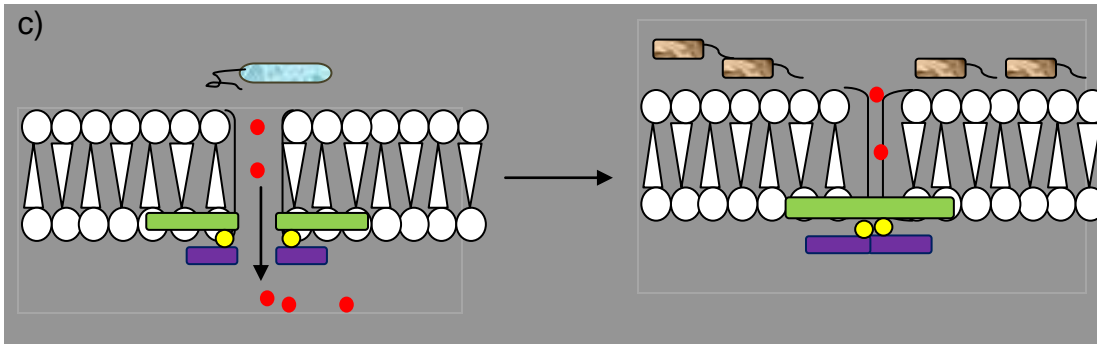


Fuente: Elaborado por el autor a partir de Harzallah & Belhadj, 2013.

En la figura 2a, algunas cepas probióticas pueden bloquear la entrada a bacterias patógenas dentro de las células epiteliales formando una barrera física y compitiendo por la colonización.

En la figura 2b, se crea una barrera mucosa que se libera desde las células en forma de copa la cual evita la adhesión de patógenos y promueve la adhesión de probióticos.

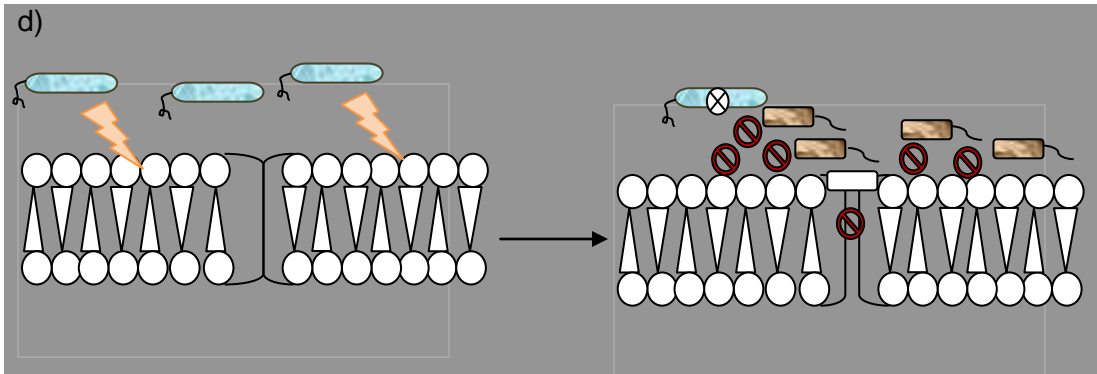
Figura 2c. Mecanismos de acción de probióticos en epitelio intestinal (continuación).



Fuente: Elaborado por el autor a partir de Harzallah & Belhadj, 2013.

En la figura 2c, los probióticos mantienen la permeabilidad incrementando la integridad intercelular de uniones estrechas, por ejemplo, para sobreregular la expresión de zonas-occludens 1 (unión estrecha de la proteína), o para prevenir la redistribución de la unión estrecha de la proteína, de ese modo detiene el paso de moléculas dentro de la lámina.

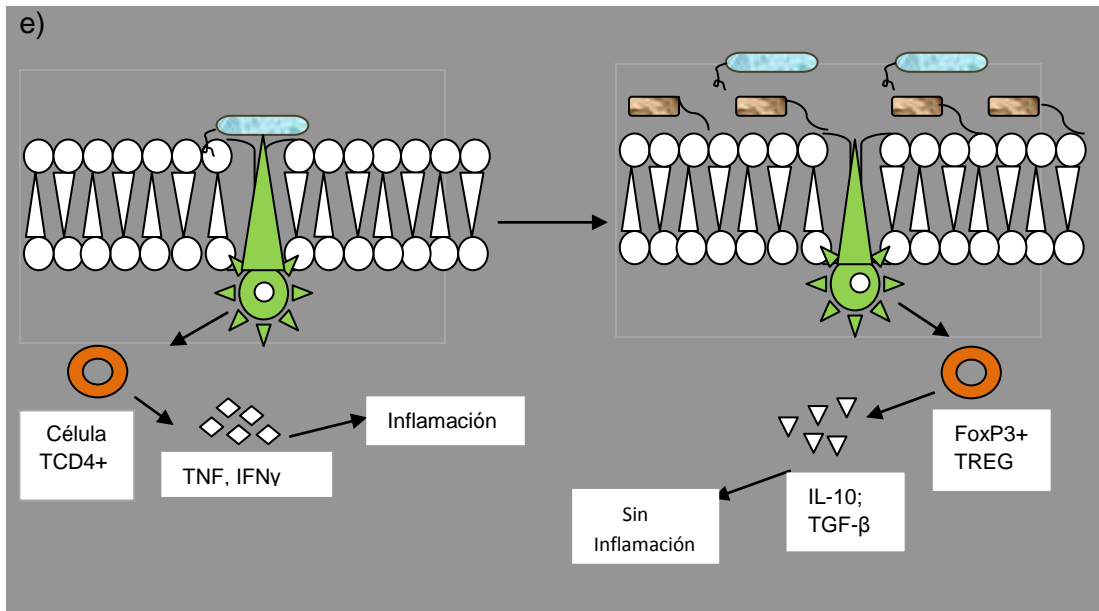
Figura 2d. Mecanismos de acción de probióticos en epitelio intestinal (continuación).



Fuente: Elaborado por el autor a partir de Harzallah & Belhadj, 2013.

En la figura 2d, algunas cepas probióticas producen factores antimicrobianos, asegurando su supervivencia.

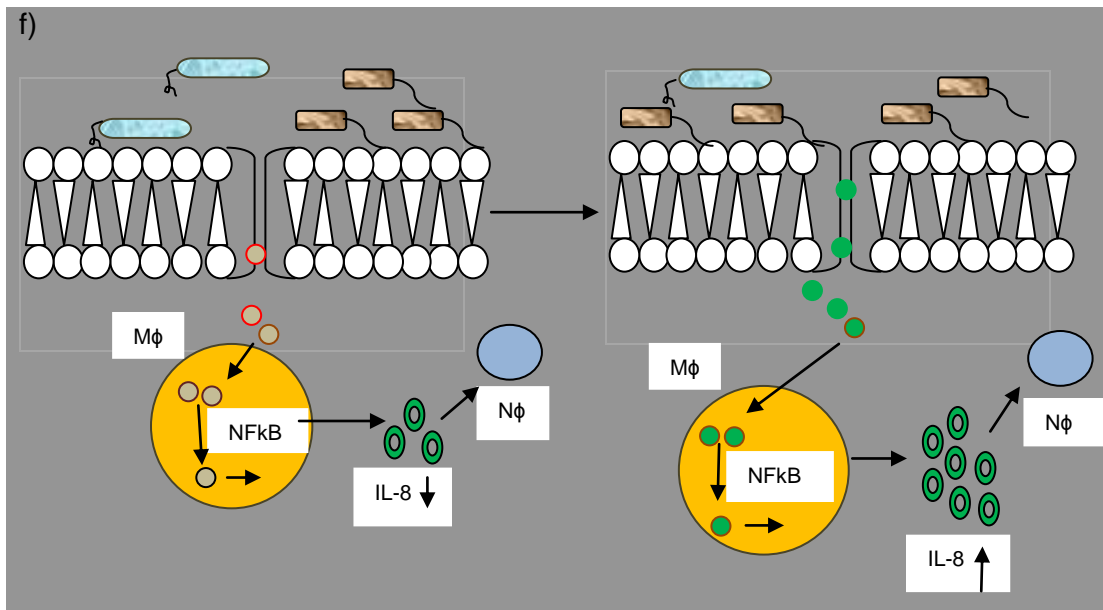
Figura 2e. Mecanismos de acción de probióticos en epitelio intestinal (continuación).



Fuente: Elaborado por el autor a partir de Harzallah & Belhadj, 2013.

En la figura 2e, las cepas probióticas estimulan el sistema inmune innato señaladas por células dendríticas, las cuales entonces viajan a los ganglios límfáticos mesentéricos y conducen a la inducción de células TREG junto con la producción de citocinas antiinflamatorias, incluyendo IL-10 y TGF-β, evitando la inflamación de la zona dañada.

Figura 2f. Mecanismos de acción de probióticos en epitelio intestinal (continuación).



Mφ: macrófago; Nφ: neutrófilo; células TREG: células T regulatorias.

Fuente: Elaborado por el autor a partir de Harzallah & Belhadj, 2013.

En la figura 2f, algunos probióticos (o sus productos) pueden también prevenir el desencadenamiento (lado izquierdo) o (lado derecho) de una respuesta inmune para iniciar la producción de TNF por células epiteliales y la inhibición (o activación) de NF-kB en macrófagos (Mφ) y la amortiguación (o cebado) de la respuesta inmune del huésped para influir en la producción de IL-8 y subsecuentes enganches de neutrófilos (Nφ) destinados a sitios de lesión intestinal.

12. BENEFICIOS PRÓBIOTICOS EN LA SALUD

12.1 Probioticoterapia.

Hoy en día existen una gran variedad de enfermedades que aquejan a la población y que tienen consecuencias en su calidad de vida. El uso de antibióticos para tratar estas enfermedades ha ido disminuyendo sobre todo por la resistencia que presentan algunos microorganismos; algunas de las enfermedades que aquejan a la población hoy en día se relacionan con el sistema inmune del paciente el cual se encuentra a su vez relacionado con un desequilibrio de la microbiota intestinal; los investigadores se han dado a la tarea de analizar cepas específicas que contribuyen a la salud del hospedero entre las cuales sobresalen aquellas del género *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*. De estos estudios se ha concluido que una sola cepa específica puede tratar una cierta enfermedad. Al uso de probióticos con fundamento científico para tratar enfermedades se le conoce como probioticoterapia. De esta forma se conocen las cepas que pueden tratar la enterocolitis necrotizante, distintas diarreas como la del viajero, y la intolerancia a la lactosa entre otras. Por otra parte se siguen investigando otras muchas cepas que pudieran ser denominadas probióticas.

De acuerdo a los diferentes estudios científicos, la probioticoterapia o terapia con probióticos se aplica cada vez más en diferentes campos de la salud para contrarrestar principalmente bacterias patógenas y generar un beneficio en la salud del hospedero. Sin embargo en algunos rubros como en odontología aún se carece de datos fidedignos que puedan indicar la cepa probiótica, la dosis y si existe algún efecto secundario debido a que es un campo en el que apenas se están llevando a cabo estudios científicos concluyentes.

Por sus características tecnológicas las bacterias probióticas se emplean como medicamentos, suplementos, o en alimentos probióticos; esperando siempre que con la frecuente administración de éstos se restaure el daño, haya disminución de los síntomas, una mejora en la salud y una mejor calidad de vida en el ser humano.

Las bacterias probióticas pueden administrarse con prebióticos, una combinación llamada simbiótico, los simbióticos tienen propiedades probióticas y prebióticas y se crearon para superar algunas posibles dificultades en la supervivencia de los probióticos en el tracto gastrointestinal. Por lo tanto, una combinación adecuada de ambos componentes en un solo producto debería garantizar un efecto superior, en comparación con la actividad del probiótico o prebiótico por sí solo. (Markowiak & Slizewska, 2017).

La disbiosis es una de las principales causas de las distintas enfermedades y una desregulación de la interacción simbiótica entre la microbiota y la mucosa puede resultar en repercusiones patológicas y clínicas, a mediano y largo plazo. Por tanto, en la actualidad se están diseñando estrategias, como la de administrar probióticos, para modular la microbiota intestinal y de ésta manera prevenir patologías posteriores (Reyes-Esparza, *et.al.*, 2012). Por ejemplo, la co-administración de probióticos con los sistemas de suministro orientado al colon basado en el revestimiento de fármacos con polisacáridos, ofrece una ventaja terapéutica en términos del mantenimiento perpetuo de la microbiota bacteriana del colon, esenciales para la liberación del fármaco a partir de tales sistemas de administración (Prudhviraj, *et al.*, 2015).

Por ejemplo en cuanto al bienestar de la mujer, la cepa *Lactobacillus crispatus* promueve la estabilidad de la microbiota vaginal normal. *L. crispatus* cepa CTV-05 ha sido usado como un supositorio vaginal en mujeres sanas con una historia clínica de infecciones recurrentes del tracto urinario (UTI's). Mientras que *L. crispatus* 2029 es capaz de inhibir el crecimiento de *G. vaginalis*, *A. vaginae*, *E. coli*, *P. vulgaris*, *Ent. faecalis*, *Str. agalactive* y *S.aureus*. Y es probable que proporcione protección en el tracto urogenital contra *C.albicans*, *C.tropicalis*, *C.glabrata* y *C. krusei* (Abramov, *et al.*, 2014).

Mediante los diferentes resultados arrojados de los diversos estudios clínicos con probióticos se pretende utilizar la probioticoterapia en el beneficio de la salud de las personas y por consecuencia disminuir el impacto social y económico que esto conlleva a los gobiernos de cada país.

12.1.1 Megadosis de Probióticos

En la revisión de la literatura científica no se ha encontrado evidencia alguna sobre efectos secundarios por la administración de probióticos en dosis altas, sin embargo existen casos donde pueden repercutir en la salud del hospedero como en casos de inmunodeficiencia. Algunas pruebas en animales como en ratones no se ha encontrado alguna consecuencia.

12.2 Utilización de probióticos en enfermedades

Las infecciones respiratorias agudas (IRA por sus siglas en inglés), son una de las causas más importantes de morbilidad y mortalidad en niños en todo el mundo, y esta enfermedad puede progresar a una infección respiratoria aguda grave (SARIs por sus siglas en inglés) teniendo como resultado una insuficiencia respiratoria siendo necesaria su admisión a una unidad de cuidados intensivos pediátricos (UCIP por sus siglas en inglés) (Moesker, *et al.*, 2016).

Mientras que las infecciones del tracto respiratorio superior (URTI's por sus siglas en inglés) como las infecciones del tracto urinario (UTI's por sus siglas en inglés) son adquiridas dentro de los mismos centros de cuidados intensivos, como es el caso de los sitios quirúrgicos (SSI's por sus siglas en inglés) y hospitales (HAI's por sus siglas en inglés). Para tratar estos padecimientos los científicos han puesto un gran interés en los simbióticos, una combinación de probióticos y prebióticos, principalmente para prevenir estos males (Lytvyn, *et al.*, 2016).

Las infecciones adquiridas en el hospital (HAI's) se definen como infecciones desarrolladas en relación con los servicios de salud dentro de las instalaciones de tratamiento de pacientes hospitalizados en general. Si bien los servicios de salud mejoran, HAIs sigue prevaleciendo tanto en países desarrollados como en países subdesarrollados. HAIs genera una gama de externalidades negativas, entre las que se encuentran factores tales como un aumento en la morbilidad y mortalidad, prolongación de la duración de la hospitalización, calidad de vida deteriorada, pérdida de potencia y rendimiento, por lo que representa una gran carga para la población y para la salud de la comunidad (Kurutkan, *et al.*, 2015).

Solamente en los E.E.U.U., en el 2002, las HAIs constituye la causa de más de 2 millones de infecciones, la muerte de 90.000 personas lo que significa una muerte cada seis minutos y gastos por 6,7 billones de dólares por año. En Inglaterra, los gastos para las infecciones hospitalarias son de 1,7 billones de dólares al año mientras que en Noruega, un país con una población pequeña de aproximadamente 4 millones, los gastos se calculan en 132 millones de dólares (Kurutkan, *et al.*, 2015).

Mientras que en el sitio de las infecciones quirúrgicas (SSI) los costos varían según los tipos de cirugía y el tipo de patógeno infectante. Recientemente el Pennsylvania Health Care Cost Containment Council encontró que el promedio de los costos de la SSI es de 153,132 dólares y causa más de 119,872 dólares de gastos adicionales por paciente. SSI corresponde a una cantidad de 10 billones de dólares en gastos médicos cada año (Kurutkan, *et al.*, 2015).

12.3 Enfermedades respiratorias

Las infecciones del tracto respiratorio superior (URTI por sus siglas en inglés) son enfermedades que incluyen el resfriado común, sinusitis aguda, faringitis aguda, otitis media aguda, y cualquier otra infección aguda del tracto respiratorio superior. En los Estados Unidos el resfriado común es una fuente importante de morbilidad; anualmente se pierden 22 millones de días de escuela y 20 millones de días de trabajo, lo que conlleva a una pérdida económica estimada en \$ 40 mil MDD/año (Quick, 2015).

Dado que los virus causan la mayoría de URTI's, generalmente no se recomiendan antibióticos, ya que no curarán las URTI's ni lograrán acortar la duración de los síntomas. Las investigaciones señalan que los probióticos pueden tener un papel importante en la prevención de los URTI's, así como hacer frente a este importante problema de salud pública (Quick, 2015).

La neumonía asociada a la ventilación (VAP por sus siglas en inglés) afecta de un 10% a un 20% de los pacientes críticos y se asocia con una estancia hospitalaria más larga, mayor riesgo de muerte, y altos costos de cuidado de la salud. Para reducir la incidencia de VAP en pacientes en estado crítico, se han utilizado diversas estrategias tales como descontaminación oral con clorhexidina, antibióticos profilácticos y un posicionamiento semi reclinado; los resultados obtenidos no son concluyentes (Wheeler, *et al.*, 2016).

Debido a su bajo costo y fácil uso, los probióticos son uno de los métodos rentables para la prevención de VAP. Sin embargo, en algunas unidades de cuidados intensivos no se tiene la seguridad de recomendarlos, y muy pocos lo llegan a utilizar, esto según una encuesta realizada a los farmacéuticos canadienses que han laborado en unidades de cuidados intensivos (ICU por sus siglas en inglés), donde se evaluó las actitudes y conocimientos sobre probióticos para prevenir la neumonía asociada a la ventilación (VAP) en pacientes críticamente enfermos; los resultados muestran que 38% de los farmacéuticos canadienses no recomiendan probióticos, y el 62% restante lo utilizó al menos una vez. Esta renuencia parece ser debido a la incertidumbre acerca de la seguridad y eficacia de los probióticos en esta población, por lo que se sugiere realizar más investigaciones clínicas de este tipo (Wheeler, *et al.*, 2016).

Los farmacéuticos asesoran al equipo interprofesional en las ICU sobre el uso de medicamentos, y son considerados por la Society of Critical Care Medicine como “esenciales en la distribución de la calidad de la atención de pacientes críticamente enfermos”. Son los únicos posicionados para educar a otros médicos,

influyen en la prescripción médica y gestionan las recetas médicas (Wheeler, *et al.*, 2016).

Los farmacéuticos están más convencidos de que los probióticos previenen la infección por *C. difficile*, y se sienten inseguros de prescribir probióticos para VAP, por la hipotética preocupación en torno a la introducción de una bacteria adicional a pacientes críticamente enfermos. La información acerca de los probióticos con colegas o a través de la literatura podría influir su decisión para la prescripción de probióticos en un futuro, a pacientes con VAP (Wheeler, *et al.*, 2016).

12.4 Infecciones del tracto urinario

Los UTIs afectan cada año a 150 millones de personas en todo el mundo. En 2007, en los Estados Unidos había un estimado de 10,5 millones de consultas por síntomas de infección urinaria y 2 millones de visitas a urgencias. Actualmente, los costos sociales de estas infecciones, incluyendo los costos de salud y tiempo perdido de trabajo, son aproximadamente de US\$ 3,5 billones por año en los Estados Unidos. Las infecciones urinarias son una causa importante de morbilidad en bebés, ancianos y mujeres de todas las edades. Secuelas graves incluyen recurrencias frecuentes, pielonefritis con sepsis, daño renal en niños pequeños, en nacimiento prematuro y complicaciones causadas por el uso de antimicrobianos, así como el alto nivel de resistencia a antibióticos y colitis por *Clostridium difficile* (Flores-Mireles, *et al.*, 2015).

Los UTIs complicados están asociados con factores que comprometen al tracto urinario, como son la obstrucción urinaria, retención urinaria causada por enfermedades neurológicas, inmunosupresión, falla renal, transplatación renal, embarazo y la presencia de cuerpos extraños tales como cálculos, catéteres, u otros dispositivos de desalojamiento. En los Estados Unidos 70 a 80% de los UTIs complicados se asocian a la intervención con catéteres, siendo la causa de infecciones en el torrente sanguíneo y por consiguiente de morbilidad y mortandad (Flores-Mireles, *et al.*, 2015).

Las estrategias de prevención sin antibióticos son necesarias para prevenir las UTIs sin incrementar la resistencia. Se ha reportado que los probióticos son benéficos en la prevención de UTIs en mujeres con post-menopausia en varios estudios tanto *in vitro* como *in vivo*. De esta forma se ha analizado una combinación de cepas probióticas de *Lactobacillus reuteri* RC-14 más *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 [RC14-GR1] y *Lactobacillus rhamnosus* GG más *Bifidobacterium* BB-12 [LGG-BB12] para conocer su efectividad en la prevención de UTIs (Lee, *et al.*, 2016).

12.5 Alergias

Una alergia es una reacción del sistema inmunitario hacia una sustancia que no molesta a la mayoría de las demás personas, se caracteriza por la sensibilidad a alguna sustancia. Algunas de las sustancias que pueden provocar alergias son: polen, ácaros del polvo, esporas de moho, caspa de animales, alimentos, picaduras de insectos, medicinas. La alergia severa llamada anafilaxia puede ser fatal (Medlineplus, 2017).

Las alergias pueden afectar a uno o más órganos a la vez, siendo causantes de asma, rinitis, anafilaxia; alergia a drogas, alimentos e insectos, eczema, urticaria y angioedema (Pawankar, *et al.*, 2011). Por ejemplo el eczema atópico ocurre en aproximadamente 8 de cada 10 niños, en donde ambos padres tienen la afección y en aproximadamente 6 de cada 10 niños, donde uno de los padres tiene la afección. La barrera oleosa (lipídica) de la piel tiende a reducirse en personas con eczema atópico. Esto conduce a un aumento en la pérdida de agua y una tendencia a la piel seca. Además, algunas células del sistema inmune liberan sustancias químicas debajo de la superficie de la piel, lo que puede causar algo de inflamación. (Knott, 2015).

Se estima que hasta un 20% de la población experimenta una condición alérgica, tales como dermatitis atópica, alergia a los alimentos, el asma, la rinitis alérgica, y / o conjuntivitis (Cuello-García, *et al.*, 2015).

Sin embargo sólo existen especialistas para cada órgano como son neumólogos, otorrinolaringólogos y dermatólogos, donde cada uno atiende la alergia sólo a través del órgano de su interés mientras que la gran mayoría de los pacientes tiene enfermedad alérgica en múltiples órganos. Por ejemplo la rinitis alérgica, conjuntivitis y asma son tres problemas que comúnmente se manifiestan juntos, sin embargo afecta a tres sistemas orgánicos diferentes (Pawankar, *et al.*, 2011).

La Asociación Mundial de Alergia (WAO por sus siglas en inglés) considera las alergias como un problema de salud. De igual forma las estadísticas de la Organización Mundial de la Salud (OMS) indican que cientos de millones de personas en el mundo sufren de rinitis y que 300 millones más tienen asma (Pawankar *et.al.*, 2011). Las enfermedades alérgicas van en aumento, y suponen una carga considerable para la atención de la salud debido a las reacciones alérgicas potencialmente mortales, menor calidad de vida, y los costes directos e indirectos asociados (Cuello-García, *et al.*, 2015).

La WAO considera que es muy importante contar con especialistas en alergología para aumentar la atención de pacientes con estas enfermedades y disminuir la morbilidad y mortalidad evitables, así como un aumento sustancial e innecesario de los costos de los sistemas de atención de la salud y presupuestos nacionales (Pawankar, *et al.*, 2011).

Debido a la falta de atención de los pacientes que sufren alergias, estos a menudo buscan tratamientos alternativos, diagnósticos complementarios y remedios caseros para sus síntomas que no tienen ninguna evidencia científica. Es por ello que los médicos representantes de los servicios de atención primaria deben entender la prevalencia y la importancia de las enfermedades alérgicas y sus complicaciones. Para que puedan prescribir medicamentos apropiados ó inmunoterapia con alérgenos, un tratamiento altamente efectivo restringido actualmente en algunos países (Pawankar, *et al.*, 2011).

Los tratamientos van desde medicamentos, inyecciones y evitar las sustancias que lo producen (Pawankar *et al.*, 2011). Por otra parte los probióticos se han sugerido como una intervención para prevenir las enfermedades alérgicas, ya que la composición de la microbiota gastrointestinal ha sido postulada por jugar un papel en el desarrollo de alergias porque promueve potencialmente procesos antialérgicos: inmunidad tipo TH1, generación de TGF (el cual tiene un papel esencial en la supresión de inflamación alérgica inducida por TH2 y la inducción de la tolerancia oral), y producción de IgA, un esencial componente de defensa inmune de la mucosa (Cuello-García, *et al.*, 2015).

Posiblemente las alteraciones en la microbiota, la fuente primaria y masiva de exposición microbiana, podría ser la base de la epidemia alérgica. Desde esta perspectiva el uso de una suplementación probiótica parece una opción atractiva para la prevención y tratamiento de enfermedades alérgicas. Los probióticos pueden actuar como promotores de un adecuado balance en la microbiota intestinal, para prevenir el desarrollo de alergias (Cuello-García, *et al.*, 2015).

Otra alergia la dermatitis atópica (DA por sus siglas en inglés), es una enfermedad crónica recidivante de la piel que ocurre más comúnmente durante la primera infancia y la niñez. Esto está asociado frecuentemente con las anomalías de la función barrera de la piel, la sensibilización a alérgenos e infecciones recurrentes de la piel. Una forma de tratarla es mediante las intervenciones con suplementación vitamínica y mineral, también como con probióticos y ácidos grasos esenciales, desde el periodo prenatal a través de la infancia y la edad adulta (Fuchs-Tarlovsky, *et al.*, 2016).

La manera como actúan los probióticos es manteniendo la homeostasis inmune intestinal modulando directamente la respuesta inmune, mejorando la función de la barrera epitelial, e inhibiendo el crecimiento patógeno, interactúan con la vía del sistema inmune de la mucosa las mismas vías que de la bacteria comensal, específicamente vía interacción con células epiteliales para influir en ambas respuestas inmunes adaptativa e innata (Fuchs-Tarlovsky *et al.*, 2016). Los efectos de los probióticos en las respuestas inmunes parecen ser que regulan la inmunidad más que activar la inmunidad. En estudios *in vitro* e *in vivo* en humanos y ratones se muestran que los probióticos pueden modular predominantemente las células dendríticas (DC por sus siglas en inglés) y activar los linfocitos Treg en lugar de las respuestas Th *per se* (Fuchs-Tarlovsky *et al.*, 2016). Los linfocitos Treg suprimen activamente las respuestas inmunes patológicas y fisiológicas, y, por lo tanto, contribuyen al mantenimiento de la homeostasis. Los mecanismos que utilizan los linfocitos Treg para mediar la supresión son: citocinas, citólisis, modulación del microambiente y receptores de superficie. El sistema inmune y las células Treg se han relacionado con la obesidad y la diabetes mellitus tipo 2 (T2D por sus siglas en inglés) mediante el proceso inflamatorio, y con la enfermedad inflamatoria intestinal, alergia, asma, diabetes mellitus de tipo «1» (T1D por sus siglas en inglés), esclerosis múltiple, cáncer e infecciones entre otras (Guzmán-Flores & Portales-Pérez, 2013).

Los probióticos pueden modular la función de barrera de las células epiteliales a través de las interacciones con receptores *Toll-like 2*. Ellos modulan las vías de señales de transducción de las células epiteliales y la producción de citocinas suprimiendo de este modo las respuestas inflamatorias sistémicas (Fuchs-Tarlovsky, *et al.*, 2016). Las citocinas influyen en la actividad, la diferenciación, la proliferación y la supervivencia de la célula inmunológica, como también regulan la producción y la actividad de otras citocinas, que pueden aumentar (proinflamatorias, Th1) o atenuar (antiinflamatorias, Th2) la respuesta inflamatoria. Entre las consideradas proinflamatorias, tenemos las interleucinas (IL) 1, 2, 6, 7 y FNT (factor de necrosis tumoral). Las antiinflamatorias son IL-4, IL-10, IL-13 y TGF- β (factor de crecimiento transformante β). Las citocinas son mediadores necesarios para conducir la respuesta inflamatoria hacia las regiones de infección y lesión, favoreciendo la cicatrización apropiada de la herida. Pero la producción exagerada de citocinas proinflamatorias a partir de la lesión puede manifestarse sistémicamente con una inestabilidad hemodinámica o con disturbios metabólicos. Después de las lesiones o de las infecciones graves, la respuesta exacerbada y persistente de citocinas Th1 puede contribuir con las lesiones en el órgano objetivo, conllevando al fracaso multiorgánico y por ende, a la muerte. Las

citocinas Th2 pueden minimizar algunos de esos efectos indeseados. (Barros de Oliveira, *et al.*, 2011).

Las bacterias probióticas inducen la producción regulatoria de citocinas y Tregs en pruebas *in vitro*, en animales enfermos, y humanos. Varias cepas de *Lactobacillus* inhiben la proliferación de células T, inducen la producción de IL-10 y el factor de crecimiento transformante β (TGF- β), y modifica la producción de citocinas Th1 y Th2 *in vitro* en varios modelos de enfermedades inflamatorias autoinmunes. El tratamiento con probióticos puede tener varios efectos en las respuestas inmune y adaptativa. Las interacciones con DC's en particular pueden ser importantes. Por ejemplo al tratar a infantes con alergia a la leche de vaca y eczema con un suplemento con LGG se incrementó PBMC's y la producción de interferón gama (IFN- γ por sus siglas en inglés), por otra parte se les proporcionó una mezcla de cuatro probióticos incluyendo LGG pero no se obtuvo incremento del interferón gama y si de interleucina 4 (IL-4 por sus siglas en inglés). De lo anterior se deduce que algunas cepas de Lactobacilos estimulan la producción de citocina Th1, mientras otros incrementan las respuestas Th2 o inducen una respuesta mezclada de Th1/Th2 (Fuchs-Tarlovsky, *et al.*, 2016).

Los probióticos mejoran las respuestas inmunes IgA en vacunas parenterales y orales. Una mezcla de bacterias probióticas dado a los infantes en los primeros 6 meses de vida mostró un incremento en la respuesta de IgG para vacunas parenterales de *Haemophilus influenzae* tipo B. Además, la habilidad de la microbiota intestinal y los probióticos orales para influir en la inflamación sistémica, estrés oxidativo, control glucémico, contenido de tejido lipídico, e incluso el estado de ánimo propio, puede tener importantes implicaciones en el acné. El concepto de interferencia bacteriana entre *P. acnes* y *S. epidermidis* vía fermentación puede aplicarse para desarrollar probióticos contra el acné *vulgaris* y otras enfermedades de la piel (Fuchs-Tarlovsky, *et al.*, 2016).

12.6 Enfermedades gastrointestinales

Según Vilaplana (2006), entre las enfermedades gastrointestinales más susceptibles de tratarse mediante hábitos dietéticos se encuentran la celiaquía, la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) o la dispepsia. Por su parte, entre los trastornos gastrointestinales más comunes, y que también están ligados a determinados hábitos dietéticos, se hallan la diarrea, el estreñimiento y el meteorismo o flatulencia.

En la siguiente tabla se describen las características de estas enfermedades y trastornos según Vilaplana, 2006.

Tabla 15. Tratamientos dietéticos de enfermedades gastrointestinales.

Enfermedad gastrointestinal	Descripción	Tratamiento
Celiaquía	La celiarquía o intolerancia al gluten es una enfermedad intestinal crónica, debida a la mala absorción de alimentos con gluten.	El tratamiento de esta enfermedad es exclusivamente dietético y consiste en eliminar el gluten de la dieta.
Enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE).	Los síntomas típicos de la ERGE son pirosis y regurgitación ácida. También son síntomas posibles las náuseas, hipersalivación, disfagia, hipo y eructos e incluso tos crónica, disfonía y dolor torácico.	Los cambios en el estilo de vida y las medidas higienicodietéticas son frecuentemente recomendadas en la estrategia terapéutica inicial de la ERGE.
Dispepsia	El término dispepsia es un término sintomático: se refiere a las molestias y/o dolor localizados en la parte alta del abdomen. Estas molestias pueden acompañarse, con más o menos frecuencia e intensidad, de náuseas, hinchazón abdominal, acidez, digestión pesada, eructos, regurgitaciones y vómitos.	<p>En el tratamiento de la dispepsia sin causa aparente se recomienda evitar el estrés y pueden ser de utilidad las terapias de apoyo psicológico.</p> <p>Para eliminar <i>H. pylori</i> se utiliza la terapia triple que consiste de dos antibióticos y un supresor del ácido.</p> <p>Modificar determinados hábitos de vida no saludables puede ser beneficioso: dejar de fumar, evitar alimentos que causen molestias y empeoren los síntomas, evitar el café, el alcohol, etc.</p>

Tabla 15. Tratamientos dietéticos de enfermedades gastrointestinales. (Continuación).

Enfermedad gastrointestinal	Descripción	Tratamiento
Estreñimiento	Se presenta cuando la defecación es difícil de modo persistente, infrecuente o bien incompleto.	<p>Para evitar el estreñimiento en el lactante es importante una reconstitución adecuada de la leche de fórmula y, tan pronto como sea posible, introducir en la alimentación el consumo de alimentos ricos en fibra (frutas y verduras).</p> <p>En el adulto, establecer una ingesta adecuada de fibra y líquidos.</p> <p>Llevar a cabo medidas higienicodietéticas: beber agua, tener un horario para comidas, comer despacio, fijar un horario para defecar, realizar alguna actividad física, consultar un médico. Es importante consumir fibra soluble e insoluble.</p>
Diarrea	La diarrea es un aumento en la frecuencia de las deposiciones habitualmente con heces demasiado líquidas y en otras ocasiones demasiado voluminosas.	Tratar la deshidratación y prevenir la malnutrición. El agua y los electrolitos perdidos a causa de una diarrea deben reponerse con cierta prontitud para no alterar el normal funcionamiento del organismo. Se debe tomar sueroral, sueroral hiposódico o sueroral líquido. Evitar los alimentos y las bebidas con alto contenido en azúcares refinados,

Tabla 15. Tratamientos dietéticos de enfermedades gastrointestinales.. (Continuación).

Enfermedad gastrointestinal	Descripción	Tratamiento
Meteorismo	El meteorismo es un cuadro clínico que se debe a un exceso de gas dentro del intestino y al aumento de la sensibilidad de sus paredes a la distensión. La aerofagia (el aire deglutido) es la causa principal.	El tratamiento dietético se basa en evitar los alimentos que incrementen la producción de gas intestinal o los que se han demostrado en el paciente que están relacionados con la producción de gas o meteorismos. También se deben asociar las conductas que lleven la deglución de aire.

Fuente: Elaborado por el autor a partir de Vilaplana, 2006.

Como menciona Ramírez-Ramírez y cols., entre los muchos beneficios para la salud en humanos, el consumo de especies de probióticos ya sea a través de productos lácteos fermentados o como células vivas presentes en otros productos, incluye efectos benéficos contra enfermedades del tracto gastrointestinal.

12.6.1 Celiaquía

La enfermedad celiaca (CD por sus siglas en inglés) o celiacía cuya característica es la enteropatía por sensibilidad al gluten se activa en individuos genéticamente susceptibles por la ingestión de gluten (principal proteína de trigo, cebada y centeno) (Bakshi, *et al.*, 2012).

Conocida como esprúe celíaco o esprúe no tropical se da casi exclusivamente en pacientes que expresan moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC por sus siglas en inglés) clase II HLA-DQ2 y HLA-DQ8 (WGO, 2012). Es un trastorno autoinmune del intestino delgado y es más común de lo que se pensaba. Está caracterizada como una enfermedad crónica, inflamatoria, un trastorno del intestino delgado que puede provocar una atrofia vellosa severa, malabsorción, o incluso que puede desarrollar cáncer. (Bakshi, *et al.*, 2012).

Puede ocurrir a cualquier edad, en ambos sexos y puede afectar a varios sistemas orgánicos. El reconocimiento temprano y el tratamiento de la enfermedad celiaca (EC) son importantes para evitar complicaciones tales como la desnutrición, osteoporosis, infertilidad y las neoplasias digestivas. Las presentaciones clínicas

de la enfermedad varían, ya sea con los típicos síntomas intestinales o un espectro de las formas atípicas de síntomas extraintestinales. Resultando la inflamación intestinal caracterizada por la atrofia de las vellosidades, hiperplasia de criptas, y la infiltración de células inflamatorias, que conduce a la malabsorción. Las vías de la enfermedad son el gluten, la susceptibilidad genética y la inusual permeabilidad intestinal (Bakshi, *et al.*, 2012).

Los componentes de la proteína del gluten (gliadina y glutenina) se encuentran presentes como ingredientes en la elaboración de alimentos (WGO, 2012). El único tratamiento disponible en la actualidad es una estricta dieta libre de gluten. Desafortunadamente la mayoría de los pacientes tienen dificultades para cumplir con esta dieta, y por lo tanto la respuesta al tratamiento es pobre (Bakshi, *et al.*, 2012).

Independientemente de las predisposiciones ambientales y genéticas, las anomalías en la estructura del intestino delgado juegan un papel importante en la patogénesis de CD. En la mayoría de las personas, los vínculos conocidos como uniones estrechas del intestino, ayudan a mantener los enterocitos conectados. Sin embargo, en pacientes con CD las uniones se separan permitiendo que un gran número de fragmentos del gluten sin digerir escapen hacia el tejido subyacente e inciten a las células del sistema inmune. La proteína zonulina secretada por las células epiteliales intestinales, es la responsable de inducir el desmontaje de las uniones estrechas para permitir el paso de nutrientes, y un incremento de la expresión de esta proteína, ocurrida por bacterias ó gluten, incrementa la permeabilidad intestinal, dando paso a macromoléculas que no deberían pasar, activando el sistema inmune (Bakshi, *et al.*, 2012).

Actualmente el interés científico por esta enfermedad ha permitido desarrollar nuevas terapias entre las que se encuentran: la ingeniería de cereales sin gluten, la disminución de la permeabilidad intestinal bloqueando el receptor zonulina epitelial, la inducción oral para la tolerancia del gluten por medio de una vacuna terapéutica, y la degradación de péptidos de gliadina inmunodominantes utilizando probióticos con endopeptidasas o inhibidores de transglutaminasa, con el objetivo de mejorar la calidad de vida del paciente (Bakshi, *et al.*, 2012).

Los probióticos específicos para esta enfermedad digieren o alteran los polipéptidos del gluten. En el caso del probiótico comercial VSL#3 (*Bifidobacterium breve*, *B. longum*, *B. infantis*, *Lactobacillus plantarum*, *L. acidophilus*, *L. casei*, *L. delbrueckii subsp. bulgaricus* y *Streptococcus thermophilus*) éste disminuye las propiedades tóxicas de la harina de trigo durante la fermentación prolongada e

hidroliza los polipéptidos de la gliadina en comparación con otros productos probióticos comerciales como:

- Oxadrop (*B. infantis*, *L. acidophilus*, *L. brevis*, y *S. thermophilus*),
- Florisia (*L. brevis*, *L. salivarius* subsp. *salicinius*, y *L. plantarum*),
- Yovis (*B. breve*, *B. infantis*, *B. longum*, *L. acidophilus*, *L. plantarum*, *L. casei*, *L. delbrueckii* subsp. *bulgaricus*, *Streptococcus salivarius* subsp. *thermophilus*, y *Enterococcus faecium*).

Por lo tanto se requiere de la administración de diferentes cepas para ejercer los beneficios contra CD, siendo de mayor importancia los del género *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* (De Sousa, et al., 2014).

Una suplementación con *B. lactis* es capaz de inhibir la permeabilidad causada por gliadina en una dosis mayor a 1×10^6 . Por otra parte *B. bifidum* IATAES2 es capaz de mejorar la permeabilidad epitelial intestinal, estimulando los bajos niveles de producción de TNF e IFN. Se siguen valorando cepas probióticas que puedan disminuir o eliminar los síntomas de CD, sin embargo esto llevará tiempo debido a que no todas las cepas investigadas tienen beneficios contra CD. Y entre los factores que pueden influir en los estudios se encuentra el tiempo del tratamiento ó una dosis inadecuada (De Sousa, et al., 2014).

Otras cepas investigadas son *Lactobacillus fermentum* y *Bifidobacterium lactis* que son capaces de proteger contra las alteraciones en las uniones estrechas y en las células dañadas. A una dosis menor a 1×10^6 *L. fermentum* es incapaz de estimular la recuperación de la resistencia transepitelial, por lo tanto se requiere volver a realizar el estudio con una dosis mayor. *B. longum* CECT 7347 mejora la anchura de las vellosidades y los enterocitos restauran parcialmente las alteraciones en animales sensibles a la gliadina e IFN, reduce los niveles de TNF e incrementa los niveles de síntesis de IL-10, favoreciendo la respuesta antiinflamatoria en la mucosa intestinal, disminuye las alteraciones en la estructura del yeyuno, contribuyendo a mejorar la función de la barrera intestinal, previniendo la traslocación de gliadina a la propia lámina. *L. casei* ATCC 9595 reduce significativamente los niveles de TNF y repara la lesión intestinal inducida por gliadina en ratones transgénicos (Bakshi, et al., 2012; De Sousa, et al., 2014).

12.6.2 Diarrea

En la mayoría de los casos, la infección de la diarrea es tratada a través de la rehidratación o un eventual uso de antibióticos. Sin embargo, la Organización Mundial de la Salud (WHO) ha recomendado la búsqueda de tratamientos alternativos para la infección y los probióticos han sido propuestos para este

propósito. Aunque ninguna prueba de eficacia de tales tratamientos contra la salmonelosis ha sido demostrada en humanos, los resultados obtenidos en modelos de ratones han indicado que algunos microorganismos probióticos pueden ser eficientes contra la infección de *Salmonella* (Martins, *et al.*, 2011).

Por ejemplo *Salmonella* spp., es un patógeno intracelular Gram negativo, facultativo que causa varios rangos de enfermedades diarreicas desde la gastroenteritis autolimitadora hasta la fiebre tifoidea. Un evento importante en la patogénesis de *Salmonella* es la estimulación de una diarrea inflamatoria profusa inducida por citocinas proinflamatorias e inflamatorias. A un ratón infectado con *Salmonella* se le dió un tratamiento oral con *S. cerevisiae* 905, con la consecuente reducción de pérdida de peso y de mortalidad, también moduló las vías de señalización involucradas en la activación de las respuestas inflamatorias inducidas por *Salmonella* (Martins, *et al.*, 2011).

Los efectos benéficos de las bacterias probióticas pueden disminuir, a causa de una inactivación por calor debido a los síntomas gastrointestinales y por diarrea. El probiótico LGG sobrevive al paso del tracto gastrointestinal y se adhiere a la mucosa intestinal y a las células epiteliales. Y puede persistir en el intestino por una semana después de la administración oral. LGG persiste por más tiempo en infantes con el rotavirus de la diarrea. LGG altera la microecología intestinal para crear un ambiente que promueve el crecimiento de *Bifidobacteria* e incrementa los niveles totales de bacterias anaeróbicas, particularmente *Bifidobacteria*, *Bacteroides* y *Clostridia* (Fuchs-Tarlovski, *et al.*, 2016).

Miranda y cols., reportaron un estudio donde a un grupo de niños italianos con diarrea se les suministró alguno de los siguientes probióticos por separado: *Lactobacillus* GG; *S. boulardii*; *Bacillus clausii*; una mezcla de *L. delbrueckii* var. *bulgaricus*, *Streptococcus thermophilus*, *L. acidophilus*, y *Bifidobacterium bifidum*; o *E. faecium* cepa SF68, obteniendo como resultado que la duración total de la diarrea y el gasto fecal diario fue significativamente menor en el grupo de niños que recibieron *Lactobacillus* GG. No se observaron efectos secundarios. El estudio corroboró la utilidad de *Lactobacillus* GG en el tratamiento de la diarrea; no se encontró el mismo efecto para *S. boulardii*, a pesar que en varios ensayos se ha identificado un efecto benéfico. Los autores concluyen que las preparaciones de probióticos deberían considerarse como medicamentos y ajustarse a las recomendaciones que han demostrado eficacia, para que el médico pueda utilizar la que sea más útil, de acuerdo con la condición clínica.

Las cepas patógenas de *Escherichia coli* pueden constituir un problema de salud pública, ya que generan diarrea severa en niños y adolescentes así como intoxicación alimentaria y la gastroenteritis entre los consumidores adultos (Ghanem et al., 2014). Para ello los probióticos pueden prevenir la instalación en el intestino, de microbios que producen diarrea; lo logra porque compite con virus o bacterias patógenas, impidiéndoles unirse a las células epiteliales, o mediante la producción de bacteriocinas tales como la nicina (Amara & Shibl, 2015).

Uno de los probióticos bien estudiados es *Escherichia coli cepa Nissle 1917 (EcN: Mutaflor)*. Se utiliza como un medicamento desde los empiezos del siglo pasado para tratar varias enfermedades y disfunciones del tracto intestinal humano, por ejemplo la diarrea (Troge, et al., 2012).

En infantes así como en bebés que sufren de diarrea, los probióticos *EcN 1917* y *LGG* reducen significativamente la frecuencia de excremento diariamente así como la duración de la enfermedad. Además, *Lactobacillus reuteri 55730* y una combinación de *Bifidobacterium bifidum* y *Streptococcus thermophilus* son efectivos en el tratamiento de diarrea asociada a rotavirus (Wohlgemuth, et al., 2010).

Amara y Shibl (2015) reportaron que las especies probióticas utilizadas con niños incluyen *Lactobacillus spp.*, *L. reuteri*, *Lactobacillus casei*, *S. boulardii*, *Bifidobacterium bifidum* y *S. thermophilus*. Por otra parte Ramírez-Ramírez y cols. (2011) reportaron que la administración de una fórmula infantil suplementada con *Bifidobacterium bifidum* y *Streptococcus thermophilus* a infantes de edad de 5 a 24 meses, reduce la incidencia de diarrea aguda e incluso elimina el rotavirus que la provoca. Otras cepas incluyen a *L. reuteri ATCC 55730*, *L. rhamnosus GG*, *L. casei DN-114 001*, y *Saccharomyces cerevisiae (boulardii)* que sirven para reducir la severidad y duración de la diarrea infecciosa aguda en niños.

Los probióticos también son capaces de suprimir la diarrea del viajero y enfermedades diarreicas en los niños pequeños, causadas por rotavirus. Por otra parte *Saccharomyces cerevisiae var. boulardii* fue utilizada extensamente para tratar varios trastornos diarreicos (Amara & Shibl, 2015).

Según Patel y cols., la mezcla de probióticos con prebióticos (principalmente oligosacáridos no digeribles) imparte solidez a la inmunidad innata, con efectos positivos en la composición inmune de la leche materna y reduciendo la incidencia de diarrea en lactantes. Algunas combinaciones funcionales mencionadas por el autor son *B. lactis Bi-07* y *L. acidophilus NCFM* con IMO (isomalto-oligosacáridos), *B. licheniformis* con FOS (Fructo-oligosacáridos), *P. acidilactici MA18 / 5M* con

FOS, *L. lactis* spp. *lactis* con AXOS (arabino-xilano-oligosacárido y *L. acidophilus* con GOS (galacto-oligosacáridos) y MOS (manano-oligosacáridos).

Algunos de los productos comerciales disponibles para controlar diferentes tipos de diarrea (de viajeros, crónica, pediátrica) en adultos y niños son: productos lácteos fermentados como el yogurt conteniendo células vivas de *Lactobacillus bulgaricus* y *Streptococcus thermophilus* y sus metabolitos, productos similares que contengan células vivas y metabolitos de *Lab. acidophilus*, *Lab. reuteri* y *Bifidobacterium* spp., leche pasteurizada inoculada con células vivas ($\geq 10^6$ /mL) de las últimas tres especies; tabletas, cápsulas y polvos conteniendo una o más de esas especies (Ramírez-Ramírez, *et al.*, 2011).

En un estudio utilizando como modelos a cerdos se encontró que los probióticos regulan la homeostasis inmune y la diarrea por el rotavirus virulento humano (HRV por sus siglas en inglés), moderada por la expresión diferencial de TLR de células dendríticas convencionales y plasmocitoide. Además, se investigó las respuestas de las células T y citoquinas para atenuar el HRV virulento en cerdos xenobióticos colonizados con las cepas probióticas anteriores. La administración induce la estimulación de Th1 por la vacuna HRV atenuada que mitiga la severidad de la diarrea y reduce la excreción de virus en los cerdos infectados (Patel, *et al.* 2015).

De acuerdo a la revisión literaria de Cruchet y cols. (2015), no se ha encontrado ningún estudio en donde los probióticos ejerzan efectos secundarios en niños y adolescentes, durante la terapia probiótica para tratar los diferentes casos de diarrea.

Así mismo un grupo de expertos Latino americanos (The Latin American Expert group) recomienda el uso de probióticos para las condiciones gastrointestinales pediátricas.

Tabla 16. Recomendaciones del uso de probióticos.

Diarrea	Cepa probiótica
Prevención de diarrea infecciosa aguda (AID)	<i>Bifidobacterium lactis</i> , <i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG (LGG), y <i>L. reuteri</i> .
Prevención de diarrea nosocomial	<i>B. lactis</i> Bb12, <i>B. bifidum</i> , LGG y <i>Streptococcus thermophiles</i> .
Tratamiento de AID	LGG y <i>S. boulardii</i> , <i>L. reuteri</i> .

Tabla 16. Recomendaciones del uso de probióticos. (Continuación).

Diarrea	Cepa probiótica
Prevención de diarrea asociada a antibióticos	<i>LGG</i> y <i>S. boulardii</i> .
Prevención de la diarrea del viajero.	<i>S. boulardii</i> .
Prevención y tratamiento del cólico infantil.	<i>L. reuteri</i> DSM 17938.
Prevención de NEC	<i>B. breve</i> , mezcla de <i>Bifidobacterium</i> y <i>Streptococcus</i> , <i>LGG</i> , <i>L. acidophilus</i> y <i>L. reuteri</i> DSM 17938;
Mejoramiento de los síntomas del síndrome del intestino irritable.	<i>LGG</i> y VSL#3

Fuente: Elaborado por el autor a partir de Cruchet, *et al.*, (2015).

De los cuales *Lactobacillus rhamnosus GG (LGG)*, *L. reuteri*, y *Saccharomyces boulardii* son los probióticos mejor estudiados y han demostrado ser más efectivos en el tratamiento, si se llegan a introducir tempranamente durante el desarrollo de la enfermedad. Mientras que el grupo de expertos no encontró evidencia suficiente como para recomendar probióticos en los casos de pouchitis, enfermedad de Crohn, infección por *H. pylori*. De igual forma no encontró evidencia suficiente para tratar alergias y constipación (Cruchet, *et al.*, 2015).

12.6.2.1 Diarrea asociada a antibióticos

Se ha evidenciado que existe una reducción de la diarrea y malestares estomacales en el uso de probióticos para el tratamiento de enfermedades diarreicas asociadas a antibióticos. Así como la inhibición efectiva del crecimiento de cepas gastrointestinales de *Escherichia coli* por especies de *Lactobacillus*. Las bacterias probióticas han sido usadas para restablecer la flora intestinal normal durante la terapia con antibióticos (Ramírez-Ramírez, *et al.*, 2011).

Algunas cepas para el control y prevención de la diarrea después del tratamiento con antibióticos son *Lactobacillus GG*, *Lactobacillus reuteri*, *S. boulardii*, y *Bifidobacterium* spp. (Amara & Shibl, 2015).

12.6.2.2 Diarrea por intolerancia a la lactosa

La intolerancia a la lactosa se presenta en personas cuyo intestino delgado no produce suficiente enzima lactasa. Los pacientes con intolerancia a la lactosa sufren de diarrea o dolores abdominales y presentan flatulencia excesiva después de ingerir leche. Pero al ingerir leches fermentadas como el yogurt, los efectos son menos severos o ya no se tienen, debido a la presencia de β -galactosidasa en los probióticos, que se encarga de hidrolizar la lactosa en glucosa y galactosa para su consiguiente metabolización (Ramírez-Ramírez, *et al.*, 2011).

Por otra parte, las leches conteniendo *B. longum* pueden reducir los síntomas de mal absorción de la lactosa, mejorando su velocidad de consumo. De igual forma *Bifidobacterium bifidum* cuenta con actividad de lactasa (Ramírez-Ramírez, *et al.*, 2011).

12.6.3 Síndrome de intestino irritable (IBS)

La Organización Mundial de Gastroenterología (WGO por sus siglas en inglés) define el síndrome del intestino irritable (IBS por sus siglas en inglés), como un trastorno intestinal funcional en el que aparece dolor o molestia abdominal asociado con la defecación y/o cambios en los hábitos intestinales. Las características más frecuentes de esta enfermedad son: sensaciones de malestar, distensión (hinchazón), y trastornos de la defecación. (WGO, 2015).

El síndrome del intestino irritable afecta del 10 al 15% de la población mundial y es un grupo de síntomas gastrointestinales, resultado de una relajación y contracción irregular del intestino. Se ha propuesto que puede haber una conexión entre una microbiota intestinal excesiva junto con una inflamación y actividad de citocina. Entre los factores de riesgo se encuentran el género femenino, la edad presentándose entre los 20 y 40 años, y tener asuntos psicosociales, tales como la ansiedad, depresión, desórdenes de personalidad y abuso. De los cuatro subtipos, el IBS con diarrea (IBS-D por sus siglas en inglés) es el que más se confunde con la enfermedad celíaca (CD por sus siglas en inglés) y con intolerancia a la lactosa (LI por sus siglas en inglés) (Luthy, *et al.*, 2017).

En México 70% de los pacientes presentan un cuadro de ansiedad, 46% depresión y 40% ambos. En México el IBS tiene un importante impacto económico, ya que genera un alto costo en el uso de recursos médicos. El sufrimiento psicológico, los eventos de la vida, y el estilo negativo de enfrentar la vida pueden jugar un papel importante en la patogenia del IBS (WGO, 2015).

En algunos casos genera adelgazamiento, sangre en materia fecal, los familiares tienen antecedentes de neoplasia, enfermedad celíaca, y enfermedad intestinal inflamatoria, fiebre que acompaña el dolor abdominal inferior. Se relaciona con alimentos tales como, leche, edulcorantes artificiales, productos dietéticos, alcohol. Algunas anomalías de los hábitos de alimentación: comidas irregulares o inadecuadas, ingesta insuficiente de líquidos, ingesta excesiva de fibras, obsesión con la higiene dietética, antecedentes familiares de IBS, naturaleza de la instalación, diarrea persistente, mal absorción de los ácidos biliares (WGO, 2015).

12.6.3.1 Tratamiento con probióticos.

Según la organización mundial de gastroenterología (WGO), algunos probióticos brindan un alivio general de los síntomas del IBS, y otros alivian síntomas individuales tales como hinchazón y flatulencia, sin embargo aún no se puede recomendar el tipo de cepa que ayude en el tratamiento, ya que los estudios controlados aleatorizados de probióticos en IBS han demostrado tener corta duración, no han utilizado un diseño de estudio apropiado, y no han comunicado adecuadamente los eventos adversos (WGO, 2015).

Los probióticos al interferir con las reacciones inmunes local y sistémica ejercen una influencia en la función de barrera de la mucosa intestinal. Por lo tanto el intento de tratar la enfermedad inflamatoria intestinal con probióticos parece razonable. Sin embargo, aún se mantienen muchas preguntas abiertas y la necesidad urgente de ensayos de alta calidad requiere mucha más investigación en el futuro (Kruis, 2013).

Una meta de análisis con pruebas clínicas de forma aleatorizada, comprobó una mejoría en los síntomas del IBS en general, como dolor abdominal, hinchazón y flatulencia. Más sin embargo debido a las diferentes preparaciones de probióticos los datos que se derivan de ellos deben ser interpretados con mucha precaución. Mientras tanto aún no se ha encontrado en la bibliografía recomendaciones con respecto a las preparaciones de probióticos específicos para tratar el IBS (Chey, *et al.*, 2015).

12.6.4 Colitis Ulcerosa

La colitis ulcerosa (UC por sus siglas en inglés) es una condición patológica caracterizada por la inflamación crónica del intestino grueso. Los pacientes sufren de diarrea con sangre y en general el cultivo de heces no muestra la presencia de bacterias o parásitos (Prudhviraj, *et al.*, 2015).

Varios factores contribuyen a la patogénesis de la enfermedad, estos incluyen la ruptura en el sistema inmunológico del paciente, la respuesta inmune de la mucosa anormal contra la microflora del colon, los factores ambientales, los factores genéticos y el daño oxidativo (Prudhviraj, *et al.*, 2015).

Ha sido evidenciado que una mezcla de probióticos (cuatro lactobacillus y 1 bifidobacteria) añadida a la medicación regular, trae efectos benéficos en la salud de pacientes con colitis ulcerosa (Ramírez-Ramírez, *et al.*, 2011).

E. coli Nissle 1917 (EcN) es una cepa probiótica de serotipo O6:K5:H1. EcN ha demostrado ser altamente eficaz para mantener la remisión en pacientes con colitis ulcerosa (Mohsin, *et al.*, 2015).

EcN también ha sido reportado para reducir la adherencia e invasión en células mamíferas por varios patógenos entéricos, incluyendo Salmonella, Shigella, Yersinia, Listeria, E.coli adherente-invasiva y E. coli enteropatogénica atípica. Los datos recientes *in vitro* demostraron la inhibición mediada por EcN de la adhesión EHEC, del crecimiento y cantidades de toxina Shiga (Mohsin, *et al.*, 2015).

12.6.5 Cáncer colorrectal

El cáncer colorrectal (CRC por sus siglas en inglés) la neoplasia maligna más común del tracto gastrointestinal, es el tercer cáncer más común que representa aproximadamente el 9,5% de todas las nuevas enfermedades malignas y es la cuarta causa principal de muerte por cáncer en todo el mundo. El número de nuevos casos está aumentando rápidamente, debido tanto a la expansión de la población de edad avanzada, como a un aumento en la prevalencia de factores de riesgo como la enfermedad inflamatoria del intestino (IBD) y el cambio en los hábitos alimentarios (Faghfoori, *et al.*, 2015).

La microbiota colónica está implicada en la etiología de la CRC y puede afectar múltiples procesos que afectan el riesgo de cáncer, tales como el control de la proliferación epitelial y la diferenciación, influir en el sistema inmune y la protección contra los patógenos (Faghfoori, *et al.*, 2015).

La patogénesis del cáncer está relacionada con bacterias como *Streptococcus bovis*, *Bacteroides*, *Clostridium* y *Helicobacter pylori* y algunas cepas incluyendo *Lactobacillus acidophilus* y *Bifidobacterium longum* inhiben el desarrollo carcinogénico del tumor de colon. Un desequilibrio en la microbiota intestinal del huésped, disbiosis, permite una mayor contabilidad del número de bacterias patógenas en heces en individuos con CRC, en comparación con las bacterias benéficas en individuos saludables (Faghfoori, *et al.*, 2015).

En un estudio con animales al administrarseles bifidobacterias o lactobacilos hubo una disminución de tumores o folículos aberrantes del colon. Por ejemplo la incidencia de cáncer de colon fue más baja cuando la población de bifidobacterias del colon fue más alta y la población de *Clostridium perfringens* fue más baja (Ramírez-Ramírez, *et al.*, 2011).

Los probióticos pueden prevenir la iniciación del cáncer o su desarrollo equilibrando la composición microbiana intestinal, protegiendo al huésped de bacterias patógenas o de hongos, produciendo sustancias biológicas, inactivando compuestos carcinogénicos, mejorando la función de barrera intestinal, modulando la respuesta inmune, la apoptosis, los efectos anti proliferativos y la función antioxidante (Faghfoori, *et al.*, 2015).

Los probióticos mantienen la resistencia a la colonización microbiana y restringen la translocación bacteriana desde el intestino, de esta forma están involucrados en la regulación de la flora intestinal, barrera mucosa y la inmunidad. Al ser resistentes a los ácidos gástricos, enzimas pancreáticas y a los ácidos biliares son capaces de entrar al colon de forma activa para colonizar la mucosa intestinal. Es por ello que son empleados en el tratamiento de las enfermedades inflamatorias del intestino y en la quimiopprofilaxis del cáncer gastrointestinal (Zhang, *et al.*, 2012). Favorecen la producción de ácidos grasos de cadena corta. Estas moléculas inhiben la proliferación celular e incrementan la apoptosis de células malignas (Reyes-Esparza, *et al.*, 2012).

La suplementación de yogurts con *B. animalis* subsp. *lactis* (BB-12) y *L. acidophilus* (LA-5) incrementan la cantidad de *Bifidobacterias* y *Lactobacillus* fecal y disminuyen las cantidades de *Enterococos* fecal. Por otra parte *L. paracasei* subsp. *paracasei* (LC01) disminuye *Escherichia coli* e incrementa *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, y *Roseburia intestinalis*, reduciendo la incidencia del adenocarcinoma del colon (Faghfoori, *et al.*, 2015).

La administración pre-operativa de una mezcla de *Lactobacillus johnsonii* (La) y *B. longum* (BB536) a pacientes con CRC que sufren de resección colorectal afectó la microbiota intestinal reduciendo la concentración de patógenos y modulando la respuesta inmune local (Zhang, *et al.*, 2012).

Los cambios en la dieta incluyendo el consumo de probióticos, además de constituyentes de los alimentos poco digeribles o indigeribles, como oligosacáridos (prebióticos) y polifenoles, o ambos, son modificadores en el número y tipo de microbios en el tracto digestivo y han sido recomendados para aumentar el sistema inmunológico y reducir el riesgo de cáncer de colon (Ramírez-Ramírez, *et al.*, 2011).

La resistencia a la apoptosis y a la proliferación descontrolada de las células son las principales causas de muchos tipos de cáncer incluyendo el cáncer colorrectal. Los probióticos suprimen el desarrollo de cáncer colorrectal al inhibir la proliferación celular e inducir la apoptosis participando en las cascadas de señalización. La producción de ácidos grasos de cadena corta y la adhesión directa de los probióticos a las células cancerosas es otra forma de inhibir la proliferación de cáncer de colon (Faghfoori, *et al.*, 2015).

La apoptosis es uno de los procesos de muerte celular más ampliamente reconocidos como mecanismo de quimioprevención para el cáncer colorrectal, porque permite desde un punto de vista preventivo eliminar las células anormales sin afectar las células vivas no malignas (Areiza-Mazo, *et al.*, 2013).

En la siguiente tabla se determinan algunas cepas probióticas relevantes contra el cáncer colorrectal.

Tabla 17. Cepas probióticas con efecto positivo en el tratamiento del cáncer de colon.

Cepa	Efecto
<i>L. acidophilus</i> y <i>L. plantarum</i>	Contribuyen al efecto anti-proliferativo de células cancerosas del colon.
<i>L. paracasei</i> IMPC2.1 y <i>L. rhamnosus</i> GG	Restauran la apoptosis e inhiben el crecimiento celular en la línea celular del colon DLD-1.
<i>L. delbrueckii</i>	Contribuye a la detención de la proliferación de células de cáncer de colon SW620 en la fase G1 e induce la apoptosis a través de la vía intrínseca dependiente de caspasa-3 disminuyendo la expresión de Bcl-2.

Fuente: Faghfoori, *et al.*, 2015.

12.6.6 Actividad contra *Helicobacter pylori*

Ramírez-Ramírez y cols., recomiendan el uso de probióticos combinados con tratamientos médicos para tratar la úlcera péptica causada por *Helicobacter pylori*.

En particular las especies de *Lactobacillus*, al producir bacteriocinas y disminuir la adherencia de *Helicobacter pylori* a las células epiteliales crea un efecto antimicrobiano sobre este patógeno (Harzallah & Belhadj, 2013). Un ejemplo es la especie *Lactobacillus salivarius* capaz de producir altas cantidades de ácido láctico que inhibe la colonización y la actividad de *H. pylori*, asociada a enfermedades como la gastritis, úlceras pépticas y cáncer gástrico. De esta forma se puede erradicar el uso de antibióticos utilizados para la infección de *H. pylori* (Amara & Shibl, 2015).

12.6.7 Enterocolitis necrotizante

La enterocolitis necrotizante (NEC por sus siglas en inglés) es una enfermedad intestinal que amenaza la vida y afecta principalmente a neonatos prematuros que representan del 5% al 13% de todos los lactantes. La prevalencia de NEC puede alcanzar 12% en recién nacidos prematuros con muy bajo peso al nacer (es decir, 500-1000 g) y la mortalidad relacionada varía del 20% al 50%. A pesar de décadas de investigación, la patogénesis de NEC es mal entendida. Sigue siendo una causa emergente de morbilidad y mortalidad. Por ejemplo, en los EE. UU., la mortalidad de recién nacidos prematuros por la mayoría de las causas ha disminuido durante el período de 2000 a 2011, mientras que la incidencia de muerte por NEC ha aumentado. Por otra parte, casi el 25% de los recién nacidos que se recuperan de NEC tienen a largo plazo resultados pobres del neurodesarrollo. Está relacionada con la colonización de bacterias comensales durante el nacimiento, por ejemplo, mientras que los neonatos nacidos vaginalmente son sembrados con microbiota vaginal materna, incluyendo especies de *Lactobacillus* y *Prevotella*, los neonatos nacidos por cesárea son colonizados por bacterias pertenecientes a la microbiota de la piel, incluyendo *Staphylococcus* y *Corynebacterium spp.*, estabilizándose después de los primeros 3 a 5 años de vida (Hosny, *et al.*, 2017).

La disbiosis intestinal que es la interrupción del desarrollo de la microbiota intestinal y de la homeostasis, se ha asociado con NEC. Este proceso patológico se caracteriza por una colonización retardada por especies comensales beneficiosas, incluyendo *Bifidobacterium*, la disminución de la diversidad y riqueza de bacterias iniciales en los neonatos prematuros, principalmente en hospitales con una higiene excesiva permitiendo el crecimiento excesivo de bacterias patógenas que inducen la respuesta inflamatoria (Hosny, *et al.*, 2017), para dar como resultado isquemia, necrosis o perforación. Es más fácil que la flora patógena (*Staphylococcus*, *Enterobacter*, *Enterococcus* y *Clostridia*) se adhiera a las células epiteliales de los bebés prematuros, debido a la falta de bacterias comensales (Yowell, 2014). Otros factores asociados a NEC son la exposición a antibióticos y antiácidos, el entorno de cuidados intensivos neonatales, el tipo de alimentación, las disfunciones metabólicas e inmunológicas alteradas (Hosny, *et al.*, 2017), la falta de exposición a esteroides prenatales, grupo étnico, niños pequeños para la edad gestacional (SGA por sus siglas en inglés), diagnóstico de conducto arterioso persistente (PDA por sus siglas en inglés) colocación de un catéter arterial umbilical (UAC por sus siglas en inglés) y colocación de un catéter venoso umbilical (UVC por sus siglas en inglés). Dado a que la flora intestinal de un recién nacido está implicada en el desarrollo de NEC, existe la probabilidad de que el uso de bacterias probióticas pueda prevenir esta situación (Yowell, 2014).

De esta manera Yowell (2014) ha reportado varias de las investigaciones que se han realizado con cepas probióticas a pacientes con NEC. De las cepas que se investigaron y redujeron la incidencia de muerte así como la enfermedad de NEC destacan las siguientes:

- *Bbifidobacterium bifidum* y *Lactobacillus acidophilus*,
- *Bifidobacterium lactis* con inulina (simbiótico)
- Infloran (*L. acidophilus* + *B. infantis*)
- *Lactobacillus*, *Saccharomyces* y *Bifidobacteria*

En el caso de *Lactobacillus sporogenes* se obtuvieron diversos resultados quizá debido a otras variables que influyeron en los resultados como es el hecho de un uso prolongado de catéteres venosos umbilicales que se considera como un factor de riesgo para el desarrollo de NEC (Yowell, 2014).

Otras investigaciones con resultados positivos apoyan el uso de probióticos para la prevención de NEC, y para algunos investigadores el hecho de que la tasa de mortalidad disminuya, es concluyente para cambiar las prácticas en la prevención de NEC, lo cual disminuiría los costos de hospitalización así como el tiempo de estancia. Sin embargo, existen al respecto diferencias de opinión entre los investigadores, ya que por otra parte hay quienes indican que no hay probióticos concluyentes específicos identificados como efectivos para la reducción de NEC. Por tanto mientras que no existan datos adecuados que apoyen la dosis específica, así como el tiempo de terapia y el tipo de probiótico, no se conocerá la forma más segura y efectiva de implementar la profilaxis probiótica en lactantes con riesgo de NEC (Yowell, 2014).

Lo anterior se explica a que hay varias especies con diversos efectos y no ha sido aclarada la preparación óptima. Además se sabe poco sobre la dosis óptima, la estrategia de dosificación y si los probióticos vivos o atenuados son óptimos para esta condición. Por ejemplo Thomas y Greer (2010) están de acuerdo en que las diferencias entre los estudios hacen que sea difícil implementarlas con seguridad en la práctica ya que “las dosis de los probióticos individuales variaron, y se administraron con la alimentación de leche humana, alimentación a base de fórmula o ambas en algunos estudios”.

Lo que queda claro es la necesidad de más consistencia entre los estudios con el tipo de bacterias utilizadas, la dosis efectiva y los tiempos de terapia; de entre las bacterias prometedoras y con potencial para este caso se encuentran las especies de *Bifidobacterium* y *Lactobacillus* (Yowell, 2014).

12.6.8 Pouchitis

La inflamación del reservorio ileonal, pouchitis, reconocida primeramente por Kock y cols., en 1977, es una de las principales complicaciones a largo plazo y la más frecuente, después de la intervención quirúrgica conocida como proctocolectomía total restaurativa con reservorio ileonal, (IPAA por sus siglas en inglés) en pacientes con colitis ulcerativa crónica inespecífica (CUCI), un tipo de enfermedad inflamatoria del intestino que afecta la mucosa del colon y recto (Meléndez-Lugo, 2012).

Los pacientes con pouchitis (bolsistis) pueden presentarse con una amplia gama de manifestaciones clínicas, incluyendo, aumento en frecuencia de deposiciones, urgencia, tenesmo, incontinencia, dolor abdominal, sangrado e incomodidad pélvica. En casos severos puede presentarse con fiebre, deshidratación, malnutrición, todas, causas de hospitalización (Meléndez-Lugo, 2012).

Una respuesta inmune anormal en la mucosa (innata y adaptativa) que altera la microflora en el Pouch ocasiona cuadros de inflamación aguda o crónica. La presencia de estasis fecal (detención o estancamiento fecal) en el Pouch, la exposición de contenido fecal y el aumento de la carga microbiana, podrían causar inflamación que con el tiempo, producirían cambios morfológicos en la mucosa del pouch ileal similares a los del epitelio colónico en pacientes con CUCI. Los factores que se asocian con un mayor riesgo de pouchitis incluyen la colangitis esclerosante primaria, manifestaciones extraintestinales, y los no fumadores (Meléndez-Lugo, 2012). La pouchitis es el objeto de estudio de muchos investigadores para estudiar y discutir las relaciones de causa y efecto entre los cambios de la flora intestinal y la incidencia de la inflamación, con el fin de encontrar nuevos métodos para su prevención y tratamiento (Feng, *et al.*, 2016).

La respuesta satisfactoria al tratamiento con antibióticos y a la mejoría de los pacientes sometidos a tratamiento con probióticos, proporciona evidencia adicional del papel de la microflora bacteriana en la patogénesis de esta complicación, ya que la inflamación de la mucosa que se produce en la pouchitis ocurre en áreas localizadas con la mayor concentración de bacterias. Entre los antibióticos con mayor efectividad se encuentran el metronidazol (20mg/kg/día) y la ciprofloxacina (1000 mg/día) por un periodo mínimo de 2 semanas. Por otra parte entre los probióticos ampliamente estudiados se encuentran el VSL#3 (300 millones de bacterias/g), compuesto por cuatro cepas de lactobacilos (*acidophilus*, *delbrueckii subsp. bulgaricus*, *casei*, *plantarum*), tres cepas de bifidobacterias (*breve*, *longum*, *infantis*) y una de *Streptococcus salivarius subsp.*, a dosis de 6g por día (Melendez-Lugo, *et.al.*, 2012).

Gosselink y cols. (2004), demostraron que era posible utilizar un preparado con menos cepas de probióticos, ellos evaluaron la respuesta con *Lactobacillus rhamnosus GG* (Dosis de $1-2 \times 10^{10}$ bacterias cada día), con una mejoría clínica significativa a un menor costo, así como la mejoría de la respuesta inmune y la simulación de células inmunomoduladoras.

12.7 Pancreatitis

La pancreatitis aguda se caracteriza por un dolor abdominal de inicio súbito asociado con el aumento de los niveles de las enzimas pancreáticas digestivas en sangre u orina y la alteración en la estructura pancreática secundaria a un proceso inflamatorio. Esta estructura se restablece completamente una vez que ha pasado el ataque agudo (Sánchez & García-Aranda, 2012).

Con respecto al sexo, la relación es de 1:2 (masculino/femenino) y la edad más frecuente de presentación es la escolar (9.2 ± 2.4 años); sin embargo, se han reportado casos en niños desde un mes de edad. En general, en niños menores de 4 años debe de investigarse de manera exhaustiva la causa de la pancreatitis, ya que generalmente se asocia con una enfermedad sistémica (Sánchez & García-Aranda, 2012).

12.7.1 Utilización de probióticos

Ramírez-Ramírez y cols., han encontrado una diversidad de opiniones con respecto al suministro de bacterias lácticas probióticas específicas a pacientes que sufren de pancreatitis aguda, mientras que una gran cantidad de reportes científicos afirman los beneficios de los probióticos en la salud, otros argumentan la falta de evidencia y resultados inconsistentes de los probióticos, inclusive las relacionan con un incrementado riesgo de mortalidad.

Debido a la controversia existente, Ramírez-Ramírez y cols., proponen una mayor investigación considerando aspectos como: a) Mejor cuidado y control del proceso de preparación y conservación de los probióticos, b) viabilidad de la cepa o mezcla de cepas probióticas al pasar el tracto digestivo, c) dosificación específica y tiempo de consumo, d) mejor diseño del experimento, e) realización de ensayos clínicos y de preferencia que incluya la participación de expertos de varias disciplinas relacionadas, y f) estudio de los posibles efectos nocivos de los probióticos.

12.8 Transplante de hígado

La carga de enfermedades infecciosas antes y después del trasplante hepático se debe principalmente a la disfunción de los mecanismos de defensa del huésped, debido a la cirrosis o al uso de agentes inmunosupresores (Fagioli, *et al.*, 2014). Las infecciones bacterianas son una de las principales causas del incremento en

la morbilidad y mortalidad post-operativa en pacientes que han sufrido un trasplante de hígado. La incidencia bacteriana va desde el 14% al 71% debido a diferentes factores como son una operación prolongada, desnutrición, deficiencia proteica, atrofia de la mucosa, entre otras (Chavéz-Tapia, *et.al.*, 2015).

Al respecto, los probióticos han demostrado tener efectos positivos cuando se utilizan para el tratamiento de varias enfermedades del hígado, por la reducción de la producción de toxinas bacterianas y por la modulación de la respuesta autoinmune, de la permeabilidad intestinal y la respuesta inflamatoria (Chavéz-Tapia, *et.al.*, 2015).

12.8.1 Riesgo de infecciones pre-trasplante de hígado

Durante el pre-trasplante de hígado a pacientes gravemente enfermos se deben cumplir ciertos requisitos como son: la identificación, control, descolonización y erradicación de infecciones bacterianas, virales, fúngicas o parasitarias, debido a que la cirugía tiende a ser prolongada y compleja. Si la carga microbiana se mantiene bajo control por el sistema inmunológico del huésped antes del trasplante puede adquirir una relevancia notable después de la combinación de la cirugía y la inmunosupresión (Faggioli, *et al.*, 2014).

12.8.2 Riesgo de infecciones post-trasplante

Las infecciones post-trasplante son originadas principalmente por bacterias gram-negativas aerobias (GNB por sus siglas en inglés) y levaduras que han colonizado la orofaringe, el estómago y el intestino (Faggioli, *et al.*, 2014). Uno de los mecanismos de infección en estos pacientes es la traslocación bacteriana (BT por sus siglas en inglés), el cual ocurre debido a una inadecuada circulación enterohepática de sales biliares, que conduce a un crecimiento bacteriano y un escape de endotoxinas hacia la circulación sistémica (Chávez-Tapia, *et al.*, 2015). Las complicaciones se presentan desde el 20% al 80% de los casos generando largas estancias y aumentando los costos hospitalarios (Faggioli, *et al.*, 2014).

Tres cuartas partes de los episodios infecciosos bacterianos ocurren en el primer mes después del trasplante, para ello, se realizan descontaminaciones selectivas del tracto digestivo (SDD por sus siglas en inglés) con antibióticos; sin embargo este tema aún se encuentra en debate (Faggioli, *et al.*, 2014).

Otras infecciones pueden ser originadas a partir de tuberculosis latente (TB por sus siglas en inglés) el cual puede tratarse; también las infecciones fúngicas invasivas (IFI por sus siglas en inglés) y la infección por citomegalovirus (CMV por sus siglas en inglés) son causas importantes de morbilidad y mortalidad en los

receptores de trasplante hepático, los cuales se pueden tratar con la adopción de regímenes profilácticos (Fagiuoli, *et al.*, 2014).

12.8.3 Utilización de probióticos

A continuación se mencionan los efectos que tuvieron diferentes tratamientos con probióticos en pacientes que sufrieron un trasplante de hígado y que fueron reportados por Chávez-Tapia y cols., *Bifidobacterium* y *Lactobacillus* restauraron parcialmente la microflora intestinal de los pacientes y mejoraron la función de la barrera intestinal. Los pacientes que recibieron *L. plantarum* 299 células vivas y prebióticos (fibra) desarrollaron poca cantidad de infecciones bacterianas (13%). Los que recibieron cuatro bacterias ácido lácticas diferentes (*Symbiotic 2000* conteniendo los probióticos: *P. pentosaceus*, *L. mesenteroides*, *L. paracasei* y *L. plantarum*) y cuatro tipos de fibra (β -glucano, inulina, pectina y almidón resistente) tuvieron un bajo desarrollo (3%) de infecciones bacterianas post-operativas. Además, la duración de la terapia antibiótica fue significativamente más corta. Los pacientes que recibieron una mezcla simbiótica de *L. casei* y *B. breve* redujeron la incidencia de sepsis post-operativa a un 4%, con una normalización del perfil bacteriano en cultivos fecales comparado con el de un grupo placebo. A otros pacientes se les proporcionó probióticos y fibra obteniendo una incidencia de infección del 8.8% comparado con un 30.3% del grupo control. Además este grupo de pacientes tuvo una terapia con antibióticos más corta. Las bacterias probióticas tales como *Saccharomyces cerevisiae* y *Lactobacillus* se han asociado en algunos estudios al desarrollo de sepsis.

A pesar de que se han realizado varios estudios que han demostrado que los probióticos tienen efectos benéficos después del trasplante de hígado, Chávez-Tapia y cols., mencionan que en pacientes críticamente enfermos los probióticos no muestran una prevención de la morbilidad y mortalidad al modificar la microflora intestinal o la permeabilidad. Por lo tanto sugieren que el uso de probióticos en pacientes que sufrieron un trasplante de hígado requiere de un análisis cuidadoso para garantizar que su uso sea seguro.

Por otra parte Zhang y cols. (2012) indican que el uso de probióticos mejora la respuesta inmune, atenúa la respuesta inflamatoria sistémica post-operativa, mejora el ambiente microbiano intestinal y reducen las complicaciones por infecciones post-operativas después de la resección hepatobiliar en pacientes con cáncer del tracto biliar.

12.9 Síndrome Metabólico

El síndrome metabólico (MS por sus siglas en inglés) se conoce como un conjunto de entidades patológicas clínicas asociadas con la resistencia a la insulina. El concepto de resistencia a la insulina fue descrito por Himsworth hace más de 60 años y se postuló como un factor potencial etiológico en diferentes enfermedades metabólicas (Pomares, *et al.*, 2012), está caracterizado por sobrepeso y obesidad con un incremento de grasa visceral, incremento de la presión sanguínea, la resistencia a la insulina (RI), hiperinsulinemia y hipoadiponectinemia (Palacios, *et al.*, 2014).

El consumo excesivo de alimentos desencadena la actividad bacteriana proinflamatoria en el tracto gastrointestinal, induciendo la disfunción metabólica en el TGI incrementando el riesgo de enfermedades metabólicas, existiendo un desequilibrio nutricional entre la excesiva ingesta de macronutrientes (carbohidratos, grasas) y el aporte de calorías, con una disminución en el gasto energético (Palacios, *et al.*, 2014). Es por ello que un estilo de vida sedentario y una dieta alta en carbohidratos y grasas han sido el foco de las estrategias de prevención (Pomares, *et al.*, 2012).

La resistencia a la insulina definida como un estado de respuesta fisiológica con una disminución en las concentraciones de insulina, es el resultado del exceso de tejido adiposo abdominal y el aumento de la secreción de ácidos grasos libres y factores proinflamatorios, incluido el factor de necrosis tumoral alfa (TNF α), IL-6 y otras adipocitoquinas; esto da como resultado un transporte de glucosa defectuoso en el músculo esquelético y un metabolismo lipídico anormal. Este fenómeno se asocia con el desarrollo de trastornos metabólicos como hipertensión arterial, dislipidemia, obesidad y diabetes mellitus tipo 2. Aunque la patofisiología no se ha descrito completamente, estas anormalidades metabólicas, cuando se toman en conjunto, aumentan la morbilidad y la mortalidad por enfermedades cardiovasculares (Pomares, *et al.*, 2012).

Así mismo los mecanismos por los cuales la microbiota intestinal puede alentar las enfermedades metabólicas han sido el foco de recientes investigaciones (Palacios, *et al.*, 2014), de esta forma Luoto y cols., (2010) han planteado la hipótesis de que la modificación temprana de la microbiota gastrointestinal y del ambiente inmunológico con probióticos puede reducir el riesgo a desarrollar sobrepeso y por lo tanto tienen una influencia beneficiosa sobre el patrón de crecimiento temprano de un adolescente, como a continuación se menciona.

12.9.1 Obesidad

Se trata de una enfermedad compleja y multifactorial que puede iniciarse en la infancia, y se caracteriza por un exceso de grasa corporal que coloca la salud del individuo en una situación de riesgo, va acompañada de un disturbio nutricional que puede coexistir con deficiencias de micronutrientes y otras enfermedades carenciales en grupos socioeconómicamente vulnerables (Palacios, *et al.*, 2014).

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define la obesidad como una acumulación anormal o excesiva de grasa que puede afectar la salud, resultado de un desequilibrio energético entre las calorías consumidas y gastadas. Los criterios utilizados por la OMS para diagnosticar la obesidad son el índice de masa corporal (IMC). Una persona con un IMC mayor o igual a 25 se considera con sobrepeso; mayor o igual a 30 se considera que tiene obesidad (Rouxinol-Dias, *et al.*, 2016).

A su vez, la obesidad también se divide en tres categorías: IMC entre 30 y 35 representa obesidad de primer grado; IMC entre 35 y 40 representa la obesidad de segundo grado; IMC más de 40 representa la obesidad de tercer grado. El IMC es un indicador útil de la adiposidad general, pero diferentes compartimentos de grasa se asocian con el riesgo metabólico diferencial. Por lo tanto, una evaluación de la circunferencia de la cintura resulta en una clasificación más precisa de la obesidad: obesidad visceral / central o subcutánea. Una circunferencia de la cintura más de 88 cm para las mujeres y más de 102 cm para los hombres representa que una persona tiene obesidad visceral / central (Rouxinol-Dias, *et al.*, 2016).

La obesidad es considerada una epidemia mundial y un dilema crítico de salud pública. En 2004 la Organización Mundial de la Salud (OMS) estimó que alrededor de 22 millones de niños menores de 5 años tuvieron sobrepeso u obesidad; y de acuerdo con el Grupo Internacional de Obesidad, un total de 155 millones de niños en edad escolar, de 5 a 17 años, padecieron esta enfermedad (Palacios, *et al.*, 2014).

Por ejemplo en Australia el número de individuos con sobrepeso y de niños y adolescentes obesos tuvo un incremento significativo en las últimas dos décadas. Los datos de la Encuesta Nacional de Salud de 2004-2005 indican que cerca de tres de cada 10 niños de Australia tuvieron sobrepeso u obesidad. Por lo tanto, de acuerdo con el Grupo Australiano de Salud Preventiva en 2009, se estima que un 20% a 25% de la población infantil tiene sobrepeso u obesidad y, la media del Índice de masa corporal entre los australianos de edad adulta ha ido incrementando gradualmente (Palacios, *et al.*, 2014).

Las enfermedades causadas por sobrepeso y obesidad en México estarían generando un gasto de 100,000 millones de pesos para el Sistema de Salud Pública en el 2017. Solamente en nuestro país cuatro millones de niños entre cinco y once años padecen obesidad, siendo éste el principal problema de salud pública en la población infantil. Para evitar tal problema la Secretaría de Salud (SSA) junto con otras instituciones públicas y privadas está tomando acciones como el del etiquetado frontal en alimentos, y la Estrategia Nacional para la Prevención el Control del Sobrepeso, Obesidad y Diabetes. (Notimex, 2015).

En México, las encuestas nacionales de salud de los años 1999 y 2006 demuestran que tanto el sobrepeso como la obesidad en niños de entre 5 y 11 años aumentaron dramáticamente casi un 40%. La última encuesta nacional reveló que en el país, 26% de los niños en edad escolar presentan sobrepeso y obesidad. Sonora es el estado con mayor índice de obesidad infantil, y los datos son preocupantes ya que 40% de los niños y el 35% de las niñas padecen sobrepeso u obesidad. Mientras que del 8 al 13% de las obesidades adultas se hubieran evitado si se hubieran tratado en la infancia ya que, la mayoría fueron obesidades de instauración en la edad adulta (Mercado & Vilchis, 2013).

Consecuentemente, el aumento en la obesidad incrementa el riesgo de desarrollar desórdenes metabólicos. La obesidad, particularmente la obesidad abdominal, es un factor de riesgo del síndrome metabólico (MetS por sus siglas en inglés), especialmente el pediátrico, el cual está asociado con un incremento del riesgo de desarrollar una enfermedad cardiovascular y diabetes mellitus tipo 2 (Palacios, *et al.*, 2014). Además en niños obesos se incrementa el riesgo a padecer enfermedades del corazón, arterioesclerosis (Mercado & Vilchis, 2013), así como hipertensión y diabetes mellitus Tipo 2 (Prina & Royerb, 2014).

Otra de las consecuencias de la obesidad infantil a largo plazo es la reducción de las oportunidades laborales y una mala salud (Prina & Royerb, 2014). Así como trastornos depresivos, ansiosos, de insatisfacción con su imagen corporal y una baja autoestima por lo que la epidemia de obesidad abarca muchos problemas tanto individuales como sociales, así como un riesgo mayor de muerte prematura, disminución de la calidad de vida y costos de salud elevados (Mercado & Vilchis, 2013).

El problema se da principalmente en la población con un bajo nivel socioeconómico, donde existen factores que hacen más vulnerable a la gente a sufrir una inmensa desnutrición y obesidad, debido principalmente a los cambios en la alimentación, y a la nula actividad física, así como a otros factores de índole sociocultural como los medios de comunicación. Este problema de salud se da

mayormente en mujeres de bajos recursos y va en aumento en niños menores de cinco años en las ciudades más pobres. En adolescentes y adultos se debe a cambios en el estilo de vida, principalmente al binomio alimentación/actividad física (Mercado & Vilchis, 2013).

Esta frecuencia es superior en niñas que en niños y se incrementa con la edad, también se incrementa con el antecedente de obesidad en los padres aun cuando no se ha podido demostrar en lactantes obesos un incremento en el riesgo de obesidad adulta ni en la morbilidad asociada a la obesidad infantil (Mercado y Vilchis, 2013). A pesar de estos patrones, ha habido muy pocos estudios económicos sobre la obesidad en los países en desarrollo (Prina & Royer, 2014).

Hallazgos recientes sugieren que una dieta alta en grasas y la cohorte bacteriana del TGI interactúan para promover tempranamente cambios inflamatorios en el intestino, que contribuyen al desarrollo de la obesidad y resistencia a la insulina. El sistema inmune innato reconoce y responde a los componentes estructurales de bacterias gram negativas (por ejemplo, lipopolisacáridos) dando como resultado la inflamación (Palacios, *et al.*, 2014).

De acuerdo a la literatura científica se encuentra una interacción mecanicista entre las dietas altas en grasas saturadas y la cohorte microbiana que implica la activación de receptores Toll-like, citocinas proinflamatorias y de quimiocinas a través de la actividad NF- κ B, y niveles reducidos del transportador de glucosa sensible a la insulina suprimido por los ácidos grasos libres a través del receptor activado por el proliferador de peroxisoma gamma (PPAR γ por sus siglas en inglés). Por lo que una dieta saludable con una microbiota gastrointestinal óptimamente equilibrada que promueva la activación regulada/controlada de PPAR γ podría aliviar o suprimir el riesgo de desarrollar enfermedades metabólicas tales como diabetes tipo 2 (Palacios, *et al.*, 2014). Tien y cols. (2006) han reportado que los efectos antiinflamatorios de *Lactobacillus casei* están asociadas negativamente con la activación de NF- κ B. Por lo tanto, se ha planteado la hipótesis de que las propiedades de salud de los probióticos podrían estar relacionadas con la activación de PPAR γ que bloquea la actividad de NF- κ B.

12.9.1.1 Tratamiento con probióticos

De acuerdo al artículo publicado por Rouxinol-Dias y cols., el efecto de los probióticos en el peso corporal no sólo es específico de cada especie sino también específico de cada cepa. Su artículo hace mención de algunas cepas probióticas y sus efectos en humanos obesos, como son *L. gasseri* BNR17, que redujo la ganancia de peso comparada con controles; *L. gasseri* L66-5, que promovió el aumento de peso; *L. rhamnosus* GGMCC, es el único que tuvo efectos positivos

en la pérdida de peso en humanos. *L. plantarum* LG42, *L. gasseri* SBT2055 y *L. plantarum* en co-terapia con *L. plantarum* KY103 y *L. curvatus* HY7601 tuvieron un efecto anti-obesidad en modelos animales. La terapia combinada de *Lactobacillus acidophilus* LA5, *Lactobacillus casei* DN001 y *Bifidobacterium lactis* Bb12 tuvieron un efecto modulador en el sistema inmune, mejorando el estado inflamatorio.

Mientras que *L. rhamnosus* GGMCC promovió el aumento de peso pero también redujo los niveles de leptina (factor regulador del peso corporal), lo que refleja un efecto sensibilizador para esta adipocina (citocina) que puede resultar útil en el aumento de peso en una forma menos dañina (Rouxinol-Dias, *et al.*, 2016).

L. gasseri BNR17 mejoró la lipidemia de una manera clínicamente significativa y en un estudio experimental realizado en ratas macho Sprague-Dawley®, este presentó una modulación beneficiosa de la acumulación adiposa, promoviendo la reducción de la tasa de aumento de peso y la reducción de la acumulación de adiposidad visceral (Rouxinol-Dias, *et al.*, 2016).

La investigación de la utilidad de estos microorganismos en la formación del peso y sus acciones como agentes promotores del crecimiento ha tenido grandes desarrollos en la agricultura durante la última década. Sin embargo, el nivel de los ensayos clínicos o la investigación realizada con orientación para la implementación clínica aún no es suficiente o consensual. Por lo tanto, se necesita más investigación para evaluar el efecto de la terapia probiótica en el cambio de peso humano. Por último, los probióticos específicos podrían representar agentes importantes en el manejo de las dos principales y emergentes epidemias en el mundo: la malnutrición y la obesidad (Rouxinol-Dias, *et al.*, 2016).

12.9.2 Enfermedades cardiovasculares

La Organización Mundial de la Salud calcula anualmente 17,5 millones de muertes por enfermedades cardiovasculares (CVD por sus siglas en inglés), en particular ataques cardíacos y accidentes cerebrovasculares, cifra que se espera que crezca a más de 23,6 millones en 2030. (Miremadi, *et.al.*, 2016).

Un número sustancial de estas muertes se puede atribuir a anomalías del perfil lipídico, que triplica el riesgo de ataque cardíaco en personas con hipercolesterolemia (HCE por sus siglas en inglés), en comparación con aquellos con perfiles de lípidos sanguíneos normales (Miremadi, *et.al.*, 2016).

Los efectos hipocolesterolémicos de las bacterias probióticas, específicamente *Lactobacilos* y *Bifidobacterias*, fueron ilustrados por primera vez por Mann y Sperry en 1974, quienes propusieron que la absorción del colesterol ocurre en

los intestinos, por lo que la microflora intestinal juega un papel predominante en el metabolismo de lípidos. Y las investigaciones en animales han demostrado que los probióticos pueden mejorar las anomalías de los lípidos mediante la reducción del nivel de colesterol en la sangre y el aumento de la resistencia del colesterol LDL a la oxidación, y por lo tanto reducen la presión arterial (Miremadi, *et.al.*, 2016).

También se han realizado varios estudios para determinar el uso de diversas formulaciones de simbióticos para reducir el colesterol Liong y Shah (2006), en un intento por optimizar la reducción in vitro del colesterol, lograron el máximo resultado combinando 10^9 CFU g^{-1} de *L. casei* ASCC 292 liofilizado, con FOS al 4,95% (p / v) y 6,64% (P / v) de maltodextrina. Los prebióticos por si solos no reducen los niveles de colesterol pero son importantes en el efecto sinérgico en combinación con los probióticos. Por otra parte *Lactobacillus plantarum* LS12 en presencia de GOS y manitol redujo un 76% de colesterol en comparación con el control que contenía sólo medio suplementado con glucosa (Miremadi, *et.al.*, 2016).

Sin embargo los autores indican que aún se requiere de más investigaciones para conocer las características potenciales hipocolesterolemicas de los probióticos y prebióticos, ya que no existe actualmente un estándar para la dosificación de productos alimenticios que produzca un efecto reductor del colesterol, por lo que la concentración de probióticos y prebióticos puede variar en cada producto. Además los autores reportan que de acuerdo a las investigaciones la administración efectiva de dosificación de probióticos depende de cada cepa probiótica y se ve afectada por la historia clínica de los sujetos, tales como su perfil de lípidos en suero (Miremadi, *et.al.*, 2016).

A pesar de las controversias que se han generado con respecto al uso de probióticos Miremadi y cols. (2016), recomiendan a la población en general que eviten consumir dietas poco saludables, como las altas en sal y grasa, especialmente grasa saturada; y por otro lado indican que un consumo diario de probióticos reduce los niveles de colesterol en la sangre así como la presión arterial, y facilita la absorción de los minerales, y mejora la artritis.

12.9.2.1 Hipotensión

Uno de los principales vasodilatadores que regulan el flujo sanguíneo es el óxido nítrico (NO por sus siglas en inglés); el cual es de gran importancia en la dilatación de los vasos sanguíneos, manteniendo el tono vascular y la homeostasis trombotico-trombolítico, así como la inflamación. Una disminución en la cantidad

de NO conlleva a una hipotensión: ortostática, ortostática posprandial, mediada neuralmente o severa (Terpolilli, *et al.*, 2012).

El endotelio es capaz de secretar sustancias vasodilatadoras como el óxido nítrico, prostaciclina, bradiginina y el factor hiperpolarizante (García-Barreto, *et al.*, 2003). En el caso del óxido nítrico, éste evita que las células vecinas se relajen y ensanchen para poder controlar la presión sanguínea y por tanto la cantidad de sangre que pasa a través suyo (Centelles, *et al.*, 2004).

La hipotensión crónica o intermitente se asocia con síntomas que incluyen fatiga, mareo palpitaciones, cefalea, extremidades frías, un estado de ánimo decaído, síntomas depresivos y disminución en el flujo sanguíneo cerebral en pacientes con hipotensión leve. Las personas que sufren de hipotensión esencial por lo general tienen un menor perfil de riesgo cardiovascular y también una mejor supervivencia (Lercher, *et al.*, 2014).

Estudios en humanos han demostrado que el consumo de nitrato en la dieta aumenta los niveles de nitrito en plasma, con la correspondiente disminución en la presión sanguínea sistólica y diastólica (Ettinger, *et al.*, 2014). De esta manera a partir del aminoácido L-arginina, se puede sintetizar NO por medio de las enzimas óxido nítrico sintasas (NOs) (L-arginina, NADPH, oxígeno, oxidoreductasa formadora de óxido nítrico EC 1.14.13.39) (Centelles, *et al.*, 2004). Sin embargo se ha reportado que el uso de enjuagues bucales antibacterianos reduce las poblaciones bacterianas orales, disminuyendo de esta forma las cantidades de nitratos dietéticos con efectos cardioprotectores ya que la reducción ocurre sobre todo en la superficie dorsal de la lengua mediante bacterias como *Veillonella* y *Actinomyces*. Los experimentos *in vitro* demuestran la alta capacidad de *Actinomyces odontolyticus* para reducir el nitrato sin la posterior reducción a nitrito. Por lo que esta especie podría ser valorada como un probiótico, con el fin de maximizar la utilización de nitratos de la dieta e incrementando la generación de NO, y de esta forma ayudar a reducir el riesgo de enfermedades cardiovasculares (Ettinger, *et al.*, 2014). Además ayudaría a normalizar la vasodilatación en varones con disfunción eréctil (Centelles, *et al.*, 2004).

También se ha reportado que la leche de soja adicionada con un probiótico puede reducir la presión arterial en los pacientes diabéticos. Numerosos ensayos clínicos aleatorios de *Lactobacillus helveticus* han indicado que la suplementación con esta especie tiene efectos antihipertensivos en humanos. Sin embargo en otros estudios no hubo una reducción de la presión sanguínea (BP por sus siglas en inglés), esto podría ser debido a que el efecto es específico de cada cepa (Hariri, *et al.*, 2015).

12.9.2.2 Hipertensión

Existe una fuerte asociación entre la hipercolesterolemia y la hipertensión. La hipertensión se ha clasificado en cuatro categorías principales. La presión arterial normal (BP) se define como una presión arterial sistólica (PAS) inferior a 120 mm Hg y una presión arterial diastólica (PAD) de menos de 80 mm Hg. La etapa de prehipertensión se define como una PAS de 120-139 mm Hg y PAD de 80-90 mm Hg, mientras que la hipertensión de progresión en la primera etapa es PAS de 140-159 mm Hg y PAD de 90-99 mm Hg. Cualquier lectura de SBP por encima de 160 mm Hg y DBP superior a 100 mm Hg se describe como etapa 2 de progresión de la hipertensión (Miremadi, *et.al.*, 2016).

El primer reporte de una leche fermentada, con actividad antihipertensiva comprobada, fue producida con una combinación de *Lactobacillus helveticus* y *Saccharomyces cerevisiae*; ésta contenía dos tripéptidos inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE por sus siglas en inglés). Dichos tripéptidos, derivados de la leche, son: IPP (Ile-Pro-Pro) y VPP (Val-Pro-Pro) (Chakrabarti & Wu, 2015; González-Olivares *et al.*, 2011).

Desde el descubrimiento de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE por sus siglas en inglés) en el veneno de serpiente, muchos inhibidores sintéticos se han desarrollado y actualmente se utilizan en el tratamiento de la hipertensión esencial y la insuficiencia cardíaca en los seres humanos. Estos inhibidores incluyen alacepril, captopril, enalapril y lisinopril. Sin embargo, estos inhibidores sintéticos de la ACE se cree que tienen ciertos efectos negativos como la tos, alteraciones del gusto, erupciones cutáneas y otras enfermedades graves. La administración oral de *Lb. plantarum* recombinante (RLP por sus siglas en inglés) disminuye drásticamente la presión arterial, la producción de endotelina (ET) y de Ang II y los niveles de triglicéridos sin efectos secundarios observados, indicando su aplicación potencial en la hipertensión y enfermedades relacionadas. (Yang, *et al.*, 2015).

Otros probióticos productores de péptidos antihipertensivos se han mencionado en el capítulo de péptidos bioactivos.

12.9.2.3 Hipocolesterolémicos

Lye y cols. (2010) han reportado que los productos lácteos fermentados exhiben propiedades hipocolesterolemiantes. Y que una reducción del 1% de colesterol sérico puede reducir el riesgo de enfermedad cardíaca coronaria en un 2-3% de los pacientes. Así mismo se han aislado cepas probióticas de la leche materna que tienen la capacidad de reducir el colesterol (Anandharaj, *et al.*, 2015).

Las investigaciones de Bordoni y cols. (2013), Öner y cols. (2014) y Lye y cols. (2010), reportan que la asimilación del colesterol por cepas probióticas se da de la siguiente manera:

- Las cepas probióticas asimilan el colesterol durante su crecimiento celular, de esta forma el colesterol que llega al intestino para ser absorbido por éste, se une sin transformaciones a la superficie celular de algunas bifidobacterias y BAL, incorporándose dentro de la bicapa fosfolipídica de la membrana probiótica. Esta asimilación va acompañada de co-precipitación con sales biliares, y/o por la transformación de coproestanol, dando como resultado la eliminación del colesterol.
- Durante la unión del colesterol a la superficie celular, el colesterol es atacado por células bacterianas a través de un fenómeno físico, efectuado por las propiedades estructurales y químicas de los peptidoglucanos de la pared celular, el cual contiene aminoácidos capaces de enlazar el colesterol. Con ayuda de un microscopio de escaneo de electrones (SEM por sus siglas en inglés) se observó el momento en que la cepa *L. bulgaricus* FTDC 1311 adhirió el colesterol a su superficie celular durante la fermentación.
- La formación de micelas de colesterol requiere de sales biliares, fosfolípidos y moléculas de colesterol; en el momento de su ruptura dejan de transportarse hacia la superficie de la mucosa intestinal evitando su absorción. La esfingomielinina y el calcio presentes en la leche pueden enlazar el colesterol y las sales biliares respectivamente.
- La conjugación de sales biliares, produce bilis libre que es poco absorbida en los intestinos, resultando en una mayor excreción de ácidos biliares libres en heces. Esto incrementa la demanda de colesterol como precursor para la síntesis de *novo* bilis para reemplazar las pérdidas en heces.
- Las cepas probióticas como *Bifidobacterium longum* BL1 mejoran la cantidad de lípidos en la sangre en humanos y ratas, debido a su capacidad de desconjugar las sales biliares mediante una fuerte actividad de la enzima sal bilis hidrolasa (BSH por sus siglas en inglés). De la misma forma *Lactobacillus* exhibe actividad de desconjugación de sales biliares como un mecanismo protector contra la toxicidad de ácidos biliares conjugados.

- BSH es una enzima que cataliza la hidrólisis de las sales biliares, glicina y / o taurina conjugada en residuos de aminoácidos y ácidos biliares libres. Y es una característica importante de las bacterias probióticas en el efecto de la eliminación del colesterol. Es responsable de la conjugación de las sales biliares en la circulación enterohepática.
- La presencia de sales biliares (taurocolato sódico, glicolato sódico, oxgall) hace que la actividad de la enzima sal bilis hidrolasa (BSH) libere diferentes cantidades de aminoácidos los cuales varían en cada microorganismo. Este es uno de los mecanismos reductores de colesterol más significativo que ejercen las bacterias probióticas.
- Por otra parte las condiciones acidificantes reducen la solubilidad de las sales biliares y en particular de sus formas conjugadas, promoviendo aún más la excreción de ácidos biliares. Los ácidos biliares son menos eficientes en la solubilización de lípidos que las sales biliares, en estas condiciones la actividad BSH también puede limitar indirectamente la absorción de colesterol al reducir su solubilidad.
- Donde la actividad BSH microbiana tiene el efecto de aumentar la síntesis de *novo* de las sales biliares en el hígado en una respuesta homeostática para reemplazar las pérdidas por excreción, lo que lleva a una reducción de colesterol en suero.
- La capacidad de las cepas probióticas para hidrolizar las sales biliares a menudo se ha incluido entre los criterios para la selección de cepas de probióticos, y un número de enzimas sal bilis hidrolasas (BSH's) se han identificado y caracterizado a partir de varias bacterias probióticas. En la siguiente tabla se mencionan algunas bacterias con actividad BSH.

Tabla 18. Bacterias probióticas con actividad BSH.

<i>Lactobacillus acidophilus</i>	<i>Lactobacillus helveticus</i>
<i>Lactobacillus casei</i>	<i>Lactobacillus paracasei</i>
<i>Lactobacillus fermentum</i>	<i>Lactobacillus plantarum</i>
<i>Lactobacillus gasseri</i>	<i>Lactobacillus rhamnosus</i>
<i>Bifidobacterium adolescentis</i>	<i>Bifidobacterium animalis</i>
<i>Bifidobacterium breve</i>	<i>Bifidobacterium infantis</i>
<i>Bifidobacterium longum</i>	-----

Fuente: Bordoni, *et.al.*, 2013.

Bordoni y cols. (2013), reportan que las especies *B. bifidum* MB 107 y *B. bifidum* MB 109, son capaces de remover 81 y 50 mg de colesterol/g de biomasa. Se ha evaluado la eficiencia de estas cepas mediante su incorporación en una fórmula probiótica de *B. bifidum* MB 109, *B. breve* MB 113, y *B. animalis subsp. lactis* MB 2409, la eficacia de la formulación probiótica propuesta representa un paso hacia adelante en el tratamiento nutricional de la hipercolesterolemia inducida por dieta. Y aunque quedan por realizar los estudios clínicos en humanos, existe la probabilidad de obtener buenos resultados.

12.9.2.4 Hipercolesterolemia

Entre los principales problemas de salud del ser humano se encuentra actualmente la hipercolesterolemia, que ha sido identificada como el principal factor de riesgo de las enfermedades cardiovasculares, y que son causa de mortandad en todo el mundo. El objetivo de su tratamiento y prevención es la reducción de los niveles de colesterol en suero en individuos que presentan elevados niveles séricos de lipoproteínas de baja densidad (LDL por sus siglas en inglés), colesterol y/o triglicéridos (Ichim, *et al.*, 2016).

La OMS y American National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI por sus siglas en inglés) han clasificado la hipercolesterolemia en adultos (mayores de 18 años) en tres categorías principales: el nivel de colesterol inferior a 200 mg / dl de sangre se considera un nivel normal; el nivel límite es entre 230 y 239 mg/dL; Y el nivel de colesterol por encima de 240 mg/dL se define como hipercolesterolemia (Miremadi, *et.al.*, 2016).

Varios ensayos *in vivo* dieron a conocer que el consumo de probióticos reduce los niveles de colesterol sistémico y causan una disminución de lípidos en sangre (Bordoni, *et al.*, 2013).

Ichim y cols. (2016), reportan que algunas de las bacterias ácido lácticas, principalmente cepas de *Lactobacillus* y *Bifidobacteria*, son capaces de modular la hipercolesterolemia. Por ejemplo, la combinación de una mezcla de probióticos de *B. bifidum* MB 109 (DSMZ 23731), *B. breve* MB 113 (DSMZ 23732), y *B. animalis subsp. lactis* MB 2409 (DSMZ 23733), administradas en ratas hipercolesterolémicas redujo significativamente el colesterol total y el colesterol de baja densidad (LDL-C), sin afectar el colesterol de alta densidad (HDL.-C por sus siglas en inglés) así como la proporción entre HDL-C/LDL-C (Bordoni, *et al.*, 2013).

Por otra parte la suplementación con *S. boulardii* reduce las lipoproteínas remanentes, siendo un biomarcador predictivo y un potencial terapéutico en el

tratamiento y la prevención de la enfermedad de la arteria coronaria (CAD por sus siglas en inglés), causado por elevados niveles de colesterol en sangre. (Ryan, *et al.*, 2015).

También los probióticos son capaces de asimilar directamente el colesterol e interferir con la absorción de colesterol en el intestino. Por ello, el consumo diario de productos probióticos es una estrategia para hacer frente a la hipercolesterolemia en pacientes en situación de riesgo o afectados con la enfermedad cardiovascular (Ichim, *et al.*, 2016).

12.9.3 Diabetes

De acuerdo con la OMS (2016), “la diabetes es una grave enfermedad crónica que se desencadena cuando el páncreas no produce suficiente insulina (una hormona que regula el nivel de azúcar, o glucosa, en la sangre), o cuando el organismo no puede utilizar con eficacia la insulina que produce”. El efecto de la diabetes no controlada es la hiperglucemia (aumento del azúcar en la sangre), que con el tiempo daña gravemente muchos órganos y sistemas, especialmente los nervios y los vasos sanguíneos. La diabetes causa ceguera, insuficiencia renal, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular y amputación de los miembros inferiores.

Según las estimaciones, 422 millones de adultos en todo el mundo tenían diabetes en 2014, frente a los 108 millones de 1980. La prevalencia mundial (normalizada por edades) de la diabetes casi se ha duplicado desde ese año, pues ha pasado del 4,7% al 8,5% en la población adulta (OMS, 2016).

Se estima que en 2012 la diabetes fue la causa directa de 1,5 millones de muertes, y que otros 2,2 millones de muertes eran atribuibles a la hiperglucemia. Aproximadamente la mitad de las muertes atribuibles a la hiperglucemia tienen lugar antes de los 70 años de edad. Según proyecciones de la OMS, la diabetes será la séptima causa de mortalidad en 2030. La prevalencia de la diabetes ha aumentado con mayor rapidez en los países de ingresos medianos y bajos (OMS, 2016). La diabetes se clasifica en diabetes tipo 1 y tipo 2; las cuales se describen a continuación.

12.9.3.1 Diabetes tipo 1

La diabetes de tipo 1 (también llamada insulino dependiente, juvenil o de inicio en la infancia) se caracteriza por una producción deficiente de insulina y requiere la administración diaria de esta hormona. Se desconoce aún la causa de la diabetes

de tipo 1 y no se puede prevenir con el conocimiento actual. Sus síntomas consisten, entre otros, en excreción excesiva de orina (poliuria), sed (polidipsia), hambre constante (polifagia), pérdida de peso, trastornos visuales y cansancio, de forma súbita (OMS, 2016).

Wei y cols., reportaron que durante la observación microscópica de muestras de tejidos de ratones diabéticos tipo-1 (T1D por sus siglas en inglés) se observaron en los islotes, vacuolas extensivas y atrofia celular; pero que al ser sometidos a una alimentación con probióticos (cepas *Lactobacillus kefir* y *Lactobacillus kefiranofaciens*) incrementaron significativamente los niveles de IL-10 en el páncreas. Los incrementos en la producción de IL-10 son considerados generalmente como citocinas antiinflamatorias que actúan principalmente sobre las células que presentan antígenos, inhibiendo el antígeno y la producción de citocinas inflamatorias.

En el proceso inflamatorio de los islotes en las ratas diabéticas hay un aumento en los islotes de la expresión de IL-6 y TNF- α . TNF- α se secreta de los macrófagos de una manera autocrina para inducir otros mediadores inflamatorios, tales como IL-1 β y IL-6, para mejorar las funciones de los macrófagos, y es responsable de la inflamación y de la enfermedad metabólica. También inhibe la secreción de insulina en islotes aislados y líneas de células β . El bloqueo de la expresión o función de estas citocinas puede reducir el desarrollo de T1D en ratones (Wei, *et al.*, 2015).

Por lo tanto Wei y cols. sugieren que una administración oral de probióticos (cepas *Lactobacillus kefir* y *Lactobacillus kefiranofaciens*) induciría la producción de IL-10 para prevenir la diabetes autoinmune espontánea. Los autores reportan que las cepas probióticas antes mencionadas pueden modular la microflora intestinal en ratones con diabetes tipo-1, generando un aumento de bacterias Gram positivas y disminuyendo el número de bacterias Gram negativas, este equilibrio hace que las bacterias comensales tengan un papel importante en el desarrollo de la diabetes tipo-1. La composición de la microbiota contribuiría a la modulación de metabolitos tales como los ácidos grasos de cadena corta (SCFA's), los cuales desencadenan la producción de GLP-1 que actúa sobre receptores de proteína G acopladas, GPR3 y GPR41 en células L enteroendocrinas para influir en la sensibilidad a la insulina y el metabolismo energético; sin embargo se ha demostrado que la producción de GLP1 es más compleja *in vivo* que *in vitro*, ya que está regulada por varios factores físicos así como el consumo de alimentos. De la misma forma se demostró *in vivo* que las cepas probióticas *Lactobacillus kefir* y *Lactobacillus kefiranofaciens*, disminuyeron la progresión de T1D, incluso mejoraron la pérdida

de peso corporal, reduciendo el consumo de alimento, disminuyendo los niveles de glucosa en sangre en ayunas y reduciendo la destrucción de células β en ratones con T1D inducida por estreptozotocina (STZ por sus siglas en inglés), así mismo redujo las vacuolas y la atrofia celular, restaurando la forma de los islotes (Wei, *et al.*, 2015).

12.9.3.2 Diabetes tipo 2

La diabetes de tipo 2 (también llamada no insulino dependiente o de inicio en la edad adulta) se debe a una utilización ineficaz de la insulina. Este tipo representa la mayoría de los casos mundiales y se debe en gran medida a un peso corporal excesivo y a la inactividad física. Los síntomas pueden ser similares a los de la diabetes de tipo 1, pero a menudo menos intensos. En consecuencia, la enfermedad puede diagnosticarse solo cuando ya tiene varios años de evolución y han aparecido complicaciones. Hasta hace poco, este tipo de diabetes solo se observaba en adultos, pero en la actualidad también se está manifestando en niños (OMS, 2016).

Por lo que las secuelas se relacionan directamente con el control glucémico y son directamente proporcionales al tiempo de la evolución de la enfermedad. La estrecha relación de esta enfermedad con la obesidad implican una cantidad proporcionalmente mayor de bacterias del género *Firmicutes* en la microbiota del hospedero. Los probióticos del género *Bifidobacterium* y *Lactobacillus* son los dos géneros más estudiados y que pueden contrarrestar esta enfermedad, (González-Hernández, 2012); como se explicó anteriormente en el apartado de obesidad.

12.10 Psoriasis

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria crónica común de la piel y se atribuye a un desorden inflamatorio interno, afectando a más de 7.5 millones de personas en los Estados Unidos y aproximadamente a 125 millones de personas en el mundo impactando en la calidad de vida en cuanto a la salud emocional y física de las personas (Takeshita, *et al.*, 2017).

Existen asociaciones entre la psoriasis y las enfermedades cardiometabólicas, gastrointestinales, del riñón, cáncer, infección y trastornos del estado de ánimo (Takeshita, *et al.*, 2017); así como en enfermedades cardiovasculares (Egeberg, *et al.*, 2017).

Las acciones de los probióticos sobre la piel pueden estar influidas por la modulación tanto de la respuesta inmune adaptativa como de la innata en el huésped. Así lo demuestran algunas cepas probióticas con propiedades

inmunomoduladoras potentes en la piel. Por ejemplo, un estudio realizado en ratones con psoriasis, reporta que la cepa probiótica *Lactobacillus paracasei* CNCM-I 2116 (ST11) es clave en el proceso biológico asociada con la reactivación de la piel y su función de barrera. Así mismo la administración de *Lactobacillus casei* reduce el antígeno específico de la inflamación de la piel. Mientras que la administración de la cepa *Lactobacillus sakei* proBio65 aislado de *Kimchi* (preparación fermentada de origen coreano), inhibió los niveles elevados de inmunoglobulina E (IgE) en suero reguladas por la histamina, liberando β -hexosaminidasa, y teniendo un efecto inhibitorio sobre las lesiones de la piel. Por otra parte *Lactobacillus acidophilus* mostró efectos inmunomoduladores en los sistemas con ciclooxigenasa-2 y Factor kB nuclear conteniendo luciferasa. De igual forma la administración oral de *L. casei* DN-114 001 alivió eficientemente las células T regulando la inflamación de la piel sin causar inmunosupresión. Representando un probiótico de potencial interés en la inmunomodulación de células T regulando las enfermedades alérgicas de la piel en humanos (Chen, *et al.*, 2016).

12.11 Sepsis

Es la respuesta inflamatoria sistémica frente a la infección que puede generar una reacción inflamatoria generalizada que a la larga puede inducir disfunción orgánica múltiple. (Martín-Ramírez, *et.al.*, 2014).

Durante el desarrollo de la sepsis grave el paciente entra en un estado de parálisis inmunológico y al momento en los monocitos circulantes se agota la producción de citoquinas proinflamatorias conduciendo a una insuficiencia orgánica y muerte (Machairas, *et al.*, 2015).

Las recientes publicaciones indican que la administración oral de probióticos disminuye la incidencia de infecciones adquiridas en unidades de cuidados intensivos (ICU's por sus siglas en inglés), sin embargo parece ser que el beneficio de los probióticos depende grandemente del tipo de probiótico administrado. Por lo que en algunos estudios se han utilizado preparaciones de una sola especie probiótica y otros han utilizado una mezcla de probióticos. Por otra parte se ha detectado que los patógenos más comunes en pacientes hospitalizados en unidades de cuidados intensivos que desarrollan sepsis son *P. aeruginosa* multirresistente a antibióticos (MDR por sus siglas en inglés) y *E. coli* (Machairas, *et al.*, 2015).

Dos pre-tratamientos, uno con *L. plantarum* y otro con una mezcla de probióticos comercial llamada LactoLevure® la cual contiene cuatro especies probióticas: *L.*

plantarum, *L. acidophilus*, *S. boulardii* y *B. lactis*, favorecieron la prolongación de la supervivencia contra la sepsis experimental por *P. aeruginosa* MDR o *E.coli*, en el primer caso se obtuvo un incremento de hasta 66% de supervivencia de los animales. Sin embargo, en el segundo caso, la mezcla de probióticos tuvo una mayor efectividad, en este caso se reestableció la producción de IL-17 y se redujo la expresión del gen SOCS3, lo cual sugiere que el efecto protector de los probióticos se debe a la prevención de la inmunosupresión generada por la sepsis (Machairas, *et al.*, 2015).

Ambos pretratamientos impidieron la supresión de la producción de TNF e IL-10. Y ninguno de los pretratamientos afectó el desarrollo de la apoptosis de los linfocitos y monocitos que son también un componente de la inmunosupresión que acompaña a la sepsis (Machairas, *et al.*, 2015).

Se prevé que la prevención de la sepsis por MDR *P. aeruginosa* puede implicar, en parte, un mecanismo de modulación de la cascada de TLR4. Esto se basa en la modulación de la producción de citoquinas, que se evidenció cuando se utilizó el LPS agonistas de TLR4 para la estimulación de esplenocitos y por el beneficio de supervivencia también en la infección por *E. coli* que comparte agonistas similares para TLR4 con *P. aeruginosa*. Los hallazgos del presente estudio proporcionan una explicación sólida de los resultados de los ensayos clínicos de la disminución de la incidencia de las infecciones con el uso de probióticos en pacientes críticamente enfermos. El estudio proporciona, por primera vez en la literatura, un mecanismo de corte claro para la acción profiláctica de probióticos (Machairas, *et al.*, 2015).

Esto se ejerce a través de la modulación de la respuesta inmune y está vinculada con la prevención del desarrollo de la inmunosupresión después de la exposición bacteriana. Los resultados se pueden generalizar para todas las infecciones causadas por bacterias Gram-negativas ya que los microorganismos ensayados, por ejemplo, *E. coli* y *P. aeruginosa*, cubren la amplia gama de peculiaridades de la patogénesis de las infecciones por especies de bacterias Gram-negativas (Machairas, *et al.*, 2015).

Sin embargo, su uso probablemente debería ser restringido para los pacientes con inmunosupresión inducida por fármacos, como se ha descrito para los casos individuales (Machairas, *et al.*, 2015).

12.12 Caries

Las enfermedades orales afectan a millones de personas en el mundo y se espera que aumente la incidencia de enfermedades orales en la próxima década, principalmente en personas de edad avanzada y pacientes inmunocomprometidos (Kojima, *et al.*, 2016).

Muchas de las enfermedades orales tales como la caries dental, enfermedad periodontal, y candidiasis oral son infecciones causadas por los patógenos *Streptococcus mutans*, *Porphyromonas gingivalis* y *Candida albicans*, respectivamente (Kojima, *et al.*, 2016).

Streptococcus mutans, que vive en la boca y crece con sacarosa y otros carbohidratos produce ácidos que disuelven el esmalte de los dientes, iniciando el desarrollo de caries dental (Duque de Estrada, *et al.*, 2010).

Se ha demostrado las acciones alentadoras de un grupo de cepas probióticas sobre la caries dental, principalmente en niños, estas son *Streptococcus salivarius* K12, *Lactobacillus salivarius* BGH01, *Lactobacillus gasseri* BGH089, *Streptococcus sanguinis* y *Streptococcus oligofermentans*. Por ejemplo, la cepa *Streptococcus salivarius* K12 produce dos proteínas, salivaricina A (bacteriostático) y salivaricina B (bactericida), de gran importancia para prevenir la formación de placa y halitosis debido a *Streptococcus mutans* (Duque de Estrada, *et al.*, 2010).

Se han realizado estudios en humanos y se ha comprobado que las cepas probióticas: *Lactobacillus dellbrueckii subs. bulgaricus*, *Lactobacillus rhamnosus* GG, *Lactobacillus casei* y *Lactobacillus acidophilus* de origen intestinal, que se encuentran presentes en productos lácteos fermentados, no llegan a colonizar la boca, es por ello que se requiere de más investigaciones en humanos, para desarrollar alternativas en este campo (Duque de Estrada, *et al.*, 2010).

Para ello se ha determinado que las gomas de mascar son una buena matriz de probióticos, siendo una alternativa para aquellas personas que no consumen lácteos, pero además el hecho de mascar chicles con probióticos puede reducir los niveles de *Streptococcus mutans* en saliva de una manera importante (Duque de Estrada, *et al.*, 2010).

En cuanto a alimentos funcionales se refiere, se ha demostrado que la administración de una leche suplementada con el probiótico *Lactobacillus rhamnosus*, en niños de 1 a 6 años reduce el desarrollo de lesiones iniciales que derivan en caries (Peredo-Suárez, *et al.*, 2012).

Este campo es aun muy controvertido, y aun no se pueden tener conclusiones al respecto, debido a que se requieren de más estudios, principalmente *in vivo*, para determinar las cepas que se puedan considerar probióticas. Al respecto Duque de Estrada y cols. (2010), reportan algunos de los aspectos a considerar en este campo como son:

- Investigar sobre el uso de cepas probióticas que no fermentan la sacarosa como es el caso de *Lactobacillus rhamnosus GG (ATCC 53103) (LGG)*, que compite por los sitios de adherencia en la cavidad bucal además de producir sustancias antibacterianas contra los estreptococos cariogénicos.
- Se requiere ampliar el estudio de la utilidad de especies de lactobacilos aislados de la cavidad bucal, porque el consumo de productos lácteos no es homogéneo y es difícil controlar el consumo total de probióticos adquiridos a partir de la dieta.
- Investigar el nivel de competencia que existe entre bacterias del mismo género como es el caso de *Streptococcus mutans* y *Streptococcus sanguinis*, dentro de la placa dentobacteriana, ya que el último puede inhibir el crecimiento de *E. mutans*, al igual que *E. oligofermentans*.
- Los inmunopreparados liofilizados (IP), que es un preparado enriquecido con inmunoglobulinas del calostro bovino, inhiben eficazmente la adhesión de células de *E. mutans* a la superficie del esmalte y se sugiere emplearlo en enjuagues bucales para adultos.
- Ampliar las investigaciones *in vivo* ya que difieren de los resultados obtenidos en pruebas *in vitro* sobre el uso de probióticos para la prevención de las caries dentales.
- Se debe profundizar en los efectos terapéuticos de las cepas probióticas ya descubiertas para que se puedan obtener de ellas un agente preventivo efectivo contra las caries, para poder garantizar una mejor calidad de vida, sobre todo en la población infantil.

Además Peredo-Suárez y cols. (2012), así como Mohanty y cols. (2012), mencionan que la adhesión debe ser una condición esencial para que un microorganismo represente un probiótico de interés para la salud bucal, si esto se garantiza, la adhesión de probióticos formaría una biopelícula en la superficie del diente, logrando una mejor competencia frente a los patógenos.

13. BIOTECNOLOGÍA

13.1 Estabilización de los probióticos

Para preservar la viabilidad y funcionalidad a largo plazo de los probióticos, la industria biotecnológica utiliza procesos de secado. Diferentes estudios muestran que los microorganismos adecuadamente secos permanecen viables durante el almacenamiento a largo plazo, a temperatura ambiente (Iaconelli, *et al.*, 2015).

El proceso de deshidratación consiste en extraer una gran cantidad de agua intracelular, alterando la estructura celular microbiana e induciendo la muerte celular. Los procesos de secado aplicados a los microorganismos causan tensión mecánica debido a una gran pérdida de agua localizada en la membrana celular causándole lesiones. Otro aspecto importante es el aumento en la proporción volumen-superficie celular que conduce a la deformación de la membrana. De tal forma que una rápida deshidratación-rehidratación causa permeabilización en la membrana conduciendo a la muerte celular (Iaconelli, *et al.*, 2015).

Por otra parte, la reducción de actividad de agua induce transición de membrana liotrópica (el cuarto estado de agregación de la materia) es decir, las moléculas anfifílicas (ácidos grasos, esteroides, aminas, alcoholes de cadena larga), empiezan a dispersarse en la poca agua a cierta temperatura, pasando a una fase gel, lo que puede dar lugar a fugas y muerte celular (Iaconelli *et al.*, 2015).

Para conocer el proceso de estabilización de las bacterias ácido lácticas Iaconelli y cols. (2015) midieron el impacto de tres procesos de secado, secado al aire, secado por congelación y secado por aspersión. Sin el uso de agentes protectores y en tres tipos de bacterias probióticas: *Bifidobacterium bifidum*, *Lactobacillus plantarum* y *Lactobacillus zeae*.

De los métodos de secado se conoce que producen variaciones importantes en la inmunomodulación bacteriana y en la hidrofobia, las cuales se correlacionan. También se conoce que la adherencia bacteriana puede ser estimulada (secado al aire) o inhibida (secado por pulverización) por los procesos de secado (Iaconelli, *et al.*, 2015).

El secado por aspersión permite la transformación de una solución en un polvo seco en una sola operación. La solución de alimentación se aplica en una cámara donde el aire seco caliente evapora rápidamente las gotitas pequeñas dejando las partículas del secado. Más allá de ser un proceso de secado rápido, esta técnica también es barata y su funcionamiento es simple y continuo (Barbosa, *et al.*, 2015).

Debido a la desecación aumenta el contacto de las superficies celulares con el aire y por lo tanto con las moléculas de oxígeno, es por ello que los procesos de secado también inducen la formación y acumulación intracelular de especies reactivas, causando daños a las proteínas celulares, lípidos y ácidos nucleicos (Iaconelli *et al.*, 2015).

El secado por liofilización es un proceso en el que el agua se extrae de una solución congelada por sublimación (hasta por varios días, en la cual se requiere remover los cristales de hielo para eliminar el agua del producto), bajo presión reducida, dando lugar a una alta calidad en los productos secados. Una de las principales ventajas de este método es que los productos liofilizados pueden rehidratarse fácilmente antes de su uso. La liofilización es el proceso principal que se utiliza para la conservación a largo plazo de los microorganismos (Barbosa, *et al.*, 2015; Iaconelli, *et al.*, 2015).

Sin embargo, la liofilización es seis veces más costosa por kilogramo de agua eliminada, en comparación con el secado por aspersion, además de que requiere de mucho tiempo (Barbosa, *et al.*, 2015).

La técnica de secado convectiva de aire caliente permite la exposición de un sólido a un flujo continuo de aire caliente evaporando la humedad. El producto se inyecta con el aire a una temperatura elevada (hasta 150°C para el material de microorganismos). Sin embargo, la temperatura bacteriana sigue siendo igual a la temperatura del punto de rocío (30-70°C), que es más baja que la temperatura del aire de entrada (Iaconelli *et al.*, 2015). Mientras este proceso rápido de secado por aire caliente puede costar de 4 a 8 veces menos que la liofilización y los productos secos obtenidos tienen una vida útil larga, su calidad puede ser mucho más baja que el original, además la rehidratación de productos secados por éste método es pobre (Barbosa, *et al.*, 2015).

De las tres técnicas estudiadas, el secado por aspersion y liofilización fueron aquellos que resultaron en pérdidas menores en el número de células viables durante el proceso de secado. Sin embargo, durante las diferentes pruebas de condiciones de almacenamiento, estas dos técnicas no siempre garantizaron una buena supervivencia de ambas bacterias (Barbosa, *et al.*, 2015).

Para evaluar el impacto de los procesos de secado sobre los probióticos, la supervivencia bacteriana se mide generalmente después de la rehidratación. Sin embargo, los estudios sobre el impacto de los procesos de secado sobre la viabilidad de los microorganismos a menudo no tienen en cuenta la funcionalidad

celular. De hecho, la supervivencia de las bacterias probióticas no está necesariamente correlacionada con la preservación de sus efectos beneficiosos, y los autores han demostrado que las células muertas pueden retener actividades positivas. Por ejemplo, Iaconelli y cols. (2015) mostraron que *Lactobacillus rhamnosus* GG viable mejoró la inmunoglobulina A y la respuesta de anticuerpos a rotavirus en comparación con las células inactivadas por calor, sin embargo, las células inactivadas todavía tenían efectos positivos.

Por otra parte, estudios previos muestran que algunos microorganismos pueden estresarse y retener las propiedades de bacterias viables, como perder su capacidad de crecimiento en medio sólido, de esta forma los procesos de secado tienen una influencia en las propiedades funcionales de las cepas probióticas (Iaconelli, *et al.*, 2015).

Durante un proceso de secado experimental la cepa bacteriana menos afectada en su viabilidad fue *L. plantarum*, en tanto que *B. bifidum* fue más sensible al proceso de secado por aire; por el contrario se observaron pérdidas moderadas de 1 y 0,5 log después de los procesos de deshidratación por congelación y de secado por pulverización, respectivamente. *L. zeae* fue la cepa más sensible ya que los tres procesos de secado indujeron una pérdida de al menos 1,5 log (Iaconelli, *et al.*, 2015).

Se observó que todo el crecimiento bacteriano se retrasó por los tres procesos de secado. El proceso de liofilización causó el mayor retraso en la recuperación del crecimiento, mientras que el secado por pulverización causó el retardo más corto. Los resultados presentados en este estudio confirman que los procesos de secado tienen un impacto en la integridad celular y en las membranas celulares. Sin embargo, estas tensiones parecen ser letales bajo ciertas condiciones (Iaconelli *et al.*, 2015).

El impacto del proceso de secado sobre la viabilidad de los probióticos está bien documentado. Sin embargo, el impacto de estos procesos en la funcionalidad de probióticos sigue siendo confuso. Las bacterias responden de manera diferente a los tres procesos de secado, en términos de viabilidad y funcionalidad. Los métodos de secado producen importantes variaciones en inmunomodulación bacteriana y en la hidrofobicidad, que están correlacionados. También demuestran que la adhesión puede ser estimulada (secado al aire) o inhibida (secado spray) según el proceso de secado (Iaconelli, *et al.*, 2015).

Sería interesante determinar si la funcionalidad de células hijas también se ve afectada. Sin embargo, el uso de probióticos depende del consumo crónico de altas dosis de éstos. Por consecuencia, la regulación de las propiedades de los microorganismos padres, mediante el ajuste del proceso de secado es una cuestión fundamental en la industria de probióticos (Iaconelli, *et al.*, 2015).

Las bacterias probióticas y las bacterias iniciadoras son generalmente secadas para producir ingredientes fáciles de utilizar ya que son estables y flexibles para aplicaciones en la industria farmacéutica y alimentaria así como en piensos. La demanda global de bacterias probióticas secas ha aumentado en el contexto de un mercado de rápido crecimiento, evidenciando la necesidad de su producción a mayor escala. El secado por aspersión de bacterias permite una escala de producción mayor que la liofilización utilizados actualmente; los costos de energía son menores y el proceso es sostenible. Esto también es un camino prometedor para microencapsular bacterias dentro de diversas matrices de protección para garantizar su resistencia durante el almacenamiento, procesos tecnológicos y estrés digestivos (Huang, *et al.*, 2017).

Para mantener la funcionalidad de las cepas probióticas una vez procesadas por cualquier método de secado los investigadores han inmovilizado las bacterias probióticas. El objetivo de la inmovilización de bacterias probióticas es estabilizar y mantener su viabilidad durante el almacenamiento, protegerlo del ambiente áspero gastrointestinal y para proporcionar una liberación controlada en el colon (Léonard, *et.al.*, 2016).

De los sistemas de biopolímeros separados por fase se pueden obtener microestructuras de las fases dispersas (esferas, fibras, lágrimas) que se pueden utilizar para encapsular sustancias activas o células como es el caso de las bacterias probióticas, fijando la microestructura por una fase biopolimérica gelificante (Léonard, *et.al.*, 2016).

Los sistemas bifásicos acuosos (ATPS por sus siglas en inglés) también se utilizan para microencapsular cepas probióticas. La preservación de cultivos probióticos ha sido mejorada por el confinamiento de las células bacterianas en un ATPS en el cual una fase se dispersa en la otra. De esta manera estas células quedan doblemente protegidas por estar atrapadas en la fase dispersa, que entonces está cubierta por la fase continua. Hasta ahora, los ATPS se han utilizado para inmovilizar los probióticos por secado por aspersión o congelamiento y por extrusión. Sin embargo, algunos autores han utilizado la gelificación de proteínas inducida por el frío para sistemas complejos similares a los ATPS (Léonard, *et.al.*, 2016).

La combinación de caseinato de sodio con goma gelana (polisacárido-proteína) da mejores propiedades para la encapsulación de células bacterianas al disminuir gradualmente el pH y aumenta el módulo elástico del gel. De esta forma las cápsulas tienen un mayor rendimiento de encapsulación que ofrece una protección celular importante contra el estrés del flujo gástrico y otras sales biliares perjudiciales (Léonard, *et.al.*, 2016).

13.2 Técnicas de Producción

Recientes investigaciones muestran un mayor interés en estudios sobre productos fermentados como fuente de aislamiento de nuevos probióticos porque se adaptan mejor a las condiciones tecnológicas, y pueden ser más competitivos que las cepas probióticas de otras fuentes como el queso y el helado (Jeronymo-Ceneviva, *et al.*, 2014).

Habitualmente, los microorganismos útiles para las transformaciones tecnológicas no son los mismos que los que se necesitan para impartir atributos saludables. Sin embargo es posible que un microorganismo probiótico pueda servir para ambos propósitos o que un producto alimenticio pudiera incluir cultivos microbianos de ambos tipos (Mani-López *et al.*, 2014). La primera función es tecnológica y se refiere a su papel en los procesos de fermentación de alimentos como los iniciadores tradicionales, estos no aportan beneficios a la salud, sino atributos tecnológicos (Mani-López, *et al.*, 2014).

La segunda función de los cultivos microbianos alimentarios en alimentos es funcional, y se refiere a la capacidad de ciertos microbios vivos para impartir beneficios a la salud de los consumidores. En este caso, los alimentos son los transportadores de los probióticos y deben protegerlos a través del tracto gastrointestinal y regular su colonización. Además, estos alimentos probióticos deben ser consumidos diariamente para mantener los niveles necesarios para generar los beneficios a la salud (Mani-López *et.al.*, 2014; Jeronymo-Ceneviva, *et al.*, 2014).

Debido a que los procesos de fabricación industriales pueden alterar significativamente las propiedades estructurales y funcionales de los microorganismos, el uso de los probióticos, ya sea en los ensayos clínicos o para la producción de alimentos, requiere estrategias de estabilización, las cuáles ya se han discutido (Iaconelli, *et al.*, 2015).

Es de destacar, sin embargo, que las industrias de los países desarrollados están creando otros vehículos de reparto para los probióticos, como quesos, productos lácteos de suero de leche, postres, helados, panes, dulces y productos de soja, así como carnes y verduras fermentadas (Franz, *et al.*, 2014).

13.3 El desarrollo de productos con probióticos

En la actualidad, la industria alimentaria quiere ampliar la gama de yogures probióticos, basados en el hecho de que cada una de las bacterias probióticas ofrece diferentes y específicos beneficios para la salud, lo cual amplía el sector de consumidores al que va dirigido (Mani-López *et al.*, 2014).

Los principales alimentos probióticos comerciales son los productos lácteos, debido a la capacidad amortiguadora de la leche que asegura la supervivencia de los probióticos durante la fermentación y almacenamiento. Los productos probióticos lácteos más extendidas son yogures y leches fermentadas. El yogur puede incluir ambos tipos de cultivos microbianos, tanto iniciadores y cepas con potencial tecnológico, como probióticos y se puede utilizar una gran variedad de combinaciones microbianas diferentes. El yogur se introdujo en la dieta estadounidense durante la década de 1940 y fue bien aceptado como un alimento sano y es una buena fuente de calcio.

De acuerdo al Codex STAN 243-2003 (leches fermentadas), el yogur tradicionalmente se fabrica a partir de leche, mediante la adición de cultivos iniciadores; puede ser hecho con leche descremada o leche baja en grasa y puede incluir saborizantes, edulcorantes y preparados de frutas. El mismo define yogur a la leche fermentada mediante la mezcla de cultivos de *Streptococcus thermophilus* y cualquier especie de *Lactobacillus* y hoy en día, es muy común encontrar en el mercado yogures y leches fermentadas que contienen *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei*, *Bifidobacterium*, o combinaciones de los mismos (FAO/WHO, 2011).

Por otra parte, en el desarrollo de yogures y leches fermentadas se obtienen características sensoriales a partir del cultivo iniciador, como es el caso de la cepa probiótica *L. delbueckii ssp. bulgaricus* que le proporciona al yogur un sabor ácido. Otro ejemplo lo tenemos con las especies probióticas *L. acidophilus*, *Bifidobacterium*, y *S. thermophilus* los cuales desarrollan perfiles de sabores específicos. De esta forma los factores como el tipo de cultivo iniciador, el tiempo y la temperatura de fermentación desarrollan sabores y texturas características en el yogur. Así mismo el tiempo prolongado de la fermentación puede deberse a la falta de actividad proteolítica de algunas cepas probióticas. Mientras que la adición

de probióticos después de la fermentación puede comprometer la viabilidad de la cepa. El desarrollo de leches fermentadas y yogures con probióticos conlleva a dos líneas de investigación durante los estudios, ya que mientras unos se enfocan a las propiedades estructurales o sensoriales otros se centran en la viabilidad microbiana (Mani-López, *et al.*, 2014).

Las leches fermentadas son productos preparados a partir de la leche entera, parcial o totalmente descremada; se puede usar concentrada o bien sustituida, total o parcialmente con leche descremada en polvo; pasteurizada o esterilizada y es fermentada por medio de microorganismos específicos, principalmente mezclas de BAL (Ramírez-Ramírez, *et al.*, 2011).

Existe una variedad muy amplia de leches fermentadas, en las que interviene un gran número de especies de BAL y algunas levaduras. Sin embargo, el yogur es el más ampliamente difundido en el mundo. En algunos países el consumo de estos productos es superior al de la leche fresca, y se elaboran con leches de diferentes especies; por ejemplo la vaca, borrega, cabra, camella y yegua. Es difícil tener una clasificación de estos productos debido a que sus características pueden variar de un fabricante a otro, e incluso los microorganismos que intervienen en su elaboración pueden variar de acuerdo con la región, con el procedimiento de inoculación y aún con las variaciones climáticas (Ramírez-Ramírez, *et al.*, 2011).

En México el yogur se elabora industrialmente, y también se producen la leche fermentada de las cuales Yakult™ es la más difundida, jocoque (equivalente al *buttermilk* en Estados Unidos), y en menor proporción el labne o jocoque árabe. De forma casera se elaboran leches fermentadas (yogurt, labne, “búlgaros” o kéfir) (Ramírez-Ramírez, *et al.*, 2011).

Los probióticos de las leches fermentadas pueden formularse utilizando *L. acidophilus*, *L. casei*, ó *L. reuteri* en combinación con *S. thermophilus*. Cabe recordar que la capacidad probiótica depende de cada cepa específica utilizada (Mani-López, *et al.*, 2014).

También se deben considerar los atributos sensoriales del producto, por ejemplo, a través de una evaluación sensorial se obtuvo una gran aceptación en el caso de un yogur y de una leche fermentada adicionadas con *L. casei*. Este resultado es de gran relevancia cuando se introduce este tipo de alimentos en el mercado ya que con ello aumenta la probabilidad de prosperar su aceptación y generar ganancias (Mani-López, *et al.*, 2014).

14. TENDENCIAS EN PROBIÓTICOS

14.1 El mercado y las estrategias de mercadotecnia

Las explicaciones científicas sobre el uso de microorganismos vivos en la prevención y/o tratamiento de enfermedades se hicieron claras en los inicios del siglo XX, a partir de la hipótesis de Metchikoff (1907) que establecía que el sustituir con BAL a las bacterias de putrefacción del tracto intestinal, permitiría normalizar las funciones de éste y prolongar la vida. Metchnikoff obtuvo en 1908, el premio Nobel de Medicina por haber descubierto el proceso de fagocitosis de los glóbulos blancos. Y también en 1908 publicó su libro *“La prolongación de la vida. Estudios optimistas”*. En dicho libro establece que las bacterias del intestino grueso son fuente de toxinas que generan enfermedades y envejecimiento; por ello, indica, *“la dependencia de los microorganismos intestinales de alimento adecuado, permite adoptar medidas que modifiquen la microbiota y reemplacen microorganismos dañinos con microorganismos útiles”* (Mackowiak, 2013).

Más de medio siglo después, se acuñó el término “probiótico” con la definición que conocemos: microorganismo vivo que cuando se administra en cantidades adecuadas, beneficia la salud del hospedero. Y a partir de entonces, empezó a crecer una industria basada en el cultivo de estos probióticos, para mejorar la salud del consumidor (Lilly & Stillwell, 1965).

A partir de su entrada al mercado moderno de alimentos, los probióticos se empezaron a consumir como suplementos alimenticios, solos o en presentaciones como yogur y el consumo ha crecido de manera continua e intensa desde entonces, como resultado de la tendencia creciente hacia el consumo de alimentos “saludables” y “funcionales” (Reyes-Esparza, *et al.*, 2012).

Los probióticos son utilizados por la industria alimentaria en la elaboración de los llamados “alimentos probióticos”. En el mercado existe una gran variedad de productos probióticos en diferentes presentaciones como leches fermentadas, siendo el yogur la más usual (Ramírez-Ramírez, *et al.*, 2011).

También se comercializan en forma de tabletas, cápsulas, polvos o sobrecitos conteniendo la bacteria en forma liofilizada; pueden encontrarse como componentes de diversos alimentos y bebidas (Ramírez-Ramírez, *et al.*, 2011). Los probióticos son también uno de los rubros favoritos de medicina naturista, alternativa y de productos naturistas (Australasian Integrative Medicine Association, AIMA, 2014).

Dentro de las tendencias de mercado importantes en la actualidad, puede destacarse la medicina alternativa, área en la cual los consumidores tratan de estar cada vez mejor informados. Algunos ejemplos de publicaciones que refuerzan esta tendencia, se exponen a continuación:

- En un reciente artículo sobre alternativas terapéuticas en infecciones nosocomiales por *Pseudomonas aeruginosa*, Chatterjee y sus colaboradores (2016) dejan claro que los lactobacilos probióticos mejoran las funciones inmunes del hospedero y dan protección contra los patógenos entéricos, a través de ácidos secretados, bacteriocinas y otros productos que ejercen efectos antimicrobianos.
- Describen que son capaces de inhibir el crecimiento de patógenos entéricos como *Escherichia coli*, *Salmonella Typhi* y *Shigella sp.* Los probióticos están ganando también la atención para tratar una variedad amplia de infecciones microbianas y también han demostrado ser eficientes en la prevención de infecciones en quemaduras y heridas (Chatterjee, *et al.*, 2016).

El mercado mundial de "alimentos funcionales", es decir, alimentos que contienen ingredientes que optimizan las propiedades benéficas, tales como los probióticos, prebióticos, vitaminas y minerales, tuvieron un crecimiento estimado en 2003 de casi 33 mil millones de dólares, mientras que la estimación del mercado europeo excedió a 2 mil millones de dólares en el mismo año (Franz, *et al.*, 2014).

Estos números incrementaron para el 2005 a 50 mil millones de dólares para los alimentos funcionales. En Europa occidental, el mercado de consumo de alimentos probióticos fue mayor a 1,45 mil millones de dólares. Los probióticos y prebióticos cuentan con la fracción más importante del mercado global de alimentos funcionales, solamente el mercado mundial de probióticos en 2008 tuvo un aumento aproximado de 15 mil millones de dólares (Franz, *et al.*, 2014).

En Europa, los segmentos más grandes de los mercados de alimentos funcionales también lo representan los alimentos preparados con probióticos, prebióticos o simbióticos (una combinación de probióticos y prebióticos). En Europa y en los países escandinavos hay una larga tradición de consumo de lácteos fermentados. El mercado de los probióticos, especialmente yogures y leches fermentadas, ha experimentado un rápido crecimiento del 52% en Europa con ventas al menudeo por 28 millones de euros en el 2004 (Franz, *et al.*, 2014).

Mientras tanto, los probióticos han ganado cada vez más importancia en América del Norte, siendo el cuarto mayor mercado en el mundo, con más de 100 empresas enfocadas en las ventas de productos probióticos, principalmente en forma de suplementos (Franz, *et al.*, 2014).

En África y en otras partes del mundo, incluido México (Giles y Escalante, 2014; Eslava y Wachter, 2013), en línea con las prioridades de la FAO para la seguridad alimentaria, se avanza en los estudios sobre las propiedades probióticas de cepas de BAL que participan en los alimentos fermentados tradicionales; estos estudios incluyen métodos de selección *in vitro*, estudios sobre rendimiento técnico de estas cepas en sustratos tradicionales, establecimiento del mecanismo de acción y comprobación de efectos *in vivo*. (Franz, *et al.*, 2014).

Para muchas culturas, la importancia de la fermentación de alimentos tradicionales reside en proporcionar sabores mejorados de materias primas existentes (por ejemplo, cereales y raíces), y como una manera muy accesible de conservación de los alimentos, aunada a una mejora de la calidad nutricional y de la digestibilidad de las materias primas (Franz, *et al.*, 2014).

Los productos fermentados tradicionales con propiedades mejoradas pueden ser fácilmente aceptados por las poblaciones más aisladas. Un ejemplo es un Ogi mejorado, llamado dogik, que ha sido desarrollado por Okagbue (1995), utilizando una cepa con actividad antimicrobiana contra algunas bacterias diarreogénicas (Franz, *et al.*, 2014).

África es un continente con una alta incidencia de enfermedades diarreicas, especialmente entre niños pequeños, donde la mortalidad infantil de niños menores de cinco años de edad es extremadamente alta (Franz, *et al.*, 2014).

La utilización de los alimentos fermentados que contienen probióticos sería una vía por la cual la salud de los niños puede ser mejorada. La fermentación también podría contribuir a la preservación de los alimentos y por lo tanto minimizar las pérdidas posteriores a la cosecha, así como la desintoxicación de las materias primas y el aumento de la ingesta de micro y macronutrientes, y así aliviar la malnutrición.

Mientras que en regiones como Etiopía y Kenia, donde la leche se fermenta y se consume con regularidad, la producción de productos lácteos con probióticos tendría sentido, estos productos probablemente no encontrarían una amplia distribución en todo el resto del continente africano. El desarrollo de los alimentos

probióticos para África idealmente debe basarse en alimentos fermentados tradicionales típicos de una región y las preferencias alimentarias locales (Franz, *et al.*, 2014).

14.2 Distribución local de probióticos en México

En el mercado de probióticos se ofrecen al productor cultivos lácticos probióticos; por ejemplo en el caso de CHR Hanssen México, éste distribuidor tiene una línea de probióticos que no está a la vista del público, y las distribuye como cultivos probióticos que son bacterias vivas liofilizadas y congeladas. Su presentación mínima es de 500 Unidades para producir 2500 Kg de producto.

Se deben almacenar a temperaturas bajo cero: los liofilizados a -18°C y los congelados a -45°C . (CHR Hanssen, 2017).

El tipo de consumidor está segmentado por género, geografía, demografía, edad: adultos, adolescentes, niños entre 6 y 12 años de edad, actividad ocupacional y depende del tipo de consumidor así como del beneficio que se le quiera proporcionar (inmunidad o salud intestinal) es el tipo de cepa que ofrece CHR Hanssen.

Por ejemplo, *L. casei* y *BB12 Bifidobacterium* van dirigidos a la salud intestinal de consumidores adolescentes, y estos cultivos probióticos son bacterias lácticas vivas que se agregan durante la fermentación del producto como cualquier otro cultivo láctico pero la cantidad probiótica va de 10^9 UFC en adelante para que las bacterias lleguen vivas al intestino y se pueda ofrecer al consumidor el beneficio de la cepa. Toda cepa está avalada por estudios científicos. Estas cepas pueden beneficiar al consumidor tanto en su salud intestinal como aumentar su inmunidad, sin embargo se debe de tener cuidado de no mencionar estos beneficios en el etiquetado. (CHR Hanssen, 2017).

Las marcas que más compiten en el mercado de este sector son Bio4, Yakult, Danone y Activia. (CHR Hanssen, 2017), como se describe a continuación.

Tabla 19. Productos alimenticios probióticos en México.

MARCA	DESCRIPCIÓN DEL PRODUCTO	MARCA	DESCRIPCIÓN DEL PRODUCTO
BiO4	<p>Este producto se enfoca al equilibrio de probióticos en la flora intestinal.</p> <p>Avalada por estudios científicos de investigación nutricional y física-biológica.</p>	BENE GASTR O	<p>BeneGastro® es un alimento lácteo fermentado que ayuda a disminuir la sensación de acidez. Gracias a su ingrediente exclusivo ALIV®, compuesto por microorganismos probióticos y un agente refrescante, BeneGastro® brinda una sensación de frescura desde el primer trago</p> <p>Avalada por estudios científicos del Instituto Danone México.</p>
ACTIVIA	<p>Contiene una mezcla única de cinco cepas probióticas: <i>Bifidobacterium lactis</i> CNCM I-2494 (ActiRegularis® exclusivo de ACTIVIA), <i>Streptococcus thermophilus</i>, dos cepas de <i>Lactobacillus bulgaricus</i> y <i>Lactococcus lactis</i>. Avalada por estudios científicos del Centro de Investigación Científica y Nutrición Danone. El yogur Activia en presentación de 125g contiene 4 billones de probióticos.</p>	YAKULT	<p>La leche fermentada YAKULT es un alimento a base de leche descremada, fermentada por lactobacilos seleccionados, los <i>Lactobacillus casei Shirota</i>.</p>

Fuente: Elaborado por el autor a partir de activia®, bio4®, DANONE® y Yakult®

En la página web de Quiminet.com (www.quiminet.com) revisada en noviembre de 2017, se pueden encontrar los principales proveedores de probióticos en México, que se enlistan a continuación:

- CYTECSA SA DE C.V.
- GRUPO TROPHE
- AGUA Y AIRE
- LACTOAMERICA
- PRODUCTOS BIOTECNOLÓGICOS NATURALES
- N&A INGREDIA
- AliBio
- TECNILECH
- FX MORALES Y ASOCIADOS
- DISTRIBUIDORA ALCATRAZ
- Agavit
- DuPont
- Raff Lactoingredientes

Durante la comercialización de un producto probiótico se puede caer en errores publicitarios con el fin de atraer más consumidores, tal es el caso de Danone y su producto Activia, el cual en una publicidad del 2010 en Europa, exageró los avales científicos al decir que su producto podía evitar la gripe y resfriados o que contribuyen a la regularización del tracto intestinal sin existir estudios científicos que avalen estas bondades. Esto le ocasionó problemas económicos disminuyendo las expectativas de ventas para el 2016 y la salida de su producto de los medios publicitarios en Europa.

El fabricante asegura que los 4.000 millones de Bífidos ActiRegularis® llegan directo al aparato digestivo, sin embargo el consumidor no tiene la suficiente información de cómo actúan. El reclamo médico sobre estos productos nutricionales médicos va en creciente ya que en 2016 Danone aumentó 7.4% sus ventas (Placer, 2017).

Esto le ha ocasionado a la empresa no poder anunciar en medios televisivos de Reino Unido su marca Actimel (cepa *L. casei defensis*) por considerar que el mensaje es engañoso y atenta contra los derechos de los consumidores (BBC Mundo, 2010).

14.3 Tendencias en la investigación de probióticos

El desarrollo de nuevos probióticos requiere de investigaciones sobre las propiedades funcionales de las cepas específicas, que sobrevivan en el sitio requerido, aumenten o mejoren la respuesta inmune, ofrezcan efectos anti-enfermedad que no influyan negativamente en la microbiota autóctona y que se produzcan a bajo costo, también deberán adaptarse a materias primas locales en diferentes áreas, sobre todo si son pobres y, retener una buena viabilidad / supervivencia en el producto durante el almacenamiento. Por último, es de gran importancia su efecto en las propiedades tales como sabor o la textura del producto alimenticio donde se van a utilizar (Franz, *et al.*, 2014).

De esta manera toda cepa debe ser aplicada en investigaciones tanto *in vivo* como *in vitro* para conocer sus beneficios antes de comercializarse, es así como se siguen realizando infinidad de investigaciones por ejemplo, en el caso de los Investigadores del Tecnológico de Monterrey, Campus Monterrey lograron pulverizar la cepa *Lactobacillus casei* para convertirlo en un producto que, manteniendo todas sus propiedades, no requiere refrigeración y puede agregarse a cualquier bebida sin alterar su sabor. (Ramírez, 2012).

La cultura dietética del mundo tiene tres hábitos alimentarios tradicionales diferenciados basados en dietas de granos básicos: (a) los comedores de arroz cocinado de la cultura alimentaria del Este, (b) de trigo / panes a base de cebada / panes de Western y la cultura alimentaria de Australia, y (c) gachas de sorgo / maíz de la cultura alimentaria de América del Sur y África. De estos los alimentos fermentados tradicionales siguen desempeñando un papel importante en la dieta del consumidor. (Franz, *et al.*, 2014).

15. COMERCIALIZACIÓN DE ALIMENTOS PROBIÓTICOS

15.1 Crecimiento del sector

Entre los derivados lácteos, el mercado del yogur registra el mayor dinamismo en los países industrializados, siendo los bebibles y licuados los que tienen mayor porcentaje de crecimiento, seguidos de los elaborados con frutas, ubicándose en último lugar la producción de yogur natural (Secretaría de Economía, 2012), debido principalmente a la mercadotecnia que utilizan, ya que se ofrece al consumidor productos que, por el hecho de tener una o varias cepas probióticas, obtendrá un beneficio a su salud. También son adquiridos en forma de cápsulas ó tabletas en las farmacias ó con promotores de la salud para ser utilizadas como coadyuvantes para restaurar la salud de enfermos.

México es consumidor de yogur, su consumo per cápita es de 8,5 kilogramos por año, mientras que en Europa la media es de alrededor de 20 kg al año. (Castellanos, 2015).

Las ventas de yogur en México se han elevado en torno al 6% anual y Grupo Lala se ha posicionado como líder con un valor de cuota del mercado del 21% en 2015, con sus lanzamientos de nuevos sabores y texturas (Castellanos, 2015).

Por otra parte, México carece de un sistema agropecuario eficiente, como para satisfacer las necesidades requeridas, principalmente en el sector lácteo. Es por ello que los EE.UU. siguen siendo un proveedor dominante de productos lácteos al mercado mexicano, obteniendo una cuota de mercado del 84% en 2014 (Castellanos, 2015), por lo que se sigue importando productos lácteos del extranjero.

Los probióticos se encuentran en la categoría de Alimentos Funcionales y suplementos dietéticos; su mayor mercado se encuentra en los EE.UU. con ventas de hasta USD 8,61 billones en el 2015, 21% más respecto a 2009, en lo que se refiere a Alimentos Funcionales y USD 10 mil millones en el 2010, para suplementos dietéticos, con un crecimiento de 26% de 2007 a 2012. (ProChile, 2012).

El análisis de la cuota de mercado ha puesto de manifiesto que un 60-70% del total del mercado de alimentos funcionales está ocupado por los productos probióticos. Esta tendencia es probable que continúe aún más a raíz de la alarmante aparición de enfermedades metabólicas y degenerativas (Patel, *et al.* 2015).

De esta forma, en la última década se ha visto un aumento en el desarrollo de ingredientes alimentarios, tales como los probióticos y los prebióticos que prometen mejorar la salud intestinal y conferir beneficios más allá de un valor nutricional. (Adebola, *et al.*, 2014).

En México para el 2018, en el cobro del Impuesto Especial sobre Producción y Servicios (IEPS) a “alimentos no básicos con alta densidad calórica” (comida chatarra) se espera recaudar un total de 19,748 millones de pesos, 11% más a lo que se aprobó en la Ley de Ingresos de la Federación (LIF) del 2017. Por lo que se espera un crecimiento en el segmento de alimentos saludables para 2018 (Albarrán, 2017).

Y si a esto le sumamos que los consumidores tienen más conciencia sobre los problemas de salud relacionados a una mala alimentación, la demanda de productos sin azúcar, grasas trans y adicionados con omega 3, vitaminas y probióticos aumentará. La mala alimentación por el consumo de productos “chatarra” es un problema que afecta gravemente a la niñez en su desarrollo físico e intelectual, por lo que se espera que las empresas de snacks den un giro y reformulen sus productos no solo para evitar el gravamen sino también para ofrecer productos más saludables, y cumplir con las regulaciones en las escuelas. (AFP, 2016).

Tal es el caso de empresas que empiezan a invertir en investigación y desarrollo de productos saludables: Grupo Bimbo tuvo una participación del 10.9% en el 2012, seguido por Lala (9.5%), y Danone de México (9.4%) mientras que los pequeños productores acumularon el 6% de las ventas. Uno de los retos a enfrentar es que el consumidor se familiarice con el precio y presentación de los nuevos productos ya que una diferencia en el precio por mínima que sea no frenaría el impulso de comprar productos no saludables (Tejeda, 2013).

Este efecto se ve reflejado también en países desarrollados como es el caso de Estados Unidos donde las bebidas azucaradas empiezan a gravar en algunos estados como Berkeley y Filadelfia, y habrá una próxima aplicación del gravamen en San Francisco y Oakland; además de contribuir a la obesidad y diabetes entre sus consumidores. De esta forma las empresas gigantes estadounidenses de sodas como Pepsico y Dr Pepper/Snapple han decidido entrar al segmento de bebidas saludables, para ello han adquirido empresas de este sector, por ejemplo, Pepsico compró KeVita, fabricante de bebidas a base de probióticos mientras Dr Pepper/Snapple adquirió Bai Brands que elabora bebidas de bajas calorías (AFP, 2016).

Por otra parte se considera que el mercado de ingredientes probióticos va en aumento debido a la gran popularidad de los alimentos funcionales probióticos entre los consumidores y al beneficio que tienen para aliviar síntomas como dolencias digestivas, distensión abdominal y menor resistencia a las infecciones causadas por factores como la edad, el estrés y la mala alimentación (Marketsandmarkets, 2017).

Las mayores empresas participantes son Danisco A/S, Danone, Chr Hansen, Nestle, Arla Foods, Inc., Probi and Lallemand Inc. (Grand View Research, 2016).

De los cuales, por ejemplo, Yakult Honsha Co., Ltd. (Japón) y Chr. Hansen A/S (Dinamarca), entre otros; han desarrollado cepas patentadas de microorganismos (probióticos) alegando tener beneficios para la salud específicos. Algunas empresas son proveedores de ingredientes probióticos (principalmente en países desarrollados), para ello desarrollan las cepas de microorganismos que integraran los diversos productos probióticos (Marketsandmarkets, 2017).

Sin embargo es un mercado que se encuentra en fase de desarrollo y del cual se espera un gran crecimiento, sobre todo si las personas son cada día más conscientes de su salud, de esta forma se podría disminuir los costos de hospitalización y aumentar la productividad de las empresas; por ejemplo en países asiáticos en desarrollo el aumento de los ingresos de la población impulsa la demanda de alimentos funcionales y suplementos dietéticos incluyendo los que contienen ingredientes probióticos (Marketsandmarkets, 2017).

Otros factores que contribuyen en el crecimiento del mercado son el aumento de la población y una fuerte demanda de productos que beneficien la salud, los casos más mencionados son China, Japón e India. Mientras el crecimiento en los Estados Unidos se debe a la preferencia de los alimentos funcionales y se espera que sea de un 6.8% según lo pronosticado. Por consecuencia lógica las empresas invierten más en investigación para así desarrollar cepas probióticas más efectivas, enfocándose en aumentar la calidad de vida principalmente en áreas como Asia-Pacífico, Medio Oriente y África, así como en America Central y del Sur (Grand View Research, 2016).

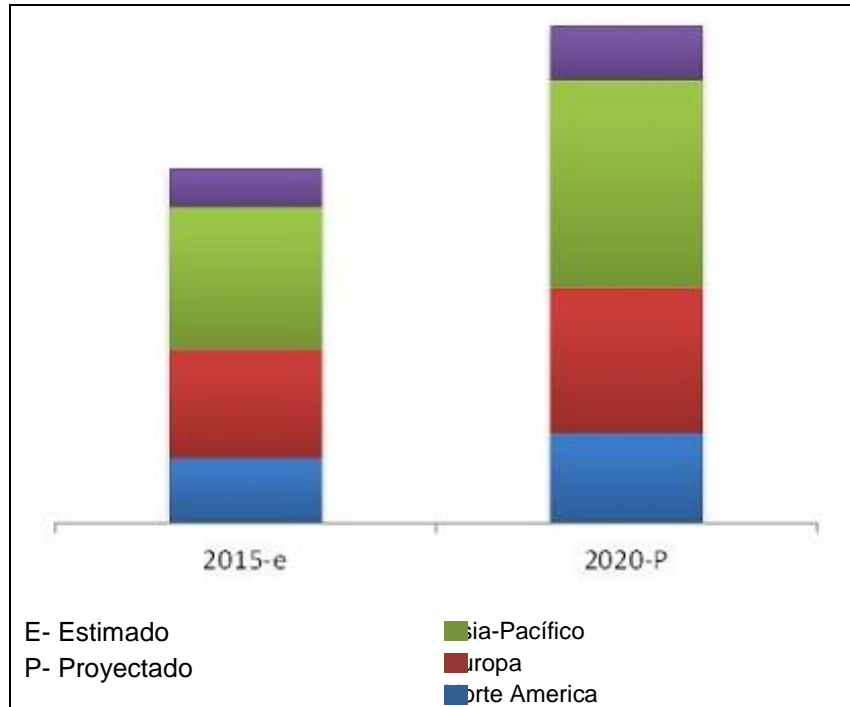
Para llevar acabo un estudio más conciente, el mercado de ingredientes probióticos se ha segmentado de acuerdo a varios factores como son:

- La aplicación en alimentos, bebidas, suplementos dietéticos, y alimentos para animales,
- Uso final en probióticos humanos y probióticos animales.
- La función regular en prevención de la enfermedad y terapia.
- Ingredientes en bacterias y levaduras.
- A la región en Norteamérica, Europa, Asia-Pacífico y resto del mundo (RoW por sus siglas en inglés). También se han estudiado los principales países de estas regiones.

De los cuales se ha calculado la Tasa Anual de Crecimiento Compuesto (CAGR por sus siglas en inglés) para:

- el segmento de suplementos dietéticos mayor de 8.0% entre 2015 y 2020, y
- el segmento de probióticos animales con 7,7%.

Figura 3. Tamaño del mercado de ingredientes probióticos por región, 2015 vs. 2020 (millones de USD)



Fuente: Marketsandmarkets, 2017.

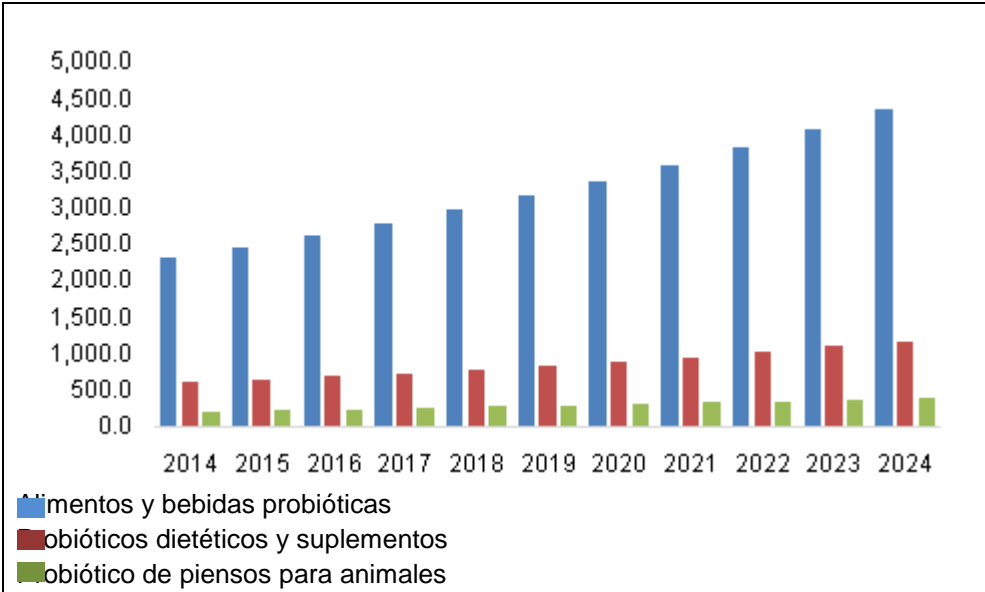
En la gráfica se observa una estimación de crecimiento del mercado de ingredientes probióticos que se valoró en \$ 33,19 billones para 2015, y que se proyecta para llegar a \$ 46,55 billones en 2020 con un crecimiento CAGR de 7.0%. En 2014, el mercado estaba dominado por Asia y el Pacífico, seguido por Europa, donde el mercado de Asia y el Pacífico tiende a crecer con una CAGR más alta, y con un rápido crecimiento en la industria de alimentos y bebidas en países como Japón, India y China. La creciente demanda de suplementos dietéticos también está impulsando el mercado de ingredientes probióticos. (Marketsandmarkets, 2017).

Hoy día los probióticos se aplican en diferentes tipos de alimentos y bebidas, suplementos dietéticos, y en piensos para animales. Las tendencias del consumidor al preferir alimentos saludables están beneficiando a los alimentos y bebidas. También, la preferencia hacia los suplementos dietéticos como alimentos

funcionales para mejorar la salud en general ha aumentado en los últimos años y se espera que esta tendencia continúe, ya que el consumidor cada vez se preocupa más por su salud. Por ello se requiere que las empresas aumenten su producción para satisfacer la demanda. (Grand View Research, 2016).

Las principales empresas en la industria alimentaria invierten en la investigación y desarrollo para desarrollar su cartera de productos y el desarrollo de nuevos aditivos con propiedades superiores para satisfacer la creciente demanda de la industria. Existen empresas que se dedican a desarrollar cepas de probióticos para su comercialización en el mercado. (Grand View Research, 2016).

Figura 4. Ingresos del mercado de probióticos en los Estados Unidos por producto, 2014 - 2024 (millones de USD)



Fuente: Grand View Research, 2016.

La gráfica anterior es un ejemplo del crecimiento pronosticado en los próximos años del sector de alimentos y bebidas con probióticos donde se aprecia un crecimiento de forma gradual mucho mayor al de los suplementos dietéticos con probióticos y a los piensos con probióticos.

15.2 Industria Láctea

Durante la transformación de la leche los productos fermentados presentan algunas ventajas como la conservación, ya que estos productos tienen una vida de anaquel más larga que la de la leche natural; además presentan menor riesgo de contagio de toxiinfecciones que el producto fresco, debido a los distintos compuestos antimicrobianos producidos por las BAL que intervienen en la fermentación, las cuales inhiben el desarrollo de microorganismos patógenos y productores de toxinas. Es en la industria de los derivados lácteos donde se ha alcanzado por mucho el máximo desarrollo tecnológico de estas bacterias. De esta forma, las principales funciones de las bacterias lácticas en productos lácteos son; la producción de ácido, la inhibición de microorganismos indeseables, la reducción de riesgos higiénicos, la coagulación de la leche, sinéresis del lactosuero, la reducción del contenido de azúcares, formación de aromas como los producidos por el diacetilo y acetaldehído en la mantequilla, la producción de gas requerida para la formación de hoyos en ciertos tipos de quesos y la proteólisis necesaria durante la maduración de los mismos. Además las BAL disminuyen la lipólisis, lo cual evita la rancidez en los productos lácteos. (Ramírez-Ramírez, *et al.*, 2011).

De esta manera los quesos son sistemas ventajosos que se utilizan como matrices de bacterias probióticas debido a que presentan un pH alto, una vida de anaquel más larga, una consistencia sólida y un mayor contenido de grasa en comparación con la propia leche u otros productos fermentados como el yogur, sin afectar sus características organolépticas, contribuyendo al desarrollo de nuevos alimentos funcionales por su valor probiótico añadido asegurando su viabilidad durante la digestión gástrica, ya que el queso es capaz de neutralizar el ácido clorhídrico del estómago y esta capacidad se correlaciona con la edad de los quesos. Esta estrategia se ha introducido con éxito en varios tipos de quesos tradicionales elaborados con leche de vaca, cabra y /o leche de oveja. Los avances tecnológicos como la microencapsulación de probióticos son útiles para mejorar la viabilidad de los mismos, cuando las condiciones de fabricación así como las de almacenamiento de los quesos son muy estresantes, por ejemplo en el queso mozzarella (Botta, *et al.*, 2015).

Como ejemplo se ha estudiado la viabilidad de dos cepas probióticas de *Lactobacillus plantarum*, Lp S11T3E y Lp S2T10D y una cepa probiótica de *Lactobacillus pentosus*, Lps S3T60C, en un queso de tipo *Toma Piemontese* de origen con denominación protegida (DOP por sus siglas en inglés) con resultados favorables al no alterar las características sensoriales del queso DOP, y al ofrecer los beneficios de las cepas probióticas añadidas, obteniendo un queso con propiedades funcionales. Sin embargo aún se deben dedicar mayores esfuerzos

para obtener quesos probióticos con un mejor acoplamiento entre el tipo de queso y cepas probióticas con el fin de salvaguardar las características organolépticas de los quesos tradicionales así como los de origen de denominación protegida (DOP) (Botta, *et al.*, 2015).

Por otra parte, uno de los principales residuos de la industria del queso es el suero de leche cuya producción ha ido en aumento así como su investigación y desarrollo tecnológico, en virtud de su valor nutritivo y de su efecto contaminante al medio ambiente (Yu, *et al.*, 2016)

El suero de leche contiene componentes solubles altamente valiosos como las proteínas solubles (0.6-0.8%, w/v), y el papel de estas proteínas solubles se ha destacado cada vez más debido a los descubrimientos sobre sus propiedades bioactivas. (Yu, *et al.*, 2016).

Aunque los péptidos bioactivos de suero son menos comunes que los de la caseína, se han realizado algunos estudios que ilustran sus diversas funciones biológicas, como propiedades antibacterianas, antifúngicas, antitumorales y antivirales (Yu, *et al.*, 2016).

15.3 Otros productos

Las BAL también son utilizadas en el procesamiento de carnes, bebidas alcohólicas y vegetales para obtener productos tales como salchichas, jamones curados, vinos, cerveza, licores fortificados, aceitunas, encurtidos y col agria, entre otros. Los alimentos obtenidos por fermentación con bacterias lácticas son mejorados en cuanto a sus características sensoriales, nutritivas e higiénicas, y en muchos casos incrementan los rendimientos de producción (Ramírez-Ramírez, *et al.*, 2011).

15.4 Industria Cárnica

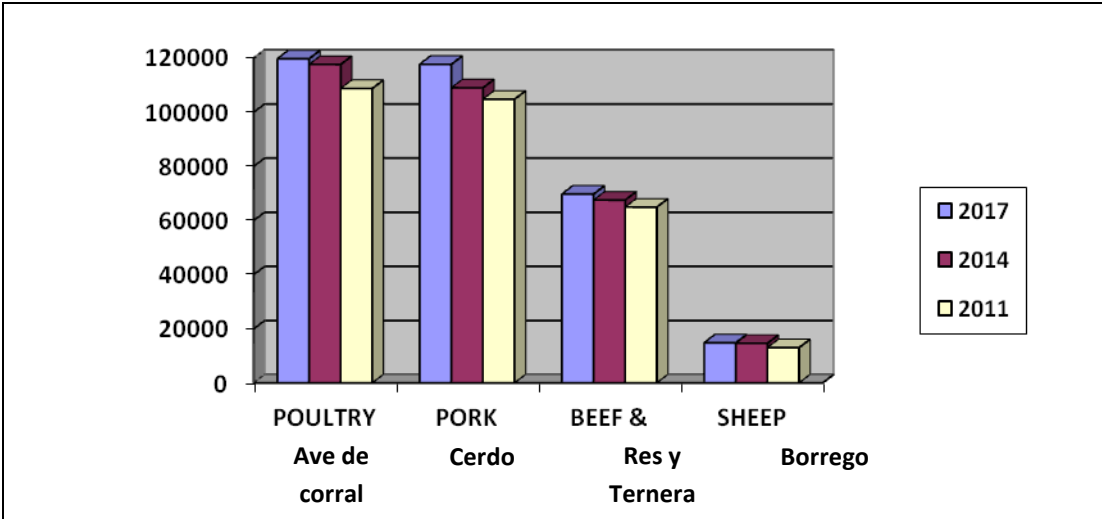
La industria cárnica ha logrado introducir los probióticos en los piensos de los animales para obtener grandes beneficios como es el rendimiento al aumentar la inmunidad de los animales. Tal es la demanda en este sector que los probióticos representan una gran opción para su crecimiento. (mordorintelligence.com, 2017).

Los ganaderos dependen de los alimentos, para obtener un alto rendimiento y un rápido aumento de peso en los animales en un corto período de tiempo, es por ello que la alimentación con probióticos es una buena opción ya que incrementa la inmunidad ruminal obteniendo un mayor rendimiento en la producción de la industria cárnica, beneficiando al consumidor y estimulando el mercado.

Principalmente estos beneficios se dan en países desarrollados, donde se apoya el crecimiento de este sector. Es así como Estados Unidos encabeza la lista de países con mayor producción de carne seguido por Argentina, Brasil y China y debido a la creciente demanda global de productos de origen animal y carne procesada existe la oportunidad para fabricantes de alimentos para mejorar la productividad animal (mordorintelligence.com, 2017).

La siguiente gráfica muestra el consumo mundial de carne y nos da un panorama del crecimiento de este sector. Y se puede observar que la carne con más demanda es la de cerdo y de aves.

Figura 5. Consumo mundial de carnes (en miles de toneladas)



Fuente: Elaborado por el autor a partir de mordorintelligence.com, 2017.

Sin embargo, los grandes consumidores de alimentos probióticos son los rumiantes, con una cuota de más del 40%, en el mercado global. Los probióticos actúan como estabilizadores ruminales después de una comida rica en carbohidratos fácilmente fermentables evitando la acidosis ruminal. De esta manera el consumo de levaduras vivas previene la disminución del pH ruminal.

Dentro de las principales empresas que participan en la industria cárnica se encuentran Alltech, Du Pont, Royal DSM, Chr. Hansen y Lallemand. Otros desarrollos se realizan en este mercado, por ejemplo, el de Tyson Foods que utiliza probióticos como una herramienta nutricional para criar pollos raza broiler. Por otra parte Dairy Crest se ha asociado con DuPont Industrial Biosciences para realizar más investigaciones dentro de este campo, ya que Du Pont ha

incrementado la capacidad probiótica en Estados Unidos al 70%. Mientras Arm & Hammer Animal Nutrition compró Agro Biosciences. (mordorintelligence.com, 2017).

15.5 Simbióticos

Los simbióticos constituyen un nuevo concepto en productos utilizados especialmente en estudios clínicos para promover la salud intestinal; resultan de una combinación de prebióticos y probióticos (Kojima, *et.al.*, 2016).

En 1995, Gibson y Roberfroid definieron a los “Prebioticos” como “un ingrediente alimenticio no digerible que afecta benéficamente al huésped estimulando selectivamente el crecimiento y/o actividad de uno o un número limitado de bacterias en el colon, y mejora de la salud del hospedero (Kojima, *et.al.*, 2016). Lytvyn y cols. (2016) los definen como fibra no digeribles que estimulan el crecimiento de bacterias, y mejora los efectos de los probioticos. Y Adebola y cols. (2014) los habían considerado ingredientes alimenticios no digeribles que sirven como sustratos para el crecimiento de probióticos *in vivo*.

Gibson y Roberfroid también introdujeron el concepto de “simbióticos” en el mismo estudio y los definieron como “una mezcla de probióticos y prebióticos que afectan benéficamente al hospedero, mejorando la supervivencia y la implantación de un suplemento dietético de microbios vivos en el tracto gastrointestinal, estimulando selectivamente su crecimiento y/o activando el metabolismo de un número ilimitado de bacterias promotoras de la salud, para mejorar el bienestar del consumidor u hospedero (Kojima, *et al.*, 2016).

Actualmente un número de hidratos de carbono no digeribles (disacáridos, fructooligosacáridos, oligosacáridos y polisacáridos) se utilizan como prebióticos. La inulina, un fructooligosacárido de origen natural, se usa comúnmente como prebiótico, tanto para los lactobacilos como para las bifidobacterias, debido a la capacidad demostrada para aumentar la masa microbiana y bajar el pH del contenido del colon (Adebola, *et al.*, 2014).

Los oligosacáridos, especialmente la oligofructosa y la inulina han sido estudiadas como prebióticos para la microbiota intestinal por muchos investigadores (Kojima, *et al.*, 2016; Foye, *et.al.*, 2012; Mitchell, *et.al.*, 2015).

Se ha encontrado que estos oligosacáridos son digeridos en el intestino y convertidos en monosacáridos o pequeños oligosacáridos que pueden ser utilizados por microorganismos probióticos. Su consumo modula la microbiota,

estimulando la proliferación de los géneros *Bifidobacterium* y *Lactobacillus*, para lograr y/o potenciar sus efectos saludables (Yu, *et al.*, 2016).

Kojima y cols. (2016) identificaron en un estudio los papeles preventivos y terapéuticos de los probióticos en las enfermedades orales tales como caries dental, enfermedad periodontal y candidiasis. Obtuvieron una lista de prebióticos, candidatos adecuados para desarrollar simbióticos orales en un futuro próximo, aunque es difícil encontrar prebióticos con propiedades similares porque hay muy poco tiempo para la digestión de alimentos que ayuden en la cavidad oral.

Ha habido un creciente interés en el uso de estos agentes para la prevención de infecciones del sitio quirúrgico, así como otros que ocurren con frecuencia en infecciones hospitalarias, incluyendo infecciones del tracto respiratorio (ITR) e infecciones del tracto urinario (ITU) (Lytvyn, *et al.*, 2016).

Lytvyn y cols. (2016) sugieren que los simbióticos son capaces de reducir el riesgo de infecciones de cirugía abdominal y generan un beneficio potencial en el tratamiento de infecciones urinarias, sin aumento de riesgo y sin aparición de eventos adversos. Sin embargo los estudios requieren aplicarse en mayores poblaciones.

Está bien establecido que los productos producidos cuando la bacteria comensal benéfica fermenta los prebióticos, también juegan un papel en la mejora de la salud del hospedero. Al respecto, los prebióticos son utilizados como fuentes de energía por la bacteria intestinal y pueden referirse como sacáridos funcionales, no digeribles. (Lytvyn, *et al.*, 2016).

Se han investigado diferentes aspectos de la aplicación de prebióticos como inulina, oligofruktosa, xilooligosacárido, fructooligosacárido, mananoligosacárido, galactooligosacárido y β -glucano en cultivos de peces y mariscos. Los resultados revelan que los prebióticos son prometedores y tienen efectos benéficos sobre el crecimiento, microbiota intestinal, resistencia a las enfermedades e inmunidad (Lytvyn, *et al.*, 2016).

Existe clara evidencia de que no todas las combinaciones de simbióticos pueden resultar en un incremento de la supervivencia y crecimiento de los probióticos. Por ejemplo, algunos prebióticos pueden proteger contra la toxicidad de los ácidos biliares aunque este efecto es limitado y depende de la naturaleza de los ácidos biliares (Adebola, *et al.*, 2014).

16. PRODUCTOS PROBIOTICOS EN EL MERCADO

16.1 Productos para regímenes especiales

16.1.1 Intolerantes a la lactosa, vegetarianos y veganos

Considerando que no todas las personas consumen alimentos de origen animal como los veganos quienes están convencidas de llevar una dieta en la que no incluyen alimentos de origen animal ni sus derivados, como leche, yogur, quesos, mantequilla, nata, huevos, gelatinas, caldo de carne o pescado, etc. Y los vegetarianos que llevan un tipo de alimentación basada principalmente en vegetales, frutas, cereales y semillas dejando de lado cualquier tipo de carne; pero si incluyen en su dieta productos derivados de animales; o aquellas personas que no toleran la lactosa, se han elaborado productos específicos para este sector de la población.

Los productos probióticos que se ofrecen en el mercado a personas intolerantes a la lactosa, vegetarianos, veganos, diabéticos y celíacos se venden principalmente por el sistema de ventas network marketing. Entre los cuales se encuentran a aquellos a base de vegetales.

A continuación mencionaré los productos probióticos que se ofrecen a veganos, vegetarianos e intolerantes a la lactosa.

- Yogurt de leche de coco
- Escabeche/ verduras fermentadas. Salmuera tradicional o cualquier vegetal que haya sido conservado en vinagre o fermentado con cultivos bacterianos. Se encuentran el Sauerkraut, que es un fermentado con las bacterias lácticas *Leuconostoc*, *Lactobacillus*, y *Pediococcus*; y el Kimchi de origen coreano. Los productos tienen altos niveles de sodio.
- Fermentado del té negro o Kombucha, también contiene azúcar, levaduras y probióticos.
- Productos fermentados de soja entre los que se encuentra el Miso y el Tempeh, el Tempeh es un excelente sustituto del Tofu, además de ser una fuente viable de vitamina B12.
- Suplementos probióticos. Una dieta vegana mal planeada puede ser nutricionalmente deficiente, por lo que se recomiendan equilibrarlo con suplementos probióticos como son Latero-Flora™ el cual contiene de 25 a 50 mil millones de organismos de 18 cepas diferentes, se produce utilizando procesos aptos para vegetarianos y veganos (Group, 2016).

16.1.2 Celiacos

En el año 2007 el Instituto de Agroquímica y Tecnología de los Alimentos del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC) aisló la cepa *Bifidobacterium longum ES1*. Esta cepa tenía la particularidad de resistir el paso por el tracto digestivo, algo muy importante para que un probiótico pueda cumplir su función en el intestino. Además, descubrieron que este probiótico era capaz de procesar de una forma diferente las gliadinas del gluten, generando un efecto beneficioso para los celíacos.

En el año 2010 se descubrió que la cepa *Bifidobacterium longum ES1* era capaz de impedir el crecimiento de las bacterias negativas del intestino de los celíacos, provocando que se recuperara el equilibrio de la flora intestinal.

En EEUU, han salido a la luz que algunos probióticos etiquetados como libres de gluten lo contenían entre sus componentes. Incluso algunos de ellos, contenían más de 20ppm de gluten, una cantidad que puede provocar daños en los celíacos. Por eso, es importante que antes de consumir cualquier probiótico se aseguren bien de lo que contiene (Allergychef, 2015).

16.1.3 Diabéticos

En investigaciones recientes, los probióticos han demostrado ser importantes para los diabéticos tipo 1 y 2. La esperanza es que usando probióticos para alterar el tipo de bacterias en el intestino se podría prevenir la diabetes tipo 1 y que los probióticos podrían ser algún día parte de una estrategia de tratamiento para la diabetes tipo 2.

Los probióticos tienen aplicaciones importantes para la diabetes tipo 1 y tipo 2. Los investigadores de la University of Florida informaron en Mayo de 2011 en "Future Medicine" que los probióticos pueden prevenir o dilatar la aparición de diabetes tipo 1. La premisa repite lo que los científicos saben desde hace algún tiempo. El intestino es el órgano inmunológico más grande y tomar probióticos es una forma de evitar las enfermedades. La diabetes tipo 1 es una enfermedad autoinmune. La University of Florida está promocionando aplicaciones para licenciar un nuevo enfoque sobre cómo combatir la enfermedad usando *Lactobacillus* aislados como aditivo alimentario. La universidad afirma que este enfoque modifica la flora intestinal, disminuye el estrés oxidativo y la inflamación y reduce la filtración intestinal (Ogunjimi, 2017).

16.2 Productos farmacéuticos

Actualmente existen en el mercado diferentes productos farmacéuticos con probióticos de distintos fabricantes que a continuación menciono.

Tabla 20. Productos farmacéuticos con probióticos comerciales.

Fabricante/ Distribuidor	Nombre comercial	Presentación	Cepas Probióticas	Precio al público (\$ MXN)
MOVIDEM/ Farmacias de similares	LACTIV	Seis sobres en polvo para preparar bebida, con 4 mg de vitamina C, e inulina	<i>Lactobacillus casei</i> 1x 10 ⁹ UFC, <i>Lactobacillus acidophilus</i> 1x 10 ⁹ UFC, <i>L. rhamnosus</i> 4.4 x 10 ⁸ UFC, <i>L. plantarum</i> 1.8 x 10 ⁸ UFC, <i>Bifidobacterium infantis</i> 2.8 x10 ⁷ UFC, <i>Streptococcus thermophilus</i> 6.7 x10 ⁵ UFC	86.00
Farmacias de similares	Simi- Probiótico	10 sobres de 5g c/u de polvo para preparar bebida. Proteína de soya Adicionada con vitaminas y minerales	<i>Saccharomyces boulardii</i> , <i>L.</i> <i>acidophilus</i> , <i>L. casei</i> , <i>L. rhamnosus</i> , <i>L. plantarum</i> , <i>B. infantis</i> , <i>Streptococcus</i> <i>thermophilus</i>	82.00
Farmacias de similares	Simi- probiótico sabor uva	Tabletas masticables	<i>L. rhamnosus</i> 3.33x10 ⁸ UFC, <i>L. acidophilus</i> 3.33x10 ⁸ UFC, <i>Bifidobacterium longum</i> 3.33x10 ⁸ UFC	47.00
Farmacias del Ahorro	Probviortal pre/probióticos	60 cápsulas vegetarianas. Tecnología de doble encapsulamiento	<i>Lactobacillus acidophilus</i> 1x 10 ⁹ UFC + HPMC (hidroxipropilmetilcelulosa)	348.50
Farmacias del Ahorro	PROBUCAL D probióticos sin azúcar	30 pastillas sin azúcar con probióticos Sabor menta	<i>L. reuteri</i> ProDentis™	272.00
España	Lactoflora	Complemento alimenticio para la salud bucal	<i>L. plantarum</i> CECT7481, <i>L. brevis</i> CECT7480	10.50€

Fuente: Elaborado por el autor a partir de Farmacias de Similares; Farmacias San Pablo; Promofarma.com, 2017.

16.3 Nutraceúticos y suplementos.

Tambi3n se comercializan los probi3ticos como productos nutraceúticos o suplementos; siendo que un suplemento diet3tico es un nutriente que se puede agregar a la dieta para aumentar la ingesta de ese nutriente (National Institutes of Health, 2017), mientras que un nutraceútico es cualquier producto que pueda tener la consideraci3n de alimento, parte de un alimento, capaz de proporcionar beneficios saludables, incluidos la prevenci3n y el tratamiento de enfermedades (Alvídrez-Morales, 2002).

De esta manera se considera que un alimento nutraceútico es "aquél suplemento diet3tico que proporciona una forma concentrada de un agente presumiblemente bioactivo de un alimento, presentado en una matriz no alimenticia y utilizado para incrementar la salud en dosis que exceden aquellas que pudieran ser obtenidas del alimento normal" (Alvídrez-Morales, 2002).

A nivel mundial, M3xico ocupa el cuarto lugar en venta de suplementos alimenticios, despu3s de Estados Unidos, Canad3 y Jap3n (Zuñiga, 2015).

Por lo que es importante conocer como se encuentran posicionados los suplementos probi3ticos en el mercado. En la tabla 21 se establece un ranking de los suplementos que se ofrecen al consumidor en territorio estadounidense, y en la tabla 22 se describe las cepas probi3ticas que contienen estos suplementos.

Lo importante de esta tabla es que se mencionan la cantidad de pruebas anal3ticas a las que se han sometido este tipo de productos antes de su venta, aumentando su confiabilidad.

Tabla 21. Ranking de suplementos probióticos del mercado estadounidense.

Producto probiótico	Bacteria por porción (billón UFC)	Precio por porción (\$)	Tamaño de la porción (cápsula)	Pruebas analíticas	Pruebas de pureza	Score %
Culturelle Digestive Health Probiotic	10.0	0.40	1	7	Pasa	98.1
Schiff Digestive Advantage Daily Probiotic	3.2	0.36	1	7	Pasa	97.1
Trunature Digestive Probiotic	18.0	0.21	1	8	Pasa	95.2
Ortho Molecular Products Ortho Biotic	22.1	2.12	1	9	Pasa	95.0
Garden Of Life Primal Defense Ultra Probiotic Formula	5.2	0.31	1	10	Pasa	94.7
Florastor	8.4	1.09	2	7	Pasa	92.9
Dr. Formulas Nexabiotic Advanced Multi-Probiotic	31.4	0.84	2	12	Pasa	92.4
Align Probiotic Supplement	0.130	0.72	1	7	Pasa	90.3
Healthy Origins Probiotic	33.6	0.59	1 cap. Vegetariana	8	Pasa	80.9

Rephresh Pro-B Probiotic Feminine Supplement	1.7	0.61	1	7	Pasa	80.1
Renew Life Ultimate Flora Critical Care	74.4	1.77	1	8	Pasa	78.6
Life & Food Ultra Probiotic-50	82.0	0.90	1	8	Pasa	78.5
Pinnacle Nutrition Advanced Formula Complete Probiotic	23.5	0.57	2	8	Pasa	78.2
MegaFood MegaFlora	22.2	0.50	1	9	Pasa	77.2
NOW Foods Probiotic-10	13.1	0.22	1	9	Pasa	76.7
Hyperbiotics PRO-15 Advanced Strength	46.2	0.89	1 Tableta	9	Pasa	75.5
Nutrition Now PB8	13.8	0.18	2	8	Pasa	75.9
Dr. Mercola Complete Probiotics	45.2	1.13	2	9	Pasa	75.1
Origin Essentials Best Probiotic	2.4	0.30	1	8	Pasa	74.9
Sedona Labs IFlora Multi-Probiotic	21.1	0.69	2	9	Pasa	74.8

Earth's Pearl Probiotics	3.3	0.31	1 Perla	8	Pasa	74.6
Steele Spirit Ultra-biotics	12.8	0.76	2 Cap. vegetaria nas	9	Pasa	74.5
Number One Nutrition Premium Dietary Supplement Advanced Probiotic	12.2	0.67	2 cap. vegetaria nas.	9	Pasa	74.0
Dr. Tobias Deep Immune Optimum Probiotics	5.7	0.70	2 Cap. vegetaria na	9	Pasa	73.6
Health Labs Rx Nutra Advanced Probiotic Extra Strength	3.6	0.73	2 Cap. vegetaria na	8	Pasa	72.6
Accuflora Advanced CD Probiotic	144.0	0.28	2	9	Pasa	72.1
Equate Probiotic	1.0	0.61	1	8	Pasa	71.2
Vitamin Bounty Pro-25	1.0	0.83	1 Cap. vegetaria na	8	Pasa	70.9
Advocare Probiotic Restore Ultra	2.5	1.22	1	8	Pasa	70.8
Islands Miracle Ultra-30 Probiotics	4.2	0.92	2 Tableta	8	Pasa	70.5

Nutrition Essentials Probiotic	610.0	0.32	1 Tableta	7	Pasa	68.6
Naturo Sciences Probiotics 15	24.8	0.40	1	8	No pasa	65.5
Natural Riches Probiotics For Women	0.420	0.32	1 Tableta	7	Pasa	64.6
Natrogix Probiotic-40	17.3	0.21	2	8	No pasa	64.0
ZenWise Labs Probiotic	0.100	0.35	1 Tableta	8	Pasa	58.7
Nature's Bounty Ultra Strength Advanced Probiotic 10	0.660	0.35	2	8	No pasa	56.4
Enzymatic Therapy Acidophilus Pearls	0.339	0.22	1 Softgel	8	No pasa	49.4

Fuente: Elaborado por el autor a partir de Labdoor, Inc., 2017.

Tabla 22. Cepas probióticas presentes en suplementos del mercado norteamericano.

Producto probiótico	Presentación	Cepa
Culturelle Digestive Health Probiotic	80 capsulas Libre de colores sintéticos, conservadores, lácteos, lactosa, leche, levaduras, trigo, gluten y soya.	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG-ATCC 53103. Adicionado con 200mg de Inulina (prebiótico)
Schiff Digestive Advantage Daily Probiotic	50 cápsulas No indica si esta libre de gluten u otros.	BC ³⁰ <i>Bacillus coagulans</i> GBI-30, 6086
Trunature Digestive Probiotic	100 cápsulas Libre de gluten, soya y lácteos.	<i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Bifidobacterium lactis</i> , <i>L. rhamnosus</i> GG
Ortho Molecular Products Ortho Biotic	30 cápsulas Libre de alérgenos derivados del Gluten, maíz, colores y saborizantes artificiales	<i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Lactobacillus paracasei</i> , <i>Bifidobacterium lactis</i> , <i>Bifidobacterium bifidum</i> , <i>Lactobacillus plantarum</i> , <i>Lactobacillus rhamnosus</i> , <i>Saccharomyces boulardii</i>
Garden Of Life Primal Defense Ultra Probiotic Formula	90 y 180 cápsulas vegetarianas. Vegetarianos. No contiene colores artificiales o conservadores. Libre de gluten.	<i>Saccharomyces boulardii</i> , Organic Barley Grass, Organic Oat Grass, <i>Lactobacillus plantarum</i> , <i>Bacillus subtilis</i> , <i>Bifidobacterium lactis</i> , <i>Bifidobacterium bifidum</i> , <i>Lactobacillus rhamnosus</i> , <i>Bifidobacterium breve</i> , <i>Lactobacillus casei</i> , <i>Lactobacillus salivarius</i> , <i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Lactobacillus brevis</i> , <i>Bifidobacterium longum</i> , <i>Lactobacillus paracasei</i> .
Florastor	50 cápsulas	<i>Saccharomyces boulardii</i> CNCM I-745
Dr. Formulas Nexabiotic Advanced Multi-Probiotic	60 Cápsulas vegetarianas. Elaborado y empacado en un lugar donde se procesó leche, soya, trigo, huevo, nuez, pescado y moluscos crustáceos	<i>Saccharomyces boulardii</i> , <i>Streptococcus thermophilus</i> , <i>Lactobacillus delbrueckii</i> LE, <i>L. rhamnosus</i> LB3, <i>L. plantarum</i> LM, <i>L. acidophilus</i> , <i>Enterococcus faecium</i> <i>L. casei</i> , <i>L. helveticus</i> , <i>L. plantarum</i> , <i>L. rhamnosus</i> , <i>L. salivarius</i> ,

		<i>Lactococcus lactis</i> , <i>L. paracasei</i> , <i>L. brevis</i> , <i>L. gasseri</i> , <i>Bifidobacterium</i> <i>bifidum</i> , <i>B. breve</i> , <i>Bacillus</i> <i>coagulans</i> , <i>B. lactis</i> , <i>B. infantis</i> , <i>B. longum</i> , <i>B. subtilis</i> .
Align Probiotic Supplement	28 cápsulas Contiene Leche.	<i>B. infantis</i> 35624
Healthy Origins Probiotic	60 Vcaps. (cápsulas vegetales: HPMC, agua) No contiene: trigo, gluten, soya, pescado, nuez, huevo o leche, conservadores, colores y sabores artificiales.	<i>L. acidophilus</i> (La-14), <i>B. lactis</i> (BI-04), <i>B. longum</i> (BI-05), <i>L. rhamnosus</i> (Lr-32), <i>B. breve</i> (Bb-03), <i>L. casei</i> (Lc-11), <i>L. salivarius</i> (Ls-33), <i>L. plantarum</i> (Lp-115).
Rephresh Pro-B suplemento femenino	30 cápsulas Levaduras y bacterias	<i>L. reuteri</i> RC-14, <i>L. rhamnosus</i> GR-1
Renew Life Ultimate Flora Critical Care	30, 60 y 90 capsulas vegetales (fibra vegetal y agua) y celulosa. Almacenar a temperaturas menores a 25°C.	<i>Bifidobacterium lactis</i> , <i>B. breve</i> , <i>B. longum</i> , <i>L. acidophilus</i> , <i>L. casei</i> , <i>L. plantarum</i> , <i>L. paracasei</i> , <i>L. salivarius</i> , <i>L. rhamnosus</i> , <i>L. bulgaricus</i> .
Life & Food Ultra Probiotic-50	30 capsulas vegetales con fructooligosacáridos (FOS) como prebiótico. Elaborado en un centro registrado por la FDA.	<i>L. acidophilus</i> La-14, <i>L. casei</i> Lc-11, <i>L. paracasei</i> Lpc-37, <i>L. plantarum</i> Lp-115, <i>L. rhamnosus</i> Lr-32, <i>Lactococcus lactis</i> LI-23, <i>Bifidobacterium bifidum</i> Bb-06, <i>Bifidobacterium breve</i> Bb-03, <i>Bifidobacterium lactis</i> BI-04, <i>B. longum</i> BI-05.
Pinnacle Nutrition Advanced Formula Complete Probiotic	60 cápsulas	<i>Lactobacillus acidophilus</i> (La-14), <i>Bifidobacterium lactis</i> (BI-04), <i>Lactobacillus plantarum</i> (Lp-115), <i>Lactobacillus paracasei</i> (Lpc-37)
MegaFood MegaFlora	90 cápsulas	<i>B. lactis</i> , <i>L. acidophilus</i> , <i>L. casei</i> , <i>L. plantarum</i> , <i>L. rhamnosus</i> , <i>L. salivarius</i> , <i>L. brevis</i> , <i>L. bulgaricus</i> , <i>L. gasseri</i> , <i>Lactococcus lactis</i> , <i>Bifidobacterium longum</i> , <i>Bifidobacterium bifidum</i> , <i>Bifidobacterium infantis</i> ,

		<i>Streptococcus thermophilus.</i>
NOW Foods Probiotic-10	100 capsulas vegetales. Vegetarianos/Veganos. Libre de gluten, lácteos y soya. Con fructooligosacáridos (FOS).	<i>L. acidophilus (La-14), B. lactis (BI-04), L. plantarum (Lp115), Lactobacillus casei (Lc-11), L. rhamnosus (Lr-32), L. paracasei (Lpc-37), B. breve (Bb-03), Streptococcus thermophilus (St-21), L. salivarius (Ls-33), Bifidobacterium longum (BI-05)</i>
Hyperbiotics PRO-15 Advanced Strength	Con kiwi 10 veces más efectiva que las cápsulas. 30 Tabletas vegetarianas de tiempo de liberación, libre de lactosa y de gluten, de soya. Hierro, trigo, conservadores, colores y sabores artificiales. Puede contener trazas de caseína de leche.	<i>L. plantarum, L. fermentum, L. acidophilus, B. infants, L. casei, B. longum, L. rhamnosus, B. lactis, L. reuteri, L. salivarius, L. paracasei, L. gasseri, B. bifidum, B. breve, S. thermophilus</i>
Nutrition Now PB8	120 capsulas con inulina (prebiótico). Gelatina y agua. Libre de soya, leche y gluten.	<i>L. acidophilus, B. lactis, L. plantarum, L. salivarius, B. bifidum, B. longum, L. rhamnosus, L. casei.</i>
Dr. Mercola Complete Probiotics	60 cápsulas resistentes a la acidez y sales biliares. Tomar 2 porciones. Con fructooligosacáridos (FOS). Estable por 2 años en condiciones de almacenamiento frío y seco.	<i>L. acidophilus DDS-1, Bifidobacterium lactis, L. plantarum, L. casei, L. rhamnosus, L. brevis, B. longum, L. salivarius, Streptococcus thermophilus, Bifidobacterium bifidum.</i>
Origin Essentials Best Probiotic	60 tabletas. Con fructooligosacáridos (FOS)	Bacillus coagulans
Sedona Labs IFlora Multi-Probiotic	60 cápsulas vegetarianas. Con fructooligosacáridos	<i>B. bifidum, B. breve, B. lactis (infantis), B.lactis HN019, B. longum, L. acidophilus, L. brevis ,L. bulgaricus, L. casei, L. gasseri, L. paracasei, L. plantarum, L. rhamnosus, L. salivarius, Lactococcus lactis, Streptococcus thermophilus.</i>
Earth's Pearl Probiotics	60 perlas. Libre de gluten, lactosa, trigo, soya, huevo, pescado, nuez ingredientes	<i>Lactobacillus acidophilus (PS), L. plantarum (PS), L. reuteri (PS), Bifidobacterium infantis</i>

	químicos y artificiales. Contiene trazas de proteína de leche. Cúrcuma (color). Contiene 25 mg de (FOS)	(PS), <i>B. lactis</i> (PS). *PS poder de cepa
Steele Spirit Ultra-biotics	60 cápsulas de liberación retardada, respaldado por estudios clínicos y científicos. Efectivo en unas cuantas horas. Más efectivo que un solo probiótico. Contiene Myoviridae-LH01, Siphoviridae-LL5, Myoviridae- T4D, Myoviridae-LL12. Elaborado donde se procesó leche, soya, trigo, huevo, nuez, pescado y crustáceos marinos.	<i>Bacillus subtilis</i> DE111™, <i>Bacillus coagulans</i> . <i>Bacteria Probiótica Lactobacillus acidophilus</i> y <i>Bifidobacterium lactis</i> 400 millones de UFC.
Number One Nutrition Premium Dietary Supplement Advanced Probiotic	60 cápsulas vegetarianas. Elaborado en procesadores de leche, soya, trigo, huevo, nuez, pescado y crustáceos marinos. Celulosa vegetal.	<i>Bacillus subtilis</i> , <i>Lactobacillus rhamnosus</i> , <i>L. casei</i> , <i>Bifidobacterium longum</i> , <i>L. acidophilus</i> , <i>L. plantarum</i> , <i>B. breve</i> .
Dr. Tobias Deep Immune Optimum Probiotics	60 cápsulas de liberación retardada. Celulosa vegetal. Myoviridae-LH01, Siphoviridae-LL5, Myoviridae- T4D, Myoviridae-LL12. Elaborado en procesadores de leche, soya, trigo, huevo, nuez, pescado y crustáceos marinos.	<i>Bacillus subtilis</i> DE111™, <i>Bacillus coagulans</i> . <i>Bacteria Probiótica Lactobacillus acidophilus</i> y <i>Bifidobacterium lactis</i>
Health Labs Rx Nutra Advanced Probiotic Extra Strength	60 cápsulas con celulosa vegetal. Elaborado en lugares donde se procesó leche, soya, trigo, huevo, nuez, pescado y crustáceos marinos.	<i>B. subtilis</i> , <i>L. rhamnosus</i> , <i>L. casei</i> , <i>B. longum</i> , <i>L. acidophilus</i> , <i>L. plantarum</i> , <i>B. breve</i> .
Accuflora Advanced CD Probiotic	60 comprimidos. Contiene sodio, leche, carbohidratos, cúrcuma. La cantidad de bacteria puede variar después del momento de su elaboración.	<i>L. acidophilus</i> , <i>L. rhamnosus</i> , <i>B. bifidum</i> , <i>L. salivarius</i> , <i>Streptococcus thermophilus</i> .
Equate Probiotic	28 cápsulas, suministrar durante 4 semanas.	<i>B. infantis</i> J-40231B, <i>L. acidophilus</i> , <i>B. bifidum</i> , <i>B. lactis</i> .

Vitamin Bounty Pro-25	30 cápsulas vegetarianas. Libre de gluten. Con verduras fermentadas cebada (<i>Hordeum vulgare</i>), avena (<i>Avena sativa</i>), Trigo (<i>Triticum aestivum</i>) y Alfalfa (<i>Medicago sativa</i>). Contiene trigo, leche y soya.	Cepas probióticas liofilizadas: <i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>B. lactis</i> , <i>L. brevis</i> , <i>L. casei</i> , <i>L. plantarum</i> , <i>L. rhamnosus</i> , <i>L. salivarius</i> , <i>L. paracasei</i> , <i>L. bulgaricus</i> , <i>B. bifidum</i> , <i>B. breve</i> , <i>B. longum</i> , y <i>Saccharomyces boulardii</i> .
Advocare Probiotic Restore Ultra	45 cápsulas. Contiene 21 mg de FOS, y ácido ascórbico como conservador.	<i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>L. rhamnosus</i> , <i>L. delb. ssp. Bulgaricus</i> , <i>Lactococcus lactis ssp. Lactis</i> , <i>B. bifidum</i> , <i>B. longum</i> , <i>Streptococcus thermophilus</i> .
Islands Miracle Ultra-30 Probiotics	60 tabletas de liberación retardada. Contiene FOS.	<i>L. Acidophilus</i> , <i>B. bifidum</i> , <i>B. breve</i> , <i>B. infantis</i> , <i>B. lactis</i> , <i>B. longum</i> , <i>L. casei subsp. casei</i> , <i>L. fermentum</i> , <i>L. gasseri</i> , <i>L. plantarum</i> , <i>L. reuteri</i> , <i>L. rhamnosus</i> , <i>L. salivarius</i> , <i>S. thermophilus</i> , <i>B. coagulans</i> , <i>L. paracasei</i> , <i>L. bulgaricus</i> , <i>L. helveticus</i> .
Nutrition Essentials Probiotic	60 tabletas. Contiene 500 mg de FOS (Nutri-Fructo B-88™)	Uni-Bact CF-15™ (<i>Bacillus coagulans</i>)
Naturo Sciences Probiotics 15	60 capsulas vegetarianas crioselladas en nitrógeno para mantener las cepas probióticas vivas y potentes. Contiene 225 mg de Inulina achicoria (fibra prebiótica). Almacenar entre 15 y 30°C, no exponerlo al calor, humedad y luz.	<i>L. acidophilus</i> (La-14), <i>B. lactis</i> (BI-04), <i>L. plantarum</i> (Lp-115), <i>L. gasseri</i> (Lg-36), <i>B. longum</i> (BI-05), <i>B. bifidum</i> (Bb-06)
Natural Riches Probiotics For Women	60 tabletas. Contiene FOS.	<i>Bacillus coagulans</i>
Natrogix Probiotic-40	180 cápsulas vegetarianas. Con tecnología Bi-pass. Participa en el proceso de detoxificación. Apoya la motilidad intestinal.	<i>L. acidophilus</i> (La-14), <i>B. lactis</i> (BI-04), <i>L. plantarum</i> (Lp-115), <i>L. paracasei</i> (Lpc-37)
ZenWise Labs Probiotic	60 tabletas. Contiene ácido esteárico, triacetina, croscarmelosa de sodio.	<i>L. acidophilus</i> , <i>L. plantarum</i> , <i>L. casei</i> , <i>L. salivarius</i> , <i>L. rhamnosus</i> , <i>L. helveticus</i> , <i>B. bifidum</i> , <i>B. lactis</i> , <i>B. breve</i> y <i>B. longum</i> .

Nature's Bounty Ultra Strength Advanced Probiotic 10	60 cápsulas vegetarianas. Contiene soya. Contiene 200 mg de inulina. Libre de gluten, leche, lactosa, almidón, azúcar. Sin conservadores, sin color y sabor artificiales.libre de sodio.	<i>L. plantarum 299v (Lp299v), L. bulgaricus Lb-87, L. paracasei DSM 13434, L. plantarum DSM 15312, L. salivarius Ls-33, L. brevis Lbr-35, L. acidophilus La-14, B. lactis BI-04, L. paracasei Lpc-37, L. casei Lc-11.</i>
Enzymatic Therapy Acidophilus Pearls	90 cápsulas con triple capa. contiene aceite vegetal (de palma y coco), gelatina de pescado (Tilapia), glicerina vegetal, lecitina de soya, pectina. Libre de gluten, azúcar, sal, levadura, trigo, colores y sabores artificiales y conservadores.	<i>Lactobacillus acidophilus y Bifidobacterium longum.</i>

Fuente: Elaborado por el autor a partir de Labdoor, Inc., 2017.

Con la información detallada en las tablas anteriores el consumidor se podrá dar una idea de que tipo de suplemento pudiera tomar de acuerdo al bienestar deseado. Por otra parte el ranking nos da una idea de lo que los consumidores están comprando y su satisfacción con este tipo de productos. Finalmente es importante que conozca si algún producto contiene algún ingrediente que le pueda ocasionar efectos secundarios como es el caso del gluten el cual puede presentarse en algunos productos pero al mismo tiempo puede ser perjudicial para los que son sensibles al mismo.

16.4 Fórmulas Lácteas Infantiles

La leche materna constituye indudablemente el alimento de elección en el lactante durante los primeros seis meses de vida. Ya que además de suministrar el mejor aporte metabólico, disminuye la sensibilización alérgica y aumenta la inmunidad, protegiendo al lactante de infecciones. Así mismo disminuye el riesgo de muerte súbita y confiere cierta protección frente a enfermedades crónicas (Martín-Aragón, 2009).

En el periodo que comprende del 2012 al 2015 se logró incrementar en 30% la lactancia materna en el país, sin embargo esta situación aún no causa impacto en la industria de sucedáneos de leche materna. Como un esfuerzo para lograr que las mamás no cambien la leche materna por fórmulas infantiles en el periodo de 0 a 6 meses en agosto de 2016 los fabricantes de fórmulas infantiles en México firmaron un acuerdo de autorregulación con autoridades de la Secretaría de Salud (SS), denominado Código de Ética, Transparencia y Buenas Prácticas de Comercialización y Publicidad de los Sucédáneos de la Leche Materna o Humana para Lactantes, donde se involucra la participación de autoridades de las empresas integrantes de la Comisión de Fabricantes de Fórmulas Infantiles (CFFI), perteneciente a la Cámara Nacional de Industriales de la Leche (Canilec), creando el Consejo de Ética y Transformación de la Industria Farmacéutica (Cetifarma), un órgano independiente que tendrá a cargo lo siguiente: realizar auditorías anuales visitando farmacias y puntos de venta confirmando la no publicidad de fórmulas infantiles de 0 a 12 meses dirigida a mamás, frecuentar consultorios verificando que no proporcionen muestras médicas de regalo y verificar la publicidad que se está pautando en la televisión; constatando de esta manera el cumplimiento de prácticas éticas en la comercialización de sucedáneos de la leche materna (Rodríguez, 2016).

Sin embargo, existen circunstancias especiales que hacen necesario buscar otras alternativas de alimentación para complementar o suplir la lactancia materna, y en ellas deben utilizarse las fórmulas adaptadas, cuya composición está regulada por diversos organismos internacionales (Martín-Aragón, 2009).

La transición a una fórmula infantil a partir de los 6 meses es muy común en los Estados Unidos ya sea como complemento o sustitución de la leche materna. Es por ello que los fabricantes han aprovechado esta demanda creciente de las fórmulas infantiles para imitar más de cerca la leche humana mediante la creación de una variedad de formulaciones. El pilar del mercado de las fórmulas lácteas es la leche de vaca enriquecida con hierro, que puede tener una clara variación en fuentes de hidratos de carbono, proteínas y grasas, dependiendo del fabricante. Las formulaciones están disponibles para ajustarse a las necesidades específicas del lactante, incluyendo el agregado de arroz para el reflujo, con proteína parcial o extensamente hidrolizada para la sensibilidad a los alérgenos, o a base de soya para una dieta vegana (Smith, 2011)

Generalmente estas fórmulas son bien aceptadas, pero un 2,5 a 5% de lactantes sufre, en el primer año de vida, una alergia a la proteína de la leche de vaca. En aquellos lactantes en que se presenten intolerancias o alergias dietéticas,

problemas gastrointestinales que suponen alteraciones en la absorción o de otra índole, o bien errores congénitos del metabolismo, se debe recurrir a la administración de fórmulas especiales, destinadas a satisfacer las necesidades nutricionales de dichos lactantes durante los primeros meses de vida. Las fórmulas especiales deben reservarse para su uso en lactantes que presentan algún trastorno que impide la utilización de una fórmula convencional (Martín-Aragón, 2009).

Las fórmulas especiales deben estar diseñadas de acuerdo a las recomendaciones y normativas del Comité de Nutrición de la Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (ESPGHAN) y el de la Academia Americana de Pediatría (American Academy of Pediatrics, AAP por sus siglas en inglés). En estas fórmulas se modifican la composición de los hidratos de carbono o de las proteínas.

En el mercado se encuentran diferentes tipos de fórmulas especiales por ejemplo:

- Fórmulas sin lactosa.
- Fórmulas de proteína de soja.
- Fórmulas de hidrolizados proteicos: hipoalérgicas e hipoantigénicas.
- Fórmulas elementales o monoméricas.
- Fórmulas antiestreñimiento.
- Fórmulas anticólico.
- Fórmulas antirreflujo o antirregurgitación.
- Fórmulas nutricionales día/noche.
- Fórmulas para el lactante prematuro.
- Fórmulas para el tratamiento dietético de errores congénitos del metabolismo (Martín-Aragón, 2009).

La farmacia dispone de una amplia variedad de fórmulas especiales con las que es posible abordar con éxito distintos trastornos digestivos, alérgicos o de otro tipo que afectan al lactante. La colaboración del pediatra y el farmacéutico es, en este terreno, muy valiosa (Martín-Aragón, 2009).

De acuerdo con datos de Euromonitor, el mercado de lácteos en México alcanzó un valor de 48,132.8 millones de pesos al 2015, de los cuales alrededor de 20,000 millones de pesos corresponden a la industria de fórmulas lácteas (Rodríguez, 2016).

En México, existen 18 fabricantes y 40 marcas que ofrecen fórmulas infantiles para el consumo nacional. Pero Nestlé, Pfizer y Mead Johnson son las empresas que dominan el mercado con 85% de concentración de ventas totales. (González, 2014).

En lo que respecta a fórmulas infantiles, Nestlé es una de las principales empresas promotoras de fórmulas infantiles y alimentos para bebés y niños pequeños, de esta manera compite en el mercado con su nueva fórmula Nido® Kinder® Protectus® Avanzado, el cual menciona tener probióticos científicamente probados en niños mexicanos de 1 a 3 años que le brindan un triple efecto de protección:

- Fortalece sus sistema inmunológico
- Fortalece sus defensas respiratorias
- Refuerza su flora intestinal

Con el probiótico *Lactobacillus*, en combinación con los prebióticos Prebio 1®, y las vitaminas A, C, D, E y K; así como con los minerales fósforo, magnesio, selenio, potasio, hierro y zinc, pretende que el niño sea menos propenso a padecer enfermedades infecciosas, respiratorias y diarreicas. (Nido, 2017)

En la siguiente tabla menciono algunas de las fórmulas lácteas infantiles que contienen probióticos de los principales fabricantes que compiten en el mercado mexicano.

Tabla 23. Algunas de las fórmulas infantiles en México.

Fabricante	Marca del Producto	Descripción
BAYER	Novamil Symbiotic Premium Etapa 2	Fórmula de continuación adicionada con Hierro para lactantes de 6 a 12 meses, con GOS, DHA, ARA y nucleótidos.
Nestlé	Good Care Optipro Supreme	Fórmula láctea de crecimiento en polvo con vitaminas, DHA, adicionada con Probióticos Good Defense Bifidus BL [®]
Nestlé	NAN sin lactosa	Fórmula infantil exenta de lactosa y sacarosa, con LC-PUFAs (DHA y ARA, nucleótidos y Probiótico Lcomfortis [®] (<i>L. reuteri</i>).
Abbott	SimilacGain	Fórmula de continuación que contiene el probiótico <i>Bifidobacterium lactis</i>
Nestlé	Nido Kinder de 1 a 3 años	Contiene el probiótico <i>L. reuteri DSM 17938</i> .
Mead Johnson	Nutramigen Premium con LGG.	Fórmula especializada para el tratamiento de Alergia a la Proteína de la Leche de Vaca (APLV). Con proteína de caseína extensamente hidrolizada y con probiótico LGG.

Fuente: Elaborado por el autor a partir de San Pablo Farmacia, 2017; GoodMom, 2017; Costco Wholesale, 2017; P.R. Vademecum, 2017; Nido, 2017; Enfabebe, 2017.

Por otra parte FrieslandCampina la cual es una de las cooperativas lácteas más grandes del mundo con un ingreso anual de 10.3 mil millones de euros, con 19,487 dueños granjeros en Holanda, Alemania y Bélgica, y con más de 140 años de experiencia, menciona que su producto Friso Gold 3, Leche de Crecimiento es un simbiótico que combina los probióticos *L. casei 431* y probiotico *BB12* con prebióticos GOS y FOS.

Preparación de la fórmula láctea Friso Gold 3.

- Para asegurar la supervivencia de las bacterias vivas, el agua hervida debe dejarse enfriar por debajo de los 40°C (agua tibia) antes de preparar la fórmula láctea.
- Agregar 5 cucharadas de Friso Gold 3 y mezclar con 180ml de agua.
- Utilizarla dentro de un máximo de 1 hora después de su preparación.
- Desechar la leche restante después de haber alimentado al niño.
- Guardar la leche en polvo en un lugar fresco y seco.
- Consumir el producto 4 semanas después de abrirlo.

FrieslandCampina sugiere que *“La introducción innecesaria de la fórmula infantil, parcial o completa, o de otros alimentos y bebidas complementarios pueden tener un impacto negativo en la lactancia materna, el cual puede ser irreversible”*. Y que debe considerar *“las implicaciones sociales y económicas antes de decidir utilizar sustitutos de la leche materna o si tiene dificultades para amamantar”...* el uso innecesario o inapropiado puede ser un riesgo para la salud” (Friso, 2017).

Sin embargo en casos como el de bebés prematuros que nacen con un sistema nervioso central inmaduro y vulnerable, con peso corporal menor a los 2500g, la nutrición es muy importante para un crecimiento adecuado, además de que es importante que aumente su sistema inmune ya que son muy susceptibles a enfermedades. Es por ello que los investigadores utilizan fórmulas infantiles adaptadas para prematuros en forma líquida, y la cual combinan con la leche materna para fortificarla y otorgar la cantidad de nutrientes necesarios al prematuro (Toche, 2017).

Lactobacillus fermentum CECT5716 LC40, ha sido patentada por la biotecnológica española Biosearch Life, y en junio de 2016 la Comisión de Planificación Familiar y Salud Nacional de la República Popular de China registró esta cepa para que pueda ser incluida en leches de fórmula infantil fabricadas en este país. Una de las principales características de esta cepa probiótica es su origen, ya que ha sido aislada a partir de la leche materna. (Europa Press, 2016).

Biosearch Life ha identificado y aislado un componente novedoso de la leche humana que podría estar involucrado en la protección y bienestar de los bebés lactantes, bacterias ácido-lácticas con características probióticas (Biosearch Life, 2016).

El origen excepcional de esta línea de probióticos las hace no sólo candidatos excelentes para su uso en nutrición infantil, sino que por sus excelentes propiedades probióticas y versatilidad tecnológica asegura un alto rendimiento y funcionalidad en numerosas aplicaciones en alimentos funcionales para consumo humano (productos lácteos, fermentados o no, fórmulas infantiles, suplementos, etc.). Todas las cepas han sido avaladas clínicamente para activar el sistema inmunitario y mejorar el bienestar intestinal. En neonatos previene infecciones, modula la respuesta inmunitaria y mejora los síntomas de cólicos (Biosearch Life, 2016).

Tabla 24. Cepas de origen materna patentadas por Biosearch Life.

Marca	Cepa	Origen	Efecto Funcional	Formato	UFC /Dosis	mg/Dosis
LC40	<i>Lactobacillus fermentum</i> CECT5716	Leche materna	Inmunidad/ Defensas	Polvos liofilizados	1x10 ⁷ UFC/g fórmula	0,1 mg/g fórmula
BfM26	<i>Bifidobacterium breve</i> CECT7263	Leche materna	Bienestar intestinal	Polvos liofilizados	1x10 ⁷ UFC/g fórmula	0,1 mg/g fórmula

Fuente: Biosearch Life, 2015.

Tabla 25. Línea de Probioticos Hereditum® orientados a distintas aplicaciones, aisladas originalmente a partir de leche materna.

Marca	Género	Aplicaciones	Efecto Funcional
LC40	<i>L. fermentum</i> CECT5716	Nutrición infantil/Suplementos alimenticios	Prevención de infecciones/ Mastitis
LC9+K8	<i>L. gasseri</i> CECT5714+ <i>L. Coryniformis</i> CECT5711	Lácteos fermentados/ suplementos alimenticios	Inmunidad/ Salud digestiva
HM6	<i>L. salivarius</i> CECT5713	Cuidado dental	Salud oral
K8	<i>L. Coryniformis</i> CECT5711	Lácteos fermentados/ Suplementos alimenticios	Inmunidad
BfM26	<i>Bifidobacterium breve</i> CECT7263	Nutrición infantil	Cólico

Fuente: Biosearch Life, 2016.

Tabla 26. Cepas con aplicaciones farmacéuticas, avaladas científicamente.

	Marca	Cepa	Origen	Efecto Funcional	Presentación	Dosis diaria
Hereditum Immunactiv Niños	Lc40	<i>Lactobacillus fermentum</i> CECT5716	Leche humana	Inmunidad/ Defensas	Sobres/ Cápsulas. Liofilizados	2x10 ⁸ UFC/día < 3 años 4x10 ⁸ UFC/día >3 años
	Lc9+K8	<i>L. gasseri</i> CECT5714, <i>L. coryniformis</i> CECT5711	Leche humana Queso de cabra	Inmunidad	Liofilizados. Cápsulas	2x10 ⁸ UFC/cepa/día (>3años)
Hereditum Immunactiv Adultos	Lc9 +K8	<i>Lactobacillus gasseri</i> CECT5714, <i>L. coryniformis</i> CECT5711	Leche humana Queso de cabra	Inmunidad	Liofilizados. Sobres/ cápsulas	2x10 ⁹ UFC/cepa/día
	K8	<i>L. coryniformis</i> CECT5711	Queso de cabra	Inmunidad	Sobres/ cápsulas. Liofilizados.	3x10 ⁹ UFC/día
Hereditum Digestiplus	Lc9+K8	<i>L.gasseri</i> CECT5714, <i>L. coryniformis</i> CECT5711	Leche humana Queso de cabra	Salud Digestiva	Sobres/ cápsulas	2x10 ⁸ UFC/cepa/día (>3años) 2x10 ⁹ UFC/cepa/día (adultos)
Hereditum Breastcare	Lc40	<i>Lactobacillus fermentum</i> CECT5716	Leche humana	Mastitis	Cápsulas liofilizadas	3x10 ⁹ UFC/día
Hereditum Paradens	HM6	<i>Lactobacillus salivarius</i> CECT5713 inactivado	Leche humana	Salud Oral	Por volumen	1x10 ⁹ UFC/ porción

Fuente: Biosearch Life, 2015.

Tabla 27. Algunos estudios científicos que avalan las cepas originarias de leche materna.

Pruebas Clínicas	Olivares <i>et al.</i> (2007). <i>Nutrition</i> 23, 254–260. Oral intake of <i>Lactobacillus fermentum</i> CECT5716 enhances the effects of influenza vaccination.
Aplicaciones	Respuesta inmunológica, nutrición infantil, infecciones infantiles y mastitis.
Efectos principales	Incremento del 12% de anticuerpos específicos. Reduce 37% de incidencia de una enfermedad similar a la influenza.
Pruebas Clínicas	Arroyo <i>et al.</i> (2010). <i>Clin Infect Dis</i> 50(12): 1551-1558. Treatment of infectious mastitis during lactation: antibiotic versus oral administration of <i>Lactobacilli</i> isolated from breast milk.
Aplicaciones	Mastitis
Efectos principales	Disminuye 97% de <i>S. aureus</i> con 88% de recuperación frente a 29% en el grupo control. 10% con recurrencia frente a 31% en el grupo de control 10% con interrupción de la lactancia materna frente a 9% en el grupo de control.
Pruebas Clínicas	Gil-Campos <i>et al.</i> (2012). <i>Pharmacol Res</i> ; 65 (2): 231-8. <i>Lactobacillus fermentum</i> CECT 5716 is safe and well tolerated in infants of 1 to 6 months of age: A Randomized Controlled Trial.
Aplicaciones	Antiinfecciones: Infecciones y nutrición de los infantes.
Efectos principales	Reducción segura del 71% de la infección gastrointestinal.
Pruebas Clínicas	Maldonado <i>et.al.</i> (2012). <i>J. Pediatr. Gastroenterol Nutr.</i> ; 54 (1): 55-61. The human milk probiotic <i>Lactobacillus fermentum</i> CECT 5716 reduces the incidence of gastrointestinal and upper respiratory tract infections in infants.

Aplicaciones	Antiinfecciones: Infecciones y nutrición de los infantes.
Efectos principales	Reducción segura del 46% de infecciones gastrointestinales 27% de reducción de enfermedades respiratorias.
Pruebas Clínicas	Maldonado-Lobón <i>et al.</i> (2014). Workshop SEPYP 2014, Valencia, Spain. <i>Lactobacillus fermentum</i> CECT5716 reduces the burden of Staphylococcus in milk of women with chest pain during breastfeeding improving symptomatology.
Aplicaciones	Mastitis.
Efectos principales	Reducción del 70% de <i>S. aureus</i> y recuperación del 78%.
Pruebas Clínicas	Maldonado-Lobón <i>et al.</i> (2015). <i>Pharmacol. Res.</i> pii: S1043-6618(15)00014-6. Long-term safety of early consumption of <i>Lactobacillus fermentum</i> CECT5716: a three-year follow-up of a randomized controlled trial.
Aplicaciones	Seguridad: nutrición infantil.
Efectos principales	Seguridad.

Fuente: Biosearch, 2015.

17. PROBIÓTICOS Y EL SECTOR AGROPECUARIO

17.1 Ensilado forrajero

El ensilado es un método de conservación para la mayoría de los forrajes usados en la alimentación del ganado, el cual está basado en la fermentación ácido láctica en estado sólido bajo condiciones anaeróbicas. Por medio de este proceso las BAL nativas presentes en el forraje, o bien adicionadas como cultivo iniciador, convierten los azúcares solubles en ácidos orgánicos entre los que predomina el ácido láctico (Ramírez-Ramírez, *et al.*, 2011).

El desarrollo de las BAL tiene lugar a valores de pH entre 4.5 y 6, deteniéndose su actividad a un pH entre 3.2 y 3.8, aunque con rendimientos de ácido láctico diferentes según sean homofermentativas o heterofermentativas. El ensilado presenta características sensoriales y nutritivas satisfactorias para ser utilizado en alimentación de rumiantes. Los cultivos más importantes para ensilar son el maíz (planta completa), sorgo y varias legumbres (Ramírez-Ramírez, *et al.*, 2011).

17.2 Ensilado de pescado.

El ensilaje de pescado es un proceso de conservación que se puede realizar por adición directa de ácidos inorgánicos, orgánicos o mezclas de ambos al pescado o desechos de pescado (ensilaje químico) o por fermentación (ensilaje biológico), con bacterias lácticas que utilizan una fuente de carbohidratos altamente solubles como la melaza; entre otras, para producir ácido láctico *in situ*; obteniendo un suplemento proteínico de alta calidad para animales llamado “ensilado de pescado” que puede ser almacenado a temperatura ambiente por tiempo prolongado, sin reducir su valor nutritivo y calidad higiénica. Por ambos métodos se obtiene un producto con un alto valor biológico. Si es producido por fermentación con bacterias lácticas ofrece las ventajas siguientes: a) se evita la compra de ácidos, los cuales son de alto costo, además muchos son corrosivos, requiriendo ser neutralizado el producto antes de ser consumido por los animales, b) es fácil el mantenimiento y reproducción del cultivo iniciador de bacterias lácticas utilizado; además es fácil el secado ya que el ensilado de pescado por fermentación presenta mayor contenido de sólidos que el ensilado químico. Es mayor la digestibilidad de las proteínas del ensilado de pescado obtenido por fermentación láctica que por adición de ácidos. Así mismo la fermentación ayuda a estabilizar el aceite evitando así la rancidez del producto; por lo tanto resulta más atractivo para los animales. El ensilado de pescado presenta un contenido de aminoácidos esenciales satisfactorio, alta digestibilidad de la proteína, además es una fuente excelente de lípidos y minerales, por lo que es recomendable como ingrediente alimenticio para diversas especies animales (Ramírez-Ramírez, *et al.*, 2011).

17.3 Piensos avícolas.

La administración de probióticos en la dieta de aves de corral tiene un buen impacto en rendimiento, equilibrio microbiano intestinal, inmunoestimulación, protección contra las toxinas de la microbiota patógena, síntesis de vitaminas, enzimas digestivas y así sucesivamente (Latha, 2015).

Los serotipos de interés en la producción avícola se dividen en dos grupos, en el primero se encuentran las *Salmonellas* inmóviles, como *Salmonella enterica* serovariedad *gallinarum* (SG) y *S. enterica* sero-variedad *pullorum* (SP); en el segundo grupo algunas *Salmonellas* móviles, como *S. enterica* serovariedad *typhimurium* (ST) y *Salmonella enterica* serovariedad *enteritidis* (SE), que producen paratifoideas en humanos. Se ha encontrado que: “*S. enteritidis* se ha convertido en el principal agente patógeno asociado con la producción de huevo y carne de pollo. El consumo de cualquier alimento contaminado con *S. enteritidis* puede dar lugar a enteritis humana severa, la cual en niños, ancianos y personas inmunocomprometidas puede ser mortal”. En cuanto una parvada es positiva a *S. enteritidis*, ésta es difícil de eliminar. Ante la inminente prohibición de los antibióticos empleados como promotores de crecimiento (APC) por parte de la Unión Europea y Estados Unidos de América, aquéllos deben sustituirse por métodos igualmente efectivos que los APC. En los últimos años se ha explorado como alternativa a la utilización de antibióticos, algunos métodos naturales que tienen la finalidad de combatir este tipo de patógenos entéricos. En condiciones de crianza natural, el pollito al momento de su eclosión adquiere su microbiota nativa intestinal (MNI) a partir del medio ambiente, esta última coloniza el tracto digestivo, principalmente el divertículo esofágico y los sacos ciegos. La MNI es una compleja y dinámica población de microorganismos que normalmente habitan el tracto digestivo de las aves domésticas en una estrecha relación de homeocinesis. La alta susceptibilidad de las aves jóvenes a patógenos entéricos, aunada a su falta de MNI competitiva, fueron señaladas hace más de 30 años como causantes de infección de *Salmonella spp.* Nurmi y Rantala mostraron que la colonización por *Salmonella spp.* en los pollitos recién nacidos, podía ser prevenida a través de la administración oral de bacterias procedentes de MNI de aves adultas. La propuesta de Nurmi ha sido ampliamente adoptada en diferentes países para el control de *Salmonellas* en aves y se conoce como concepto Nurmi o exclusión competitiva (EC).

Gran parte del conocimiento fundamentado en estas nuevas metodologías se ha basado en el empleo de bacterias lácticas presentes en la MNI, las cuales sintetizan, como parte de su metabolismo, sustancias que muestran actividad

inhibitoria para bacterias filogenéticamente relacionadas y no relacionadas con ellas.

Actualmente se están desarrollando productos derivados de la tecnología con la finalidad de encontrar organismos específicos con propósitos específicos; dicho avance se basa en el aislamiento de microorganismos potencialmente benéficos; en este grupo se encuentran los probióticos. Los probióticos incluyen bacterias y algunos de sus metabolitos, los microorganismos más utilizados son las bacterias productoras de ácido láctico, que contribuyen al equilibrio microbiano intestinal. El empleo de probióticos puede ser una alternativa para el control de *S. enteritidis*. (Juárez-Estrada, *et.al.*, 2010).

El éxito o fracaso del tratamiento con cultivos de EC en los pollos recién nacidos depende del rápido establecimiento de las bacterias que contienen; sin embargo, aún no se conoce exactamente la cantidad y periodicidad óptima para lograr este objetivo (Juárez-Estrada, *et.al.*, 2010).

El efecto de la *S. boulardii* y *B. subtilis* B10 en la modulación de la ultraestructura y desarrollo inmunidad de la mucosa en pollos de engorde se evaluó a través de un estudio aleatorizado. La respuesta provocada por los probióticos administrados durante 72 días se comparó con la de antibiótico virginiamicina (utilizado para inhibir *Clostridium perfringens*, el agente etiológico de la enteritis necrótica). Una mejora significativa en el peso corporal, se observó masa de bolsa de Fabricio y el timo, las dimensiones de las vellosidades intestinales, y el número de células caliciformes fue observada en los grupos suplementados con probióticos (Patel, *et al.*, 2015).

La modificación en la composición intestinal y el aumento de los niveles de expresión de RNAm de ocludina, claudina 2, claudina 3 (proteínas clave de uniones estrechas) y el aumento de las células IgA-positivas en el yeyuno fueron observadas. El efecto de los probióticos fermentados del limón japonés por productos para su potencial inmunoestimulante en aves de corral fue observado (Patel, *et al.*, 2015).

El producto de fermentación de *S. cerevisiae*, *E. faecium*, *L. acidophilus*, y *B. subtilis*, cuando se administra a 5 g / kg de dosis, incrementó significativamente el peso corporal y el consumo de alimento diario promedio de pollos de engorde durante el período experimental. La concentración sérica de IgM fue significativamente elevado y a una dosis de 20 g / kg, inhibió significativamente la

proliferación de *E. coli* sin afectar la población de *Lactobacillus* o *Bacillus spp* (Patel, *et al.* 2015).

17.4 Piensos para porcinos.

El desarrollo del intestino delgado en el nacimiento de cerdos recientemente está acelerado por los 10 primeros días de vida, un período en el cual el intestino es colonizado con bacteria de la madre y el medio ambiente, resultando en una composición y diversidad que son inestables e influenciados altamente por el uso de antibióticos, estrés y nutrición (Ciro-Galeano, *et al.*, 2016).

El estrés generado por la separación de la madre, el abrupto cambio en la alimentación, la inclusión de material vegetativo en bruto y el pobre desarrollo del tracto gastrointestinal en cerdos resultan en una disrupción de la integridad de la mucosa y una reducción en la digestión y absorción de nutrientes a nivel intestinal (Ciro-Galeano, *et al.*, 2016).

Además, el destete modifica la población microbiana intestinal, caracterizada por un cambio y desbalance en las funciones intestinales, los cuales a su vez generan pérdidas económicas en la industria porcina (Ciro-Galeano, *et al.*, 2016).

En las dos semanas que siguen al destete de los lechones, representan el periodo más difícil para la utilización digestiva de los nutrimentos, y es cuando los lechones son más sensibles a los diferentes factores que afectan negativamente la digestibilidad en el tracto digestivo anterior. (Reis de Souza, *et al.*, 2010).

Existe una relación negativa entre la digestibilidad fecal aparente de la energía y la presencia de diarreas. Por ejemplo, el almidón de chícharos tiene una menor digestibilidad ileal que el proveniente de los cereales, y su incompleta digestión en el intestino delgado puede llevar a un incremento del proceso fermentativo en el intestino grueso, lo que corresponde a un aumento en la digestibilidad fecal de la energía. (Reis de Souza, *et al.*, 2010).

Como consecuencia de la excesiva fermentación en el ciego y colon se provocan diarreas y deshidratación. Se sabe que los componentes proteínicos del alimento de origen vegetal tienen menor digestibilidad ileal que los de origen animal. La proteína dietaria que excede la capacidad de digestión y absorción, además de la de origen endógeno no digerida y no reabsorbida en el intestino delgado, pasan al intestino grueso y la flora microbiana las fermenta, produciendo productos tóxicos, como ácidos volátiles de cadena ramificada, aminos biogénicos, compuestos fenólicos, amoníaco y ácido sulfhídrico que pueden ser dañinos a la salud de los

animales, causando diarreas y efectos detrimentales en su desarrollo (Reis de Souza, *et al.*, 2010).

Después del destete la longitud de las vellosidades se reduce casi a la mitad, causando la apariencia de una mayor proporción de inmadurez y enterocitos débiles en los extremos de las vellosidades, resultando en una muerte celular, reducción la superficie del área de vellosidades, desbalance en la regulación osmótica, la infiltración de lámina propia por células mononucleótidas, y, además, una disminución en el proceso de absorción de nutrientes (Ciro-Galeano, *et al.*, 2016).

Los alimentos que no son absorbidos y digeridos por el intestino delgado siguen estando disponible en el ciego y el colon para las poblaciones microbianas, generando intensa actividad y proliferación de enteropatógenos, específicamente *E. coli enterotoxigénico* (ETEC), *Salmonella spp.*, *Clostridium perfringens* y *rotavirus* (menor grado), el cual resulta en diarrea (Ciro-Galeano, *et al.*, 2016).

La adición de *E. faecium* en agua potable mejora los parámetros morfométricos intestinales en cerdos post destete comparados con las cepas probióticas *L. acidophilus* y *L. casei*. (Ciro-Galeano, *et al.*, 2016).

La alimentación con bacterias ácido lácticas pueden ayudar a restablecer el equilibrio del tracto gastrointestinal en nuevos nacimientos de cerdos y durante la edad reproductiva (Ciro-Galeano, *et al.*, 2016).

El efecto de los probióticos favorece la integridad intestinal y las funciones digestivas, como se ha visto con el calostro de la cerda, que al entrar en contacto con la microflora del pezón, incrementa la concentración de la bacteria ácido láctico (Ciro-Galeano, *et al.*, 2016).

Ciro-Galeano y colab., (2016) reportan que los animales que consumieron las dietas que fueron suplementadas con los probióticos no solamente demostraron un incremento en la altura y anchura de las vellosidades, sino también una disminución en la profundidad y anchura de las criptas, comparadas con los cerdos que consumieron la dieta comercial con o sin adición de antibióticos.

De la misma forma que *E. faecium* no solamente mejoró la función de la barrera intestinal, sino también, disminuyó la colonización de bacteria patogénica y la infiltración por toxinas, para de este modo prevenir la diarrea característica del periodo de destete (Ciro-Galeano, *et al.*, 2016).

Por lo que el uso de probióticos, particularmente *E. faecium*, en la nutrición animal en el período de crecimiento es una excelente estrategia de tratamiento alternativa nutricional para el uso de compuestos antimicrobianos porque los probióticos mejoran los parámetros morfométricos intestinales y los parámetros subsecuentemente digestivos y productivos de los animales (Ciro-Galeano, *et al.*, 2016).

17.5 Acuicultura.

La acuicultura ha emergido como una de las industrias más prometedoras y de rápido crecimiento, y proporciona proteína animal de alta calidad con una producción global total incrementada de 63.6 millones de toneladas en 2011 a 66.63 millones de toneladas en 2012. Globalmente, la producción de carpa es todavía el grupo más importante de especies de acuicultura, contribuyendo por encima del 72% de la producción de agua dulce (Dawood & Koshio, 2016).

El pescado es un alimento de excelente valor nutricional, la proteína es de alta calidad, rica en aminoácidos esenciales, y contiene una amplia variedad de minerales, incluyendo fósforo, magnesio, hierro, zinc y yoduro en peces marinos (Ghanem, *et al.*, 2014).

La carne de pescado es generalmente estéril inmediatamente después de atraparlo, sin embargo, éste puede contaminarse con diferentes microorganismos durante el manejo subsecuente. La carne de pez o recién capturado es estéril ya que el sistema inmune del pescado evita que las bacterias crezcan en la carne. Cuando el pez muere, el sistema inmune colapsa y las bacterias pueden proliferar libremente. (Ghanem, *et al.*, 2014).

A lo largo del incremento de la demanda para estas especies, los desafíos enfrentados por los granjeros son obtener un incremento en la tasa de crecimiento mientras que los brotes de las enfermedades disminuyan. Por otra parte ha habido un cambio en las prácticas de acuicultura, pasando de los sistemas extensivos hacia los sistemas semi-intensivos e intensivos. En una acuicultura intensiva expandida, ocurren enfermedades más frecuentemente. La aplicación de antibióticos y quimioterapéuticos para controlar estas enfermedades causan muchos otros problemas tales como la propagación de patógenos resistentes a los fármacos, supresión del sistema inmune del animal acuático y peligros ambientales (Dawood & Koshio, 2016). Al respecto las bacterias ácido lácticas (BAL) emergen como el grupo que incluye probióticos candidatos que podrían mejorar la salud de los peces; ya que son hábiles para producir ácidos y diacetilos,

compuestos antifúngicos y bacteriocinas para inhibir la colonización *in vitro* de patógenos (Kumawat & Chishty, 2015).

Además de las terapias y vacunas, un enfoque alternativo para mejorar la resistencia a enfermedades, la respuesta inmune y otros beneficios a la salud es la administración de los probióticos, prebióticos y otros aditivos alimenticios los cuales tienen varias propiedades promotoras de la salud. Como con efectos similares de otros inmunoestimulantes en acuicultura, los investigadores han demostrado el uso de probióticos para elevar la respuesta inmune, resistencia a las enfermedades y reducir malformaciones en especies de carpas. (Dawood & Koshio, 2016).

Las bacterias benéficas ayudan en la eficiente conversión de los alimentos, incrementan el crecimiento del pez, y confieren protección contra patógenos por exclusión competitiva por sitios de adhesión, producción de ácidos orgánicos (ácido fórmico, ácido acético, ácido láctico), el peróxido de hidrógeno y varios compuestos tales como antibióticos, bacteriocinas, siderofóros, lisozima y también respuestas fisiológicas e inmunológicas moduladas en pez (Dawood & Koshio, 2016). También la bacteria ácido láctica se encuentra en la microbiota normal del tracto gastrointestinal (GI) de animales de acuicultura sin efectos nocivos (Kumawat & Chishty, 2015).

Las especies de bacterias y levaduras más utilizadas en acuicultura como probióticos han sido *Lactobacillus*, *Lactococcus*, *Leuconostoc*, *Enterococcus*, *Carnobacterium*, *Shewanella*, *Bacillus*, *Aeromonas*, *Vibrio*, *Enterobacter*, *Pseudomonas*, *Clostridium* y *Saccharomyces* (Dawood & Koshio, 2016).

Los probióticos que se basan en una sola cepa son menos efectivos que aquellos que se basan en una mezcla de cepas. Sin embargo no siempre es así ya que durante la administración individual ó por combinación de *L. rhamnosus* y *Lactobacillus sporogenes* se mejoraron las condiciones de salud y la resistencia a las enfermedades de la carpa común. (Dawood & Koshio, 2016).

El uso de probióticos para la prevención de enfermedades y mejora de la nutrición en la acuicultura se está convirtiendo en algo muy popular debido a una creciente demanda de acuicultura respetuosa con el medio ambiente. Además han mostrado ser efectivos en una amplia gama de especies por la promoción de crecimiento, y mejoramiento de la nutrición, la inmunidad y la supervivencia (Mohideen & Haniffa, 2015).

18. LOS PROBIÓTICOS Y SU LEGISLACIÓN.

Las reglamentaciones de los gobiernos con respecto a los alimentos, difieren entre países, pero en la actualidad no se ha establecido, a nivel internacional, la situación de los probióticos como componentes de los alimentos. (FAO/WHO, 2006), sin embargo es necesario establecer límites permisibles del uso de probióticos en los alimentos para que el consumidor tenga la suficiente información sobre los beneficios de estos al momento de consumirlos. Al respecto, se han llegado a consensos sobre este tema entre diferentes grupos de expertos. En el caso de la FAO/WHO, (1997) el grupo de expertos reunidos en Londres, Ontario, Canadá en el 2002 generó el “Borrador de Directrices para la Evaluación de los Probióticos en los Alimentos”. Y por otra parte en México se ha realizado un consenso sobre probióticos en Gastroenterología, obteniendo como resultado los “Enunciados Generales sobre Probióticos” (Valdovinos, *et al.* 2017). Los cuales se mencionan a continuación.

1. Los probióticos son microorganismos vivos que cuando se administran en cantidades adecuadas confieren un beneficio para la salud del huésped.
2. La cepa de un probiótico se identifica con el género, especie y la designación alfanumérica.
3. Los mecanismos de acción de los probióticos son múltiples y se han descrito con relación al género, especie y cepa. Los mecanismos de acción generales y comunes en los probióticos son: aumentar la resistencia a la colonización, normalizar la microbiota intestinal alterada, promover la exclusión competitiva de patógenos, aumentar la producción de ácidos grasos de cadena corta, regular el tránsito intestinal e incrementar el recambio de los enterocitos.
4. Los efectos benéficos para la salud del hospedero de los probióticos deben haberse demostrado en humanos en ensayos clínicos controlados (ECC).
5. Los efectos benéficos demostrados de los probióticos solo son aplicables a la cepa y a la condición clínica específicas evaluadas en los ECC y revisiones sistemáticas y no puede extrapolarse a otras cepas de la misma especie o a diferentes situaciones clínicas.
6. Los efectos benéficos de una cepa probiótica observados en un grupo de población específico (por ejemplo, población pediátrica) no pueden extrapolarse a otros grupos poblacionales (población adulta) o condiciones fisiológicas (embarazo).

Estos enunciados nos conducen hacia lo que sería una cepa probiótica, sin embargo el grupo de especialistas considera que se deben realizar más investigaciones de las cepas llamadas probióticas.

Estos enunciados se pueden aplicar para formar ciertas directrices de una reglamentación que a continuación el autor sugiere y que desde luego se pueden discutir, analizar y mejorar.

Directrices Generales.

1. *Ámbito de Aplicación.*

1.1 Las presentes directrices se refieren al uso de declaraciones de propiedades probióticas en alimentos y, donde se requiera por las autoridades que tengan jurisdicción, en la elaboración de alimentos probióticos.

1.2 Las presentes directrices se aplicarán a todos los alimentos que son objeto de declaraciones de propiedades probióticas.

1.3 Declaraciones de propiedades probióticas no serán permitidas en alimentos para niños menores a 6 meses, con el fin de llevar a cabo una alimentación durante este periodo con leche materna; salvo en los casos especiales.

2. *Definiciones.*

2.1 Por declaración de propiedades probióticas se entiende cualquier representación que afirme, sugiera o implique que un alimento posee propiedades probióticas particulares, incluyendo los beneficios que aporta la cepa específica.

2.2 Declaración de propiedades saludables de cepas específicas significa cualquier representación que declara, sugiere o implica que existe una relación entre un alimento probiótico y la salud. Y que estará avalada por estudios clínicos en humanos.

2.3 Declaración de función de las cepas probióticas. Estas declaraciones de propiedades conciernen efectos benéficos de las cepas específicas que constituyen el alimento. Tales declaraciones de propiedades se relacionan a una contribución positiva a la salud o a la mejora de una función o la modificación o prevención de la salud.

2.4 Reducción de declaraciones de propiedades de sobrevaluación del beneficio de cepas probióticas en un alimento. Son declaraciones de propiedades relacionando el consumo de un alimento probiótico a la contribución positiva de la salud, más allá de su verdadero beneficio.

3. *Etiquetado*

Todo alimento con respecto al cual se hace una declaración de propiedades probióticas deberá ser etiquetado mediante una declaración de la cepa o cepas probióticas, el beneficio que aporta a la salud, así como el número mínimo de bacterias viables al final de su periodo de conservación.

Una vez que se han propuesto las declaraciones de propiedades probióticas y sus definiciones el autor ejemplifica a continuación lo que sería la Reglamentación para Alimentos Probióticos.

1. *Ámbito de aplicación.*

Esta reglamentación se aplica a todo aquel alimento que se considere un alimento probiótico; con declaración de propiedades saludables y de función de cepas probióticas.

2. *Descripción.*

Un alimento probiótico es un producto obtenido a partir de la adición de una o varias cepas probióticas a un alimento con la finalidad de aportar un beneficio a la salud, más allá de su valor nutritivo; dichos aportes deben estar avalados científicamente por estudios clínicos en humanos. Para ello deben contar con una cantidad mayor a 10^9 UFC/g de alimento, para asegurar la colonización en el tracto gastrointestinal.

Se debe identificar la cepa por métodos fenotípicos y genotípicos: género, especie, cepa.

Se debe identificar la cepa relacionada con un efecto saludable específico, para permitir una supervisión precisa y estudios epidemiológicos.

Se debe caracterizar la(s) cepa(s) probiótica(s) por lo menos con alguno de los siguientes ensayos *in vitro* y/o en animales:

- a) Determinación de los patrones de resistencia a los antibióticos.
- b) Evaluación de actividades metabólicas específicas, por ejemplo: producción de D-lactato, desconjugación de sales biliares.
- c) Evaluación de efectos colaterales durante estudios en seres humanos.

- d) Supervisión epidemiológica de incidentes adversos en los consumidores, después de la comercialización.
- e) En caso de que la cepa en estudio pertenezca a una especie que se sabe que produce toxinas con efectos sobre mamíferos, debe realizarse un ensayo para determinar la producción de toxina. Se recomienda hacerlo bajo el esquema para ensayo de *Scientific Commmittee on Animal Nutrition* (SCAN 2000).

Cada beneficio debe tener una probada correlación con el probiótico ensayado, para ello se debe estudiar en una variedad de condiciones clínicas, donde los métodos estandarizados para ensayos clínicos controlados (ECC) están compuestos por:

- Fase 1 Inocuidad. Evaluación *In vitro* y/o animal. Estudio en seres humanos.
- Fase 2 Eficacia, mediante ensayos aleatorios doble ciego controlados con placebo (*DBPC*, por sus siglas en inglés). Se deben realizar ensayos en seres humanos u otro diseño pertinente con tamaño de muestra y resultado primario válidos, para determinar si la cepa/producto es eficaz. Se debe realizar un segundo estudio *DBPC* independiente para confirmar los resultados. Se deben monitorear efectos adversos e informar los incidentes.
- Fase 3 Efectividad. Lograr el beneficio del probiótico ensayado en humanos.
- Fase 4 Supervisión. No debe experimentarse ningún efecto adverso relacionado a la administración de probiótico cuando se consideran alimentos. Se deben publicar los resultados negativos, dado que estos contribuyen a la completa evidencia para apoyar la eficacia probiótica.

3. Composición esencial y factores de calidad de los productos probióticos.

3.1 Materias primas

3.2 Ingredientes permitidos

3.3 Composición

4. Contaminantes.

Los productos a los cuales se aplica la siguiente propuesta regulatoria deberán cumplir con los límites máximos de contaminantes especificados para el producto en la Norma General para los Contaminantes y las Toxinas presentes en los Alimentos y Piensos (CODEX STAN 193-1995).

5. Higiene.

Se recomienda que los productos probióticos abarcados por las disposiciones de esta propuesta regulatoria se preparen y manipulen de conformidad con las secciones pertinentes Principios Generales de Higiene de los Alimentos (CAC/RCP 1-1969), el Código de Prácticas de Higiene para la Leche y los Productos Lácteos (CAC/RCP 57-2004) y otros textos pertinentes del Codex, como los Códigos de Prácticas de Higiene y los Códigos de Prácticas. Los productos deberán cumplir cualesquiera criterios microbiológicos establecidos de conformidad con los Principios para el Establecimiento y la Aplicación de Criterios Microbiológicos a los Alimentos (CAC/GL 21-1997).

6. Etiquetado.

Según lo indicado en la Norma General para el Etiquetado de los Alimentos Preenvasados (CODEX STAN 1-1985).

Para ello se debe agregar lo siguiente:

- Contenido, denominación de género, especie y cepa.
- Número mínimo de bacterias viables al final de su periodo de conservación.
- Declaración(es) de propiedad(es) saludable(s). Una declaración específica que dice “reduce la incidencia y severidad del rotavirus diarrea en niños” sería más informativa para el consumidor, que una declaración general que dice “mejora la salud intestinal”.
- Condiciones adecuadas de almacenamiento.
- Datos de contacto con la empresa para información al consumidor.

7. Métodos de Toma de Muestras y Análisis.

Véase CODEX STAN 234-1999.

Lo anterior es solo un ejemplo de lo que, a grandes rasgos, puede ser una reglamentación sobre probióticos. Sin embargo aún se deben detallar otros aspectos, lo cual conllevaría a una investigación que puede ser objeto de otra tesis o proyecto.

19. CONCLUSIONES

1. Se encontró suficiente información científica en diferentes publicaciones asegurando que cada cepa probiótica aporta un beneficio específico al consumidor, si éste lo consume continuamente, la cual debe ser respaldada por suficientes ensayos clínicos en humanos sin exagerar sus funciones.
2. Algunas cepas probióticas aún requieren de más investigaciones en humanos para descartar posibles efectos secundarios y asegurar su inocuidad, en este sentido se han estudiado los metabolitos probióticos que son responsables de que una cepa probiótica pueda ser competitiva ante patógenos, se adhiera a la capa mucosa, colonice, sobreviva y realice su función benefactora dentro del organismo.
3. Una cepa probiótica puede actuar dentro del organismo como: antimicrobiana, inmunomoduladora, antioxidante, anticancerígena, y/o reguladora de actividad intestinal entre otras, contrarrestando algunas enfermedades de importancia como las respiratorias, las infecciones del tracto urinario, alergias, enfermedades gastrointestinales, obesidad, enfermedades cardiovasculares ó cáncer, que son de importancia a nivel mundial y que generan gastos públicos a los gobiernos de los países involucrados.
4. La búsqueda de cepas probióticas es una constante en el ámbito científico e industrial, quienes buscan cubrir ciertas necesidades de salud en la población, sin embargo los ensayos *in vitro*, *in vivo* y clínicos en humanos son muy laboriosos y requieren de mucho tiempo para arrojar los resultados pertinentes. En este sentido aún no se ha podido estandarizar un método exacto que acelere estos resultados, ya que en las mismas publicaciones científicas se han reportado diferentes resultados utilizando los mismos métodos.
5. La tendencia al consumo de alimentos probióticos va en aumento sobre todo en aquellas personas que se preocupan cada vez más por su salud, disminuyendo de alguna manera los gastos de este sector.
6. La comercialización de productos probióticos genera ganancias cuantiosas para las empresas que los producen, de éstas, la mayoría se encuentra en Estados Unidos, quien es el principal consumidor de estos productos, así como los países orientales en proceso de desarrollo donde crece su demanda al aumentar su poder adquisitivo.
7. Actualmente se está innovando en alimentos infantiles con cepas probióticas provenientes de la leche materna y se están incorporando junto con prebióticos para asegurar todos los beneficios de la cepa.

8. Aunque la comercialización de estos productos se basa en los resultados de los estudios clínicos en humanos, aún no se puede concretar una legislación para controlar dicha comercialización, ya que cada cepa probiótica tiene una función diferente y no se han estandarizado aún métodos que arrojen resultados fidedignos en un periodo de tiempo corto. Así mismo depende de otras características de comercialización tales como la región geográfica, edad del consumidor, género, beneficio que aporta el producto.

9. Actualmente el consumidor cuenta con la suficiente información confiable que le ayude a discriminar el beneficio de un producto probiótico. Sin embargo se requiere más difusión de las investigaciones clínicas por parte de las empresas productoras de probióticos.

10. La utilización de cepas probióticas en piensos para animales ayuda a aumentar la producción en este sector y a su vez disminuye el uso de antibióticos que lo perjudican.

11. El acceso a probióticos tiene mucha relación con el poder adquisitivo del consumidor, así como de factores como situación geográfica de cada país donde se comercializan, región, sector de mercado y otros.

20. TABLAS

Tabla 28. Ejemplos de cepas probióticas en ciertos productos (WGO, 2011).

Cepas (designaciones alternativas)	Nombre de marca	Fabricante
<i>Bifidobacterium animalis</i> DN 173 010 <i>Bifidobacterium animalis</i> subsp. <i>Lactis</i> Bb-12 <i>Bifidobacterium breve</i> Yakult	Activia Chr. Hansen Bifiene	Danone/Dannon Yakult
<i>Bifidobacterium infantis</i> 35624 <i>Bifidobacterium lactis</i> HN019 (DR10) <i>Bifidobacterium longum</i> BB536	Align Howaru Bifido	Procter & Gamble Danisco Morinaga Milk Industry
<i>Enterococcus</i> BAL SF 68 <i>Escherichia coli</i> Nissle 1917 <i>Lactobacillus acidophilus</i> LA-5	Bioflorin Mutaflor	Cerbios-Pharma Ardeypharm Chr. Hansen
<i>Lactobacillus acidophilus</i> NCFM <i>Lactobacillus casei</i> DN-114 001 <i>Lactobacillus casei</i> CRL431	Actimel, DanActive	Danisco Danone/Dannon Chr. Hansen
<i>Lactobacillus casei</i> F19 <i>Lactobacillus casei</i> Shirota <i>Lactobacillus johnsonii</i> La1 (Lj1) <i>Lactococcus lactis</i> L1A	Cultura Yakult LC1 Normejerier	Arla Foods Yakult Nestlé
<i>Lactobacillus plantarum</i> 299V <i>Lactobacillus reuteri</i> DSM 17938 <i>Lactobacillus rhamnosus</i> ATCC 53013 (LGG)	GoodBelly, ProViva L.reuteri, Protectis Vifit y otros	NextFoods Probi BioGaia Valio

Tabla 28. Ejemplos de cepas probióticas en ciertos productos (WGO, 2011)
(Continuación).

Cepas (designaciones alternativas)	Nombre de marca	Fabricante
<i>Lactobacillus rhamnosus</i> LB21 <i>Lactobacillus salivarius</i> UCC118	Verum	Normejerier
<i>Saccharomyces cerevisiae</i> (<i>boulardii</i>)	DiarSafe, Ultralevure, etc.	Wren Laboratories, Biocodex, etc.
Analizado como mezcla <i>Lactobacillus acidophilus</i> CL1285 y <i>Lactobacillus casei</i> Lbc80r	Bio K+	Bio K+ International
Analizado como mezcla <i>Lactobacillus rhamnosus</i> GR-1 y <i>Lactobacillus reuteri</i> RC-14	FemDophilus	Chr. Hansen
Analizado como mezcla VSL#3 (mezcla de una cepa de <i>Streptococcus thermophilus</i> , cuatro <i>Lactobacillus spp.</i> , y tres cepas de <i>Bifidobacterium spp</i>	VSL#3	Sigma-Tau Pharmaceuticals, Inc.
Analizado como mezcla <i>Lactobacillus helveticus</i> R0052 y <i>Lactobacillus rhamnosus</i> R0011	A'Biotica y otros	Institut Rosell
Analizado como mezcla <i>Bacillus clausii</i> cepas O/C, NR, SIN y T	Enterogermina	Sanofi-Aventis

Tabla 29. Cepas probióticas que actúan sobre diferentes enfermedades. (Amara & Shibl, 2015).

Enfermedad	Cepa probiótica
Eczema	<i>Escherichia coli</i> <i>Bifidobacterium bifidum</i> <i>Bifidobacterium lactis</i> <i>Lactococcus lactis</i>
Alergia a Alimentos	<i>Escherichia coli</i>
Inmunidad	<i>Bacillus circulans</i> PB7 <i>Lactobacillus plantarum</i> DSMZ 12028
Eliminación de Efecto Antibiótico	<i>Enterococcus mundtii</i> ST4SA <i>Lactobacillus plantarum</i> 423 <i>Lactobacillus brevis</i> KB290 <i>Lactobacillus</i> strains <i>Bifidobacterium</i> strains
Gastroenteritis	<i>Lactobacillus casei</i>
Terapéuticos Hipermeabilidad Intestinal	<i>Lactobacillus plantarum</i> species 299 (LP299)
Candidiasis Vaginal (tordo)	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GR-1 <i>Lactobacillus reuteri</i> RC-14
Infección del Tracto Urinario	<i>Lactobacillus acidophilus</i>
Intolerancia a Lactosa	<i>Escherichia coli</i> strain Nissle 1917.
Fármaco antiinflamatorio no esteroidal	<i>Lactobacillus johnsonii</i> La 1 <i>Lactobacillus</i> strain <i>Lactobacillus</i> GG

Tabla 29. Cepas probióticas que actúan sobre diferentes enfermedades.
(Amara & Shibl, 2015). (Continuación).

Enfermedad	Cepa probiótica
Disbiosis Intestinal	<i>Bifidobacterium infantis</i> 35624 <i>Escherichia coli</i> DSM17252 <i>Bifidobacterium infantis</i> 35624
Síndrome del intestino irritable	<i>Lactobacillus</i> GG <i>Lactobacillus plantarum</i>
Diarrea del Viajero	Lactobacillus casei DN-114 001
Diarrea inducida por radiación	Escherichia coli strain Nissle 1917.
Enfermedad de Crohn's	Enterococcus faecium M-74 lactic acid bacteria
Prevención del cáncer de colon	Lactobacillus acidophilus Escherichia coli Nissle 1917 Bifidobacterium Lactobacillus acidophulus
Colitis ulcerosa	Lactobacillus rhamnosus GG
Enfermedad de úlcera péptica	Enterococcus faecium M-74 Lactobacillus plantarum Propionibacterium freudenreichii Lactobacillus plantarum PH04

Tabla 30. Microorganismos con propiedades probióticas. (Ramírez-Ramírez, *et al.*, 2011).

1. <i>Lactobacillus acidophilus</i>	2. <i>Bifidobacterium bifidum</i>
3. <i>Lactobacillus plantarum</i>	4. <i>Bifidobacterium infantis</i>
5. <i>Lactobacillus casei</i>	6. <i>Bifidobacterium adolescentis</i>
7. <i>Lactobacillus casei</i> spp. <i>rhamosus</i>	8. <i>Bifidobacterium longum</i>
9. <i>Lactobacillus delbrueckii</i> spp. <i>bulgaricus</i>	10. <i>Bifidobacterium breve</i>
11. <i>Lactobacillus fermentum</i>	12. <i>Streptococcus salivarius</i> spp. <i>thermophilus</i>
13. <i>Lactobacillus reuteri</i>	14. <i>Enterococcus faecalis</i>
15. <i>Saccharomyces boulardii</i>	16. <i>Enterococcus faecium</i>
17. <i>Lactococcus lactis</i> spp. <i>lactis</i>	18. <i>Lactococcus lactis</i> spp. <i>cremoris</i>

Tabla 31. Efectos y mecanismos de acción de los probióticos. (Reyes-Esparza, 2014).

Efecto	Mecanismos
Antimicrobiana	Previene la colonización de patógenos. Disminuyen el pH intestinal. Aumentan la producción de metabolitos. Disminuyen la adhesión y traslocación de patógenos. Producen enzimas y bacteriocinas.
Protección de barrera mucoso-epitelial	Modifican las uniones estrechas. Disminuyen la permeabilidad. Alteran el potencial eléctrico. Modifican las proteínas de citoesqueleto. Producen nutrientes y factores de crecimiento. Aumentan la producción de moco y defensinas.
Desintoxicación	Disminuyen bacterias pro-carcinogénicas. Disminuyen la actividad enzimática pro-carcinogénica.
Eliminación de genobióticos	Atrapan moléculas tóxicas (mutagénicas). Producen enzimas desintoxicantes. Disminuyen la producción y absorción de lipopolisacáridos.
Producción de agentes antioxidantes	Aumentan la producción de GST, GSH, GR, SOD, GPX. Producen moléculas antioxidantes.
Producción de moléculas protectoras	Producen butirato, propionato y acetato.
Estimulación de motilidad intestinal	Aumentan el peristaltismo.
Modulación de respuesta inmune	Modulan la función de integridad de células epiteliales. Modulan la función de células dendríticas. Modulan la función de monocitos y macrófagos. Modulan la función de células asesinas naturales.

GST=glutación-s-transferasa, GSH=glutación, GR=glutación reductasa, SOD=superóxido dismutasa, GPX=superóxido dismutasa

Tabla 32. Mecanismos de los probióticos para ejercer beneficios a la salud del hospedero. (Harzallah & Belhadj, 2013).

Beneficios a la salud	Mecanismo propuesto
Prevención de cancer	Inhibición de la transformación de pro-carcinógenos en carcinógenos activos, captura/inactivación de compuestos mutagénicos, producción de compuestos antimutagénicos, supresión de crecimiento de bacterias pro-carcinogénicas, reducción de la absorción de carcinógenos, mejora de la función inmune, influencia sobre concentraciones de sales biliares.
Control sobre el síndrome de intestino irritable	Modulación de la microbiota intestinal, reducción de la producción de gas intestinal.
Administración y prevención de enfermedades atópicas	Modulación de la respuesta inmune
Manejo de enfermedades inflamatorias del intestino (Enfermedad de Crhon, colitis ulcerosa, pouchitis)	Modulación de la respuesta inmune, modulación de la microbiota intestinal
Prevención de enfermedades del corazón/influencia sobre niveles de colesterol en la sangre	Asimilación de colesterol por células bacteriales, deconjugación de ácidos biliares por hidrolasas ácidas bacterianas, enlace del colesterol en las paredes celulares de la bacteria, reducción de colesterol hepático, síntesis y/o redistribución de colesterol desde el plasma a través del hígado, influencia de la producción bacteriana de cadenas cortas de ácidos grasos.
Prevención de desórdenes del tracto urogenital	Producción de sustancias antimicrobianas, competición de sitios de adhesión, exclusión competitiva de patógenos.
Prevención/mitigación de diarrea causada por bacterias/virus	Modulación de la microbiota intestinal, producción de sustancias antimicrobianas, competición por sitios de adhesión, estimulación de la secreción de moco, modulación de la respuesta inmune.
Prevención/tratamiento de infecciones por <i>Helicobacter pylori</i>	Producción de sustancias antimicrobianas, estimulación de la secreción de moco, competición por sitios de adhesión, estimulación de respuesta inmune específica y no específica.
Alivio de la indigestión de lactosa.	Acción de la beta-galactosidasa bacteriana sobre la lactosa.
Acortamiento del tiempo del tránsito colónico.	Influencia sobre el peristaltismo a través de la producción de metabolitos bacterianos.

Tabla 33. Presentación comercial de algunos probióticos disponibles en México. (Miranda-Novales & Cruz-García, 2012).

Presentación	Tipo de probiótico
Polvo para suspensión (sobres) y cápsulas	<i>Lactobacillus casei</i> variedad <i>ramnosus</i> (equivalente a 8×10^8 UFC/g)
Comprimidos	<i>Lactobacillus acidophilus</i> LA-5 1×10^6 UFC en un comprimido
Cápsulas	<i>Lactobacillus acidophilus</i> (cepa <i>Boucardii</i>) muertos (cinco mil millones) en 170 mg
Polvo para suspensión (sobres)	<i>Lactobacillus acidophylus</i> (cepa <i>Boucardii</i>) muertos (10 mil millones) en un sobre.
Cápsulas y polvo para suspensión	<i>Lactobacillus acidophilus</i> 2.0×10^8 mo/g <i>Lactobacillus bulgaricus</i> 2.0×10^8 mo/g <i>Lactobacillus casei</i> 2.0×10^{10} mo/g <i>Lactobacillus lactis</i> 5.0×10^7 mo/g <i>Lactobacillus plantarum</i> 1.6×10^8 mo/g <i>Streptococcus lactis</i> 2.0×10^3 mo/g en una cápsula
Cápsulas y sobres	Liofilizado de <i>Saccharomyces boulardii</i> (Hansen CBS 5926) 226 mg equivalente a 200 mg de células vivas (por sobre o cápsula).
Cápsulas	<i>Saccharomyces cerevisiae</i> híbridos esporulados y liofilizados 2 000 millones una cápsula
Ampolletas ingeribles	<i>Saccharomyces cerevisiae</i> 500 millones de levaduras viables en ampolletas de 17 y 5 mL

Tabla 34. Bacterias ácido lácticas utilizadas en la elaboración de productos lácteos. (Ramírez-Ramírez, *et al.*, 2011).

Productos	Bacterias principales	Usos
Yogurt	<i>Lactobacillus bulgaricus</i> , <i>Lactobacillus casei</i> , <i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Streptococcus hermophilus</i> .	Provee sabor, gusto suave y delicado y promueve la cuajada, mejora la digestión, absorción, contribuye a promover la salud.
Bebidas fermentadas a base de leche	<i>Streptococcus lactis</i> , <i>Streptococcus cremoris</i> , <i>Lactobacillus herveticus</i>	Adiciona sabor, contribuye a promover la salud.
Quesos	<i>Streptococcus lactis</i> , <i>Streptococcus diacetilactis</i> .	Promueve el cuajado, provee aroma y sabor
Mantequilla madurada	<i>Lactobacillus lactis</i> , <i>Streptococcus diacetilactis</i>	Promueve moderado sabor agrio y aroma.
Crema ácida	<i>Streptococcus lactis</i> , <i>Streptococcus cremoris</i> , <i>Leuconostos cremoris</i> <i>Streptococcus lactis spp.</i> <i>diacetylactis</i>	Promover sabor característico (pequeñas cantidades de acetaldehído y grandes cantidades de diacetilo)
Yakult	<i>Lactobacillus casei</i>	Promueve moderado sabor agrio y aroma. Contribuye a promover la salud.

Tabla 35. Aplicación de bacterias lácticas en alimentos. (Ramírez-Ramírez, *et al.*, 2011).

Género	Principales especies y aplicaciones
<i>Streptococcus</i>	<i>S.lactis</i> , <i>S.cremoris</i> . Mantequilla, queso, yogurt. <i>S. thermophilus</i> . Yogurt, queso.
<i>Pediococcus</i>	<i>P. cerevisiae</i> . Cerveza, carne procesada. <i>P. halophilus</i> . Salsa de soya.
<i>Leuconostoc</i>	<i>L. mesenteroides</i> . <i>L. citrovorum</i> . Alimentos fermentados, producción de dextrán.
<i>Lactobacillus</i>	<i>L. bulgaricus</i> . Yogurt, bebidas fermentadas a base de leche. <i>L. helveticus</i> . Queso, yogurt, bebidas a base de leche fermentada. <i>L. acidophilus</i> . Yogurt, bebidas a base de leche fermentada, preparación de <i>Lactobacillus</i> . <i>L. casei</i> . Quesos, leche refinada, bebidas a base de leche fermentada, preparación de <i>Lactobacillus</i> . <i>L. plantarum</i> . Diversos alimentos fermentados, ensilajes. <i>L. fermenti</i> , <i>L.brevis</i> . Productos fermentados.
<i>Bifidobacterium</i>	<i>B. bifidum</i> , <i>B. infantis</i> , <i>B. longum</i> , <i>B. adolescents</i> . Leche fermentada, preparación de bacterias lácticas. Presente en intestino de infantes y adultos. <i>B. thermophilum</i> , <i>B. Pseudolongum</i> . Presente en intestino de animales.

21. ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Cepas probióticas más importantes.....	12
Tabla 2. Nivel más alto de autoagregación de cinco cepas en estudio.	14
Tabla 3. Cepas probióticas productoras de la enzima β -galactosidasa	17
Tabla 4. Concentración mínima inhibitoria (MIC) de probióticos expuestos a metotrexato sódico.....	18
Tabla 5. Resistencia a antibióticos.....	18
Tabla 6. Presencia de genes de aminas biogénicas en cepas probióticas.....	20
Tabla 7. Factores que intervienen en la composición de la flora de un neonato.....	27
Tabla 8. Clasificación de péptidos bioactivos de acuerdo a la cepa productora.....	37
Tabla 9. Clasificación de bacteriocinas.....	40
Tabla 10. Subclasificación de bacteriocinas.....	41
Tabla 11. Aplicaciones más importantes de las bacteriocinas en alimentos.....	43
Tabla 12. Aplicación de la nisina en la industria alimentaria.....	44
Tabla 13. Aplicaciones de la pediocina en la industria alimentaria.....	45
Tabla 14. Mecanismos de acción propuestos para los probióticos.....	52
Tabla 15. Tratamientos dietéticos de enfermedades gastrointestinales.....	69
Tabla 16. Recomendaciones del uso de probióticos.....	76
Tabla 17. Cepas probióticas con efecto positivo en el tratamiento del cáncer de colon.....	82
Tabla 18. Bacterias probióticas con actividad BSH.....	98
Tabla 19. Productos alimenticios probióticos en México.....	118
Tabla 20. Productos farmacéuticos con probióticos comerciales.....	133
Tabla 21. Ranking de suplementos probióticos del mercado estadounidense.....	135
Tabla 22. Cepas probióticas presentes en suplementos del mercado norteamericano.....	139
Tabla 23. Algunas de las fórmulas infantiles en México.....	148

Tabla 24. Cepas de origen materna patentadas por Biosearch Life.....	150
Tabla 25. Línea de Probioticos Hereditum® orientados a distintas aplicaciones, aisladas originalmente a partir de leche materna.....	150
Tabla 26. Cepas con aplicaciones farmacéuticas, avaladas científicamente.....	151
Tabla 27. Algunos estudios científicos que avalan las cepas originarias de leche materna.....	152
Tabla 28. Ejemplos de cepas probióticas en ciertos productos.....	168
Tabla 29. Cepas probióticas que actúan sobre diferentes enfermedades.....	170
Tabla 30. Microorganismos con propiedades probióticas.....	172
Tabla 31. Efectos y mecanismos de acción de los probióticos.....	173
Tabla 32. Mecanismos de los probióticos para ejercer beneficios a la salud del hospedero.....	174
Tabla 33. Presentación comercial de algunos probióticos disponibles en México.....	175
Tabla 34. Bacterias ácido lácticas utilizadas en la elaboración de productos lácteos.....	176
Tabla 35. Aplicación de bacterias lácticas en alimentos.....	177

22.ÍNDICE DE FIGURAS

Fig.1. Representación esquemática de las partes de los mecanismos de acción de probióticos en el epitelio intestinal.....	57
Fig. 2a y 2b Mecanismos de acción de probióticos en epitelio Intestinal.....	57
Fig. 2c. Mecanismos de acción de probióticos en epitelio intestinal (continuación).....	58
Fig. 2d. Mecanismos de acción de probióticos en epitelio intestinal (continuación).....	58
Fig. 2e. Mecanismos de acción de probióticos en epitelio intestinal (continuación).....	59
Fig. 2f. Mecanismos de acción de probióticos en epitelio intestinal (continuación).....	59
Fig. 3. Tamaño del mercado de ingredientes probióticos por región, 2015 vs. 2020 (millones de USD).....	124
Fig. 4. Ingresos del mercado de probióticos en los Estados Unidos por producto, 2014 - 2024 (millones de USD).....	125
Fig. 5. Consumo mundial de carnes (en miles de toneladas).....	128

23. REFERENCIAS

1. Abramov, V., Khlebnikov, V., Kosarev, I., Bairamova, G., Vasilenko, R., Suzina, *et al.* (2014). Probiotic properties of *Lactobacillus crispatus* 2,029: Homeostatic interaction with cervicovaginal epithelial cells and antagonistic activity to genitourinary pathogens. *Probiotics & Antimicrobial Proteins*, 6, (3-4): 165-176.
2. Adebola, O. O., Corcoran, O., Morgan W.A. (2014). Synbiotics: the impact of potential prebiotics inulin, lactulose and lactobionic acid on the survival and growth of lactobacilli probiotics. *Journal of Functional Foods*, 10, 75–84.
3. Affhan, S., Dachang, W., Xin, Y., Shang, D. (2015). Lactic acid bacteria protect human intestinal epithelial cells from *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa* infections. *Genet Mol. Res.*, 14, (4): 17044-17058.
4. AFP, 2016. El Economista/Pepsico: Pepsico y Dr. Pepper van por las bebidas saludables. (En línea) (Actualizado al 22 de noviembre de 2016). Disponible a través de: <https://www.eleconomista.com.mx/empresas/Pepsico-y-Dr.-Pepper-van-por-las-bebidas-saludables-20161122-0030.html>
5. Albarrán, E., 2017. El Economista: Comida chatarra y refrescos dejarán más de 46,000 mdp en 2018. (En línea) (Actualizado al 21 de noviembre de 2017). Disponible a través de: <https://www.eleconomista.com.mx/economia/Comida-chatarra-y-refrescos-dejaran-mas-de-46000-mdp-en-2018-20171121-0132.html>
6. Alvidrez-Morales, A., González-Martínez, B.E., Jiménez-Salas, Z. (2002). Tendencias en la producción de alimentos: Alimentos Funcionales. *Revista Salud Pública y Nutrición*, 3, (3): 1-6.
7. Allergychef, 2015. Allergychef Blog: Probióticos para celíacos (En línea) (Actualizado al 9 de junio de 2015). Disponible a través de: <https://blog.allergychef.es/probioticos-para-celiacos/>
8. Amara, A. A., & Shibl, A. (2015). Role of probiotics in health improvement, infection control and disease treatment and management. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 23, 107-114.
9. Anandharaj, M., Sivasankari, B., Santhanakaruppu, R., Manimaran, M., Parveen-Rani, R., Sivakumar, S. (2015). Determining the probiotic potential of cholesterol-reducing *Lactobacillus* and *Weissella* strains isolated from *gherkins* (fermented cucumber) and south Indian fermented *koozh*. *Research in Microbiology*, 166, 428-439.

10. Areiza-Mazo, N., Maldonado, M.E., Rojano, B. (2013). Extracto acuoso de uchuva (*Physalis peruviana*): actividades antiproliferativa, apoptótica y antioxidante. *Perspectivas en Nutrición Humana*, 15, (1): 41-55.
11. Australasian Integrative Medicine Association (AIMA). (2014). Best practice for integrative medicine in Australian medical practice. *Advances in Integrative Medicine*, 1, 69–84.
12. Bakshi, A., Stephen, S., Borum, M.L. y Doman, D.B. (2012). Emerging Therapeutic Options for Celiac Disease. Potential Alternatives to a Gluten-Free Diet *Gastroenterology Hepatology*, 8, (9): 582–588.
13. Barbosa, J., Borges, S., Amorim, M., Pereira, M.J., Oliveira, *et.al.* (2015). Comparison of spray drying, freeze drying and convective hot air drying for the production of a probiotic orange powder. *Journal of Functional Foods*, 17, 340–351
14. Barros de Oliveira, C.M., Kimiko Sakata, R., Machado Issy, A., Gerola, L.R., Salomão, R. (2011). Citocinas y Dolor. *Revista Brasileira de Anestesiologia*, 61, (2): 137-142.
15. BBC Mundo (2010). BBC MUNDO: Danone debe pagar multa por exagerar beneficios de Activia y Actimel (En línea) (Actualizado al 17 de diciembre de 2010). Disponible a través de:
http://www.bbc.com/mundo/noticias/2010/12/101217_dannon_danone_activia_actimel_rg.shtml
16. Benavides, A.B., Ulcuango, M., Yépez, L., Tenea, G.N. (2016). Assessment of the *in vitro* bioactive properties of lactic acid bacteria isolated from native ecological niches of Ecuador. *Rev. Argent. Microbiol.*, 48, (3): 236-244.
17. Beristain-Bauza, S.C., Palou, E. & López-Malo, A. (2012). Bacteriocinas: antimicrobianos naturales y su aplicación en los alimentos. *Temas Selectos de Ingeniería de Alimentos*, 6, (2): 64-78.
18. Berkeley Wellness, University of California, 2018. Berkeley Wellness: Probiotics Pros and Cons. (En Línea) (Actualizado al 29 de Enero de 2018). Disponible a través de Internet en:
<http://www.berkeleywellness.com/supplements/other-supplements/article/probiotics-pros-and-cons>

19. Biosearch Life, 2015. Biosearchlife: Hereditum. Probiotics. Innovative Natural Ingredients Adapted To Your Needs. (En línea) (Actualizado al 2015). Disponible a través de: <http://www.biosearchlife.es/wp-content/themes/x-child/catalogos/Folleto%20Hereditum%202015.pdf>
20. Biosearch Life, 2016. BiosearchLife: Hereditum® Probiotics (En línea) (Actualizado al 2016). Disponible a través de: <http://www.biosearchlife.es/hereditum/>
21. Bordoni, A., Amaretti, A., Leonardi, A., Boschetti, E., *et al.*, (2013). Cholesterol-lowering probiotics: *in vitro* selection and *in vivo* testing of bifidobacteria. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 97, 8273-8281.
22. Botta, C., Bertolino, M., Zeppa, G., Cocolin, L. (2015). Evaluation of Toma Piemontese PDO cheese as a carrier of putative probiotics from table olive fermentations. *Journal of Functional Foods*, 18, 106-116.
23. Carrillo-Esper, R., Castillo-Albarrán, F. M., Pérez-Jáuregui, J. (2011). Lipocalina asociada con la gelatinasa de neutrófilos, un nuevo marcador de lesión renal aguda en el enfermo grave. *Cirugía y Cirujanos*, 79, (6): 577-581.
24. Castellanos, J. (2015). USDA Foreign Agricultural Service: Food Processing Ingredients. (En línea) (Actualizado al 18 de diciembre de 2015). Disponible a través de: http://gain.fas.usda.gov/Recent%20GAIN%20Publications/Food%20Processing%20Ingredients_Mexico%20City%20ATO_Mexico_12-18-2015.pdf
25. Centelles J.J, Esteban, C. e Imperial, S. (2004). Óxido nítrico un gas tóxico que actúa como regulador de la presión sanguínea. *Ámbito Farmacéutico Bioquímica*, 23, (11): 96-102.
26. Chakrabarti, S., & Wu. J. (2015). Bioactive peptides on endothelial function. *Food Science and Human Wellness*, 5, 1-7.
27. Chatterjee, M., Anju, C. P., Biswas, L., Kumar, V. A., Mohan, C.G., Biswas, R. (2016). Antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa* and alternative therapeutic options. *International Journal of Medical Microbiology*, 306, 48-58.
28. Chávez-Tapia, N.C., González-Rodríguez, L., Jeong, M., López-Ramírez, Y., Barbero-Becerra, V., *et al.*, (2015). Current evidence on the use of probiotics in liver diseases. *Journal of Functional Foods*, 17, 137-151.

29. Chen, Y-H., Wu, C-S., Chao, Y-H., Lin, C.C., Tsai, H-Y., Li, Y-R., Chen, Y.Z., Tsai, W-H., Chen, Y-K. (2016). *Lactobacillus pentosus* GMNL-77 inhibits skin lesions in imiquimod-induced psoriasis-like mice. *Journal of Food and Drug Analysis* XXX, 1-8.
30. Chey, W.D., Kurlander, J., Eswaran, S., (2015). Irritable Bowel Syndrome. A Clinical Review. *Clinical Review & Education*, 313, (9): 949-958.
31. CHR Hanssen, (2017). Entrevista vía telefónica al área de asistencia técnica realizada por el autor en mayo de 2017 en Cd. de México.
32. Ciro-Galeano, J. A., López-Herrera, A., Parra-Suescún, J. (2016). The probiotic *Enterococcus faecium* modifies the intestinal morphometric parameters in weaning piglets. *Revista Facultad Nacional de Agronomía*, 69, (1): 7803-7811.
33. Costco, Wholesale, 2017. Costco Wholesale: NAN Sin Lactosa Fórmula Infantil, 3 latas de 400 g. (En línea) (Actualizado al 26 de noviembre de 2017). Disponible a través de: <http://www.costco.com.mx/view/p/formula-infantil-nan-sin-lactosa-3-de-400-grs-640081>
34. Cruchet, S., Furnes, R., Maruy, A., Hebel, E., Palacios, J., *et al.* (2015). The use of probiotics in pediatric gastroenterology: A review of the literature and recommendations by Latin-American experts. *Paedriatic Drugs*, 17, (3): 199-216.
35. Cuello-Garcia, C.A., Brozek, J.L., Fiocchi, A., Pawankar, R., Yepes-Nuñez, J. J., *et al.*, (2015). Probiotics for the prevention of allergy: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 136, (4): 952-961.
36. De Lima-Marques, J., Daiana-Funck, G., Da Silva-Dannenberg, G., Dos Santos-Cruzen, C.E., Mello-El Halal, S.L., *et al.*, (2017). Bacteriocin-like substances of *Lactobacillus curvatus* P99: characterization and application in biodegradable films for control of *Listeria monocytogenes* in cheese. *Food Microbiology*, 63, 159-163.
37. De Sousa M., *et al.* (2014). Intestinal microbiota and probiotics in celiac disease. *Clinical Microbiology Reviews*, 27, (3): 482-489.
38. Duque de Estrada-Riverón, J., Hidalgo-Gato-Fuentes, I., Díaz-Martell, Y. (2010). Microorganismos probióticos en la prevención de caries dentales. *Medisur*, 8, (5): 65-70.

39. Dawood, M. A. O. & Koshio, S. (2016). Recent advances in the role of probiotics and prebiotics in carp aquaculture: A review. *Aquaculture*, 454, 243-251.
40. Dwivedi, M., Kumar, P., Laddha, N. C., Kemp, E. H. (2016). Induction of regulatory T cells: A role for probiotics and prebiotics to suppress autoimmunity. *Autoimmunity Reviews*, 15, 379–392.
41. Egeberg, A., Hansen, P.R., Gislason, G.H. Skov, L., Thyssen, J.P. (2017), Erectile Dysfunction in Male Adults with Atopic Dermatitis and Psoriasis. *The Journal of Sexual Medicine*, 14, (3): 380–386.
42. Enfabebe, 2017. Club Enfabebe: Nutramigen Premium con LGG (En línea) (Actualizado al 26 de noviembre de 2017). Disponible a través de: <https://www.enfabebe.com.mx/productos/formulas-especializadas/nutramigen-premium-con-lgg>
43. Ettinger, G., MacDonald K., Reid, G., Burton, J.P. (2014). The influence of the human microbiome and probiotics on cardiovascular health. *Gut Microbes*, 5, (6): 719–728.
44. Europa Press, 2016. EcoDiario.es: Biosearch life registra en China una cepa probiótica para leches infantiles (En línea) (Actualizado al 29 de junio de 2016). Disponible a través de: <http://ecodiario.economista.es/salud/noticias/7671572/06/16/Biosearch-Life-registra-en-China-una-cepa-probiotica-para-leches-infantiles.html>
45. Faghfoori, Z., Gargari, B. P., Gharamaleki, A. S., Bagherpour, H., Khosroushahi, A. Y. (2015). Cellular and molecular mechanisms of probiotics effects on colorectal cancer. *Journal of Functional Foods*, 18, 463-472.
46. Fagioli, S., Colli, A., Bruno, R., Craxì, A., Battista-Gaeta, G., Grossi, P., et al. (2014). Management of infections pre- and post-liver transplantation: Report of an AISF consensus conference. *Journal of Hepatology*, 60, 1075–1089.
47. FAO/WHO, 1997. FAO/WHO: Declaraciones Nutricionales y Saludables (CAC/GL 23-1997). Directrices para el uso de declaraciones nutricionales y saludables. (En línea) (Actualizado al 2013). Disponible a través de: <http://www.fao.org/ag/humannutrition/33313-033ebb12db9b719ac1c14f821f5ac8e36.pdf>
48. FAO/WHO, 2006. FAO/WHO: Probióticos en los alimentos. Propiedades saludables y nutricionales y directrices para la evaluación. (En línea) (Actualizado al 2006). Disponible a través de: <http://www.fao.org/3/a-a0512s.pdf>

49. FAO/WHO, 2011. FAO/WHO: Codex Alimentarius. Leche y Productos Lácteos. (En línea) (Actualizado al 2011). Disponible a través de: <http://www.fao.org/3/a-i2085s.pdf>
50. Fariq, A., & Saeed, A. (2016). Production and Biomedical Applications of Probiotic Biosurfactants. *Curr. Microbiol.*, 72, (4): 489-495.
51. Farmacias de similares, 2017. Farmacias Similares: Simiprobióticos (En línea) (Actualizado al 22 de noviembre de 2017). Disponible a través de: <https://www.farmaciasdesimilares.com/#!/busqueda/>
52. Farmacia San Pablo, 2017. San Pablo Farmacia: Probióticos (En línea) (Actualizado al 22 de noviembre de 2017). Disponible a través de: <https://www.farmaciasanpablo.com.mx./search/?text=probioticos>
53. Feng, X., Jiang, J., Li, M., Wang, G., You, J., Zuo, J. (2016). Role of intestinal flora imbalance in pathogenesis of pouchitis. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*, 9, (8): 786–790.
54. Figueroa-González, I., Hernández-Sánchez, H., Rodríguez-Serrano, G., Gómez-Ruiz, L., García-Garibay, M., Cruz-Guerrero, A. (2010). Antimicrobial effect of *Lactobacillus casei* strain Shirota co-cultivated with *Escherichia coli* UAM0403. *Revista Mexicana de Ingeniería Química*, 9, (1): 11-16.
55. Flores-Mireles, A. L., Walker, J. N., Caparon, M., Hultgren, S.J. (2015). Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. *Nat. Rev. Microbiol.*, 13, (5): 269–284.
56. Foye, O.T., Huang, I., Chiou, C.C., Walker, W. A., Shi, H. N. (2012). Early administration of probiotic *Lactobacillus acidophilus* and/or prebiotic inulin attenuates pathogen-mediated intestinal inflammation and Smad 7 cell signaling. *FEMS Immunol. Med. Microbiol.*, 65, (3): 467–480.
57. Franz, C .M. A. P., Huch, M., Mathara, J. M., Abriouel, H., Benomar, N., Reid, G., Galvez, A., Holzapfel, W. H. (2014). African fermented foods and probiotics. *International Journal of Food Microbiology*, 190, 84-96.
58. Friso, 2017. Friso: Friso Gold Etapa 3. (En línea) (Actualizado al 01 de diciembre de 2017). Disponible a través de: <https://www.friso.com.mx/me/product-friso-detail/15/friso-gold-3>

59. Fuchs-Tarlovsky, V., Marquez-Barba, M.F., Sriram, K. (2016). Probiotics in dermatologic practice. *Nutrition*, 32, 289-295.
60. Gagnière, J., Raisch, J., Veziat, J., Barnich, N., *et al.* (2016). Gut microbiota imbalance and colorectal cancer. *World Journal of Gastroenterology*, 22, (2): 501-518.
61. García-Barreto, D., García-Fernández R., García- Pérez-Velazco J., Concepción- Milián A., Peix- González, A. (2003). Diagnóstico preclínico de la aterosclerosis: Función endotelial. *Rev. cubana med.*, 42, (1): 58-63.
62. Ghanem, N. A., Elshabasy, N. A., Ibrahim, H. A., Samaha, I. A. (2014). Enterobacteriaceae in Some Marine Fish Fillet *Alexandria Journal of Veterinary Sciences*, 40, 124-131.
63. Ghorbani, A., Pourahmad, R., *et al.*, (2012). Production of probiotic soy yogurt. *Annals of Biological Research*, 3, (6): 2750-2754.
64. Gibson GR, Roberfroid MB. (1995). Dietary modulation of the human colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics. *J. Nutr.*, 125, 1401–1412.
65. Gómez-Duque & M., Acero, F., (2011). Composición y funciones de la flora bacteriana intestinal. *Repertorio de Medicina y Cirugía*, 20, (2): 74-82.
66. González, V., 2014. Manufactura: Industria. Fórmulas Lácteas, un mercado de tres marcas. (En línea) (Actualizado al 09 de mayo de 2014). Disponible a través de: <http://www.manufactura.mx/industria/2014/05/09/formulas-lacteas-un-mercado-de-tres-marcas>
67. González-Hernández, O.R., (2012). Manejo nutricional en la diabetes mellitus tipo 2 y obesidad. *Revista Médica*, 4, (1): 22-31.
68. González-Olivares, L. G., Jiménez-Guzmán, J., Cruz-Guerrero, A., *et al.*, (2011). Liberación de péptidos bioactivos por bacterias lácticas en leches fermentadas comerciales. *Revista Mexicana de Ingeniería Química*, 10, (2): 179-188.
69. GoodMom, 2017. Good Mom: Otipro Supreme® La Liproteína Equilibrada (En línea) (Actualizado al 26 de noviembre de 2017). Disponible a través de https://www.goodmom.com.mx/optipro-supreme-la-proteina-optimizada?gclid=EAlaIqobChMIktOM4cPf1AIVViWBCh2CQw3BEAAYASAAEgLatavD_BwE

70. Gosselink MP, Schouten WR, van Lieshout LM, Hop WCJ, Laman JD and Ruseler-van Embden JGH. (2004). Delay of the first onset of pouchitis by oral intake of the probiotic strain *Lactobacillus rhamnosus* GG. *Dis Colon Rectum*, 47, 876-84
71. Grand View Research, 2016. Grand View Research: Probiotics Market Analysis By Application (Probiotic Foods & Beverages (Dairy Products, Non-Dairy Products, Cereals, Baked Food, Fermented Meat Products, Dry Food), Probiotic Dietary Supplements (Food Supplements, Nutritional Supplements, Specialty Nutrients, Infant Formula, Animal Feed Probiotics), By End-Use (Human Probiotics, Animal Probiotics) And Segment Forecast To 2024 (En línea) (Actualizado a septiembre de 2016). Disponible a través de: <http://www.grandviewresearch.com/industry-analysis/probiotics-market>
72. Group, E.F. 2016. Global Healing Center. Vive saludable: ¿Cuál es la mejor fuente de probióticos para veganos? (En línea) (Actualizado al 23 de septiembre de 2016). Disponible a través de: <http://www.globalhealingcenter.net/salud-natural/la-mejor-fuente-de-probioticos-para-veganos.html>
73. Guzmán-Flores, J.M. & Portales-Pérez, D.P. (2013). Mecanismos de supresión de las células T reguladoras (Treg). *Gaceta Médica de México*. 149, 630-638.
74. Hariri, M., Salehi, R., Feizi, A., Mirlohi, M., Kamali, S., Ghasvand, R. (2015). The effect of probiotic soy milk and soy milk on anthropometric measures and blood pressure in patients with type II diabetes mellitus: A randomized double-blind clinical trial. *ARYA Atheroscler*; 11, (1): 74-80.
75. Harzallah, D. & Belhadj H. (2013). Lactic acid bacteria as Probiotics: Characteristics, selection criteria and role in Immunomodulation of human GI mucosal barrier. En M. Kongo (Ed.), *Biochemistry, Genetics and Molecular Biology- "Lactic Acid Bacteria-R&D for Food, Health and Livestock Purposes"*: (197-216). Sétif, Algeria DOI: 10.5772/2825.
76. Hosny, M., Cassir, N., La Scola, B. (2017). Updating on gut microbiota and its relationship with the occurrence of necrotizing enterocolitis, *Human Microbiome Journal*, 4, 14-19.
77. Huang, S., Vignolles, M-L., Chen, X. D., Loir, Y. L., Jan, G., Schuck, P., Jeantet, R. (2017). Spray drying of probiotics and other food-grade bacteria: A review. *Trends in Food Science & Technology*, 63, 1-17.

78. Iaconelli, C., Lemetais, G., Kechaou, N., Chain, F., Bermúdez-Humarán, L.G., Langella, P., Gervais, P., Beney, L. (2015). Drying process strongly affects probiotics viability and functionalities. *Journal of Biotechnology*, 214, 17-26.
79. Ichim, T.E., Patel, A.N., Shafer, K.A. (2016). Experimental support for the effects of a probiotic/digestive enzyme supplement on serum cholesterol concentrations and the intestinal microbiome. *Journal of Translational Medicine*, 14, (184): 1-9.
80. Johnson, B.R., Klaenhammer, T.R. (2014). Impact of genomics on the field of probiotic research: historical perspectives to modern paradigms. *Antonie Van Leeuwenhoek*, 106, (1): 141-156.
81. Jeronymo-Ceneviva, A. B., De Paula, A.T., Silva, L. F., Todorov, S. D., Mello Franco, B.D.G., Penna, A.L.B. (2014). Probiotic properties of Lactic Acid Bacteria isolated from Water- Buffalo Mozzarella Cheese. *Probiotics and Antimicrobial Proteins*, 6, (3):141-156. DOI: 10.1007/s12602-014-9166-2
82. Juárez-Estrada, M.A., Molina-Hernández, J.A., González-Soto, L. (2010). Un probiótico definido aumenta la exclusión de *Salmonella enterica* serovariedad *Enteritidis* durante la crianza de aves ligeras. *Veterinaria México*, 41, (1): 25-43.
83. Knott, L. (2015). Atopic Eczema. Patient.info. Recuperado de <https://patient.info/health/atopic-eczema>
84. Kojima, Y., Ohshima, T., Seneviratne, C. J., Maeda, N. (2016). Combining prebiotics and probiotics to develop novel synbiotics that suppress oral pathogens. *Journal of Oral Biosciences*, 58, 27-32.
85. Kruis W. (2013). Probiotics. *Digestive Diseases*; 31, 385-387.
86. Kumawat, D.K. & Chishty, N. (2015). Morphological and Molecular Characterization of Lactic acid Bacteria from intestine of Freshwater Fishes and Their Possible Role in Probiotic Feeding in Aquaculture. *South Asian Journal of Experimental Biology*, 5, (3): 101-106.
87. Kurutkan, M.N, Kara, O., Eraslan, I.H. (2015). An implementation on the social cost of hospital acquired infections. *Int. J. Clin. Exp. Med.*, 8, (3): 4433-4445.
88. Labdoor, Inc. 2017. Labdoor: Supplement Rankings. (En línea) (Actualizado al 24 de noviembre de 2017). Disponible a través de: <https://labdoor.com/rankings/probiotics>.

89. Latha, S., Vinothini, G., Dickson-Calvin, D.J., Dhanasekaran, D. (2015). *In vitro* probiotic profile based selection of indigenous actinobacterial probiont *Streptomyces* sp. JD9 for enhanced broiler production. *Journal of Bioscience and Bioengineering*, 20, (20): 1-8.
90. Lee, B.B., Toh, S.L., Ryan, S., *et al.* (2016). Probiotics [LGG-BB12 or RC14-GR1] versus placebo as prophylaxis for urinary tract infection in persons with spinal cord injury [ProSCIUTTU]: a study protocol for a randomised controlled trial. *BMC Urol.*, 16, 16-18.
91. Leite, A.M.O., Miguel, M.A.L., Peixoto, R.S., Ruas-Madiedo, P., Paschoalin, V.M.F., Mayo, B., y Delgado, S., (2015). Probiotic potencial of selected lactic acid bacteria strains isolated from Brazilian kéfir grains. *Journal of Dairy Science*, 98, (6): 3622-3632.
92. Léonard, L., Husson, F., Langella, P., Châtel, J-M., Saurel, R. (2016). Aqueous two-phase system cold-set gelation using natural and recombinant probiotic lactic acid bacteria as a gelling agent. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 141, 338–344.
93. Lercher, P., Widmann, U., Thudium, J. (2014). Hypotension and Environmental Noise: A Replication Study. *Int. J. Environ. Res. Public Health*, 11, 8661-8688.
94. Lilly, D.M. & R.H. Stillwell. (1965). Growth promoting factors produced by microorganisms. *Science*, 147: 747-748.
95. Liong, M. T., & Shah, N. P. (2006). Effects of a *Lactobacillus casei* synbiotic on serum lipoprotein, intestinal microflora, and organic acids in rats. *Journal of Dairy Science*, 89, 1390–1399.
96. London, L.E.E., Kumar, A.H.S., Wall, R., Casey, P. G., O’Sullivan, O., *et al.* (2014). Exopolysaccharide-producing probiotic *Lactobacilli* reduce serum cholesterol and modify enteric microbiota in ApoE-deficient mice. *The Journal of Nutrition*, 144, 1956-1962.
97. Luoto, R., Kalliomaki, M., Laitinen, K. & Isolauri, E. (2010). The impact of perinatal probiotic intervention on the development of overweight and obesity: follow-up study from birth to 10 years. *International Journal of Obesity*, 34, 1531–1537.

98. Luthy, K.E., Larimer, S.G., & Freeborn, D.S. (2017). Differentiating between lactose intolerance, celiac disease, and irritable bowel syndrome-diarrhea. *The Journal for Nurse Practitioners*, 13, (5): 348-353.
99. Lye, H.-S., Rahmat-Ali, G.R., Liong, M.-T. (2010). Mechanisms of cholesterol removal by *Lactobacilli* under conditions that mimic the human gastrointestinal tract. *International Dairy Journal*, 20,169–175.
100. Lytvyn, L., Quach, K., Banfield, L., Johnston, B.C., & Mertz, D. (2016). Probiotics and synbiotics for the prevention of postoperative infections following abdominal surgery: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Hospital Infection*, 92, 130-139.
101. Machairas, N., Pistiki, A., Droggiti, D.I., Georgitsi, M., *et al.* (2015). Pre-treatment with probiotics prolongs survival after experimental infection by multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in rodents: An effect on sepsis-induced immunosuppression. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 45, (4): 376-384.
102. Mackowiak, P.A., (2013). Recycling Metchnikoff: probiotics, the intestinal microbiome and the quest for long life. *Frontiers in public health*, 1, (52): 1-3.
103. Magala, M., Kohajdova, Z., Karovičova, J. (2013). Preparation of lactic acid bacteria fermented wheat-yoghurt mixtures. *Acta Sci. Pol., Technol. Aliment.*, 12, (3): 295-302.
104. Mani-López. E., Palou, E., López-Malo, A. (2014). Probiotic viability and storage stability of yogurts and fermented milks prepared with several mixtures of lactic acid bacteria. *Journal of Dairy Science*, 97, (5): 2578-2590.
105. Mann, G. V., & Spoerry, A. (1974). Studies of a surfactant and cholesteremia in the Maasai. *American Journal of Clinical Nutrition*, 27, 464–469.
106. Manzano, C., Estupiñan, D., Poveda, E. (2012). Efectos clínicos de los probióticos: Qué dice la evidencia. *Rev. Chil. Nutr.*, 39, (1): 98-110.
107. Marketsandmarkets, 2017. Marketsandmarkets: Probiotics Market by Application (Functional Food & Beverages (Dairy, Non-dairy Beverages, Baked Goods, Meat, Cereal), Dietary Supplements, Animal Feed), Source (Bacteria, Yeast), Form (Dry, Liquid), End User (Human, Animal), and Region - Forecast to 2022 (En línea) (Actualizado a septiembre de 2017). Disponible a través de:

<http://www.marketsandmarkets.com/Market-Reports/probiotic-market-advanced-technologies-and-global-market69.html?gclid=CIng9pqpKNIC Fcm3wAodeKUHqQ>

108. Markowiak, P., & Slizewska, K. (2017). Effects of Probiotics, Prebiotics, and Synbiotics on Human Health. *Nutrients*, 9, (1021): 1-30.
109. Martín-Aragón, M.T. (2009). Fórmulas lácteas especiales. *Farmacia Profesional*, 23, (2): 58-63
110. Martín-Ramírez, J.F., Domínguez-Borgua, A., Vázquez-Flores, A. D. (2014). Sepsis. *Medicina Interna de México*, 30, (2): 159-175. Artículo de Revisión.
111. Martins, F.S., Elian, S.D.A., Vieira, A.T., et .al. (2011). Oral treatment with *Saccharomyces cerevisiae* strain UFMG 905 modulates immune responses and interferes with signal pathways involved in the activation of inflammation in a murine model of typhoid fever. *International Journal of Medical Microbiology*, 301, 359–364.
112. MedlinePlus, 2017. MedlinePlus: Alergia. (En línea) (Actualizado al 30 de Noviembre de 2017). Disponible a través de: <https://medlineplus.gov/spanish/allergy.html>
113. Meléndez-Lugo, J.J. (2012). Pouchitis: Principal complicación de la proctocolectomía total restaurativa con reservorio ileo-anal en pacientes con CUCI. *Revista Médica de Costa Rica y Centroamérica*, LXIX, (600): 59-67.
114. Mercado, P., & Vilchis, G., (2013). La obesidad infantil en México. Alternativas en Psicología. *Revista Semestral. Tercera Época, Año XVII* (28). 49-57.
115. Miranda-Novales, M.G. & Cruz-García, E. (2012). Uso de probióticos en Pediatría. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología*, 32, (2): 74-80.
116. Miremadi, F., Sherkat, F., & Stojanovska, L. (2016). Hypocholesterolaemic effect and anti-hypertensive properties of probiotics and prebiotics: A review. *Journal of Functional Foods*, 25, 497–510.
117. Mitchell, C.M., Davy, B.M., Halliday, T.M., et al. (2015). The effect of prebiotic supplementation with inulin on cardiometabolic health: Rationale, design, and methods of controlled feeding efficacy trial in adults at risk of type 2 diabetes. *Contemp. Clin. Trials*, 45, 328–337.

118. Moesker, F.M., Van Kampen, J.J.A., Van Rossum, A.M.C., de Hoog, M., *et al.*, (2016). Viruses as Sole Causative Agents of Severe Acute Respiratory Tract Infections in Children. *PLOS ONE*, 11, (3): 1-15.
119. Mohanty, R., Bianca, N., & Neha, S. (2012). The potential role of probiotics in periodontal health. *Revista Sul-Brasileira de Odontología*, 9, (1): 85-88.
120. Mohideen, M. & Haniffa, M.A. (2015). Effect of probiotic on microbiological and haematological responsiveness of cat fish (*Heteropneustes fossilis*) challenged with bacteria *Aeromonas hydrophila* and Fungi *Aphanomyces invadans*. *Journal Aquaculture Research and Development*, 6, (12): 1-6.
121. Mohsin, M., Guenther, S., Schierack, P., Tedin, K., Wieler, L. H. (2015). Probiotic *Escherichia coli* Nissle 1917 reduce growth, Shiga toxin expression, release and thus cytotoxicity of enterohemorrhagic *Escherichia coli*. *International Journal of Medical Microbiology*, 305, 20-26.
122. mordorintelligence.com, 2017. Mordor Intelligence: Feed Probiotics Market - Segmented by Type, Animal Type and Geography (2017 - 2022) (En línea) (Actualizado a noviembre de 2017). Disponible a través de <https://www.mordorintelligence.com/industry-reports/global-probiotics-market-industry>
123. Mulero-Cánovas, J., Zafrilla-Rentero, P., Martínez-Cachá-Martínez, A., *et al.*, (2011). Péptidos bioactivos. *Clínica e Investigación en Arteriosclerosis*, 23, (5): 219-227.
124. National Institutes of Health, 2017. National Institutes of Health: Health Information. Dictionary of dietary supplement terms. (En línea) (Actualizado al 24 de noviembre de 2017). Disponible a través de: <https://ods.od.nih.gov/HealthInformation/dictionary.aspx>
125. Nido, 2017. Nido: ¿Qué son las leches especializadas? (En línea) (Actualizado al 24 de noviembre de 2017). Disponible a través de: <https://www.nido.com.mx/articulo/que-son-las-leches-especializadas>
126. Nido, 2017. Nido: ¿Por qué NIDO® tiene probióticos y para qué le sirven? (En línea) (Actualizado al 26 de noviembre de 2017). Disponible a través de: <https://www.nido.com.mx/articulo/por-que-nidor-tiene-probioticos-y-para-que-le-sirven>

127. Notimex (2015). El Economista: Preocupante estimación del gasto en sobrepeso y obesidad para 2017. (En línea) (Actualizado al 12 de diciembre de 2015). Disponible a través de: <https://www.eleconomista.com.mx/politica/Preocupante-estimacion-del-gasto-en-sobrepeso-y-obesidad-para-2017-20151212-0025.html>
128. Ogunjimi, A. 2017. Muy Fitness: Probióticos para los diabéticos. (En línea) (Actualizado al 26 de noviembre de 2017). Disponible a través de: https://muyfitness.com/probioticos-diabeticos-info_13811/
129. OMS, 2016. Organización Mundial de la Salud: Informe mundial sobre la diabetes. (En línea) (Actualizado a Abril de 2016). Disponible a través de: <http://www.who.int/diabetes/global-report/es/>
130. Öner, Ö, Aslim B., Aydaş, S. B. (2014). Mechanisms of Cholesterol-Lowering Effects of Lactobacilli and Bifidobacteria Strains as Potential Probiotics with Their *bsh* Gene Analysis. *J. Mol. Microbiol. Biotechnol.*, 24, 12–18.
131. Ortega-Anaya, J., & Hernández-Santoyo, A. (2016). Production of bioactive conjugated linoleic acid by the multifunctional enolase from *Lactobacillus plantarum*. *International Journal of Biological Macromolecules*, 91, 524-535.
132. Ozyurt, V.H, & Otles, S. (2014). Properties of probiotics and encapsulated probiotics in food. *Acta Scientiarum Polonorum, Technologia Alimentaria*, 13, (4): 413-424.
133. Padilla, E.C., Núñez, A.M., Padilla, A.G., Lobos G.O. (2012). Genes de virulencia y bacteriocinas en cepas de *Enterococcus faecalis* aisladas desde diferentes muestras clínicas en la Región del Maule. *Revista chilena de infectología*, 29, (1): 55-61.
134. Palacios, T., Coulson, S., Butt, H., Vitetta, L. (2014).The gastrointestinal microbiota and multi-strain probiotic therapy: In children and adolescent Obesity. *Advances in Integrative Medicine*, 1, 2-8.
135. Pasteur, L. (1873). Improvement in brewing beer and ale. *United States Patent Office. Letters Patent No.135,245* (En línea) (Actualizado al 28 de Enero de 1873). Disponible a través de: <https://www.google.com/patents/US135245>
136. Patel, S., Shukla, R., Goyal, A. (2015). Probiotics in valorization of innate immunity across various animal models. *Journal of Functional Foods*, 14, 549-561.

137. Pawankar, R., Canonica, G.W., Holgate, S.T., Lockey, R.F. (2011). Libro Blanco sobre Alergia de la World Allergy Organization (WAO). Resumen Ejecutivo. (En línea) (Actualizado al 2011). Disponible a través de: http://www.worldallergy.org/UserFiles/file/WWBOA_Executive-Summary_Spanish.pdf
138. Peredo-Suárez, Z.D., Verdalet-Guzmán, I., López del Castillo-Lozano, M. (2012). Bacterias probióticas para la prevención de la caries. *Revista de Divulgación Científica y Tecnológica de la Universidad Veracruzana*, XXV, (2).
139. Pessione, A., *et al.* (2015). Characterization of potentially probiotic lactic acid bacteria isolated from olives: Evaluation of short chain fatty acids production and analysis of the extracellular proteome. *Food Research International*, 67, 247-254.
140. Pinzón, C.E., Serrano, M. L., Sanabria, M. C., (2009). Papel de la vía fosfatidilinositol-3-kinasa (PI3K/Akt) en humanos. *Revista Ciencias de la Salud*, 7, (2): 47-66.
141. Placer, D., 2017. EDeconomíaDigital: Activia estríe las ventas de Danone (En línea) (Actualizado al 17 de febrero de 2017). Disponible a través de: http://www.economiadigital.es/directivos-y-empresas/activia-estrine-las-ventas-de-danone_189035_102.html
142. Plé, C., Breton, J., Daniel, C., Foligné, B. (2015). Maintaining gut ecosystems for health: Are transitory food bugs stowaways or part of the crew? *International Journal of Food Microbiology*, 213, 139–143.
143. Pomares, J., Palomino, R., Gómez, C.J., Gómez-Camargo, D. (2012). Metabolic Syndrome and Perioperative Complications During Elective Surgery Using General Anesthesia. *Revista Colombiana de Anestesiología*, 40, (2): 106-112.
144. Prina, S., Royer, H. (2014). The importance of parental knowledge: Evidence from weight report cards in Mexico. *Journal of Health Economics*, 37, 232–247.
145. ProChile.cl, 2012. ProChile Los Angeles: Estudio de Mercado Alimentos Naturales Saludables en EE.UU. (En línea) (Actualizado a Noviembre de 2012). Disponible a través de: <http://www.piaschile.cl/wp-content/uploads/2015/04/Estudio-de-Mercado-alimentos-Naturales-Saludables-en-EEUU.pdf>

146. Promofarma.com, 2017. PromoFarma.com: Lactoflora salud bucodental 30 comp (En línea) (Actualizado al 22 de noviembre de 2017). Disponible a través de: <https://www.promofarma.com/lactoflora-salud-bucodental-30comp>
147. Prudhviraj, G., Vaidya, Y., Kumar, S., Kumar, A., Kaur, P., *et al.* (2015). Effect of co-administration of probiotics with polysaccharide based colon targeted delivery systems to optimize site specific drug release. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 97, 164-172.
148. P.R. Vademecum, 2017. P.R. Vademecum: Similac® Gain 2 IQ™ Plus Immunify™ (En línea) (Actualizado a 2018). Disponible a través de: <http://mx.prvademecum.com/producto.php?producto=13716>
149. Quick, M. (2015). Cochrane commentary: probiotics for prevention of acute upper respiratory infection. *Explore*, 11, (5): 418-420.
150. Ramírez, M. 2012. Noticias del Tecnológico de Monterrey: Pulverizan el *Lactobacillus casei* y crean bebida que no requiere de refrigeración (En línea) (Actualizado al 21 de noviembre de 2017). Disponible a través de: <http://www.itesm.mx/wps/wcm/connect/snc/portal+informativo/por+tema/investigacion/pulverizanlactobacilluscaseicreanbebidaquenorequiererefrigeracionsep112012#sthash.zGfToTRw.dpuf>
151. Ramírez-Ramírez, J.C., Rosas-Ulloa, P., Velázquez-González, M.Y., Ulloa, J.A., Arce-Romero, F. (2011). Bacterias lácticas: Importancia en alimentos y sus efectos en la salud. *Revista Fuente*, 7, 1-16.
152. Ramírez-Romero, G., Reyes-Velazquez, M., Cruz-Guerrero, A. (2013). Estudio del nejayote como medio de crecimiento de probióticos y producción de bacteriocinas. *Revista Mexicana de Ingeniería Química*, 12, (3): 463-471.
153. Reis de Souza, T. C., Mariscal-Landín, G., Escobar-García, K., (2010). Algunos factores fisiológicos y nutricionales que afectan la incidencia de diarreas posdestete en lechones. *Veterinaria México*, 41, (4): 275-288.
154. Reyes-Esparza, J.A., & Rodríguez-Fragoso, L. (2012). Los probióticos: ¿Cómo una mezcla de microorganismos hacen un gran trabajo? *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas*, 43, (1): 7-17.

155. Rodríguez, M.A. 2016. El Economista: Fabricantes de leche tendrán que rendir cuentas. (En línea) (Actualizado al 22 de agosto de 2016). Disponible a través de: <https://www.eleconomista.com.mx/empresas/Fabricantes-de-leche-tendran-que-rendir-cuentas-20160822-0121.html>
156. Rong, J., Zheng, H., Liu, M., Hu, X., Wang, T., *et al.* (2015). Probiotic and anti-inflammatory attributes of an isolate *Lactobacillus helveticus* NS8 from Mongolian fermented *koumiss*. *BMC. Microbiology*, 15, (196): 1-11.
157. Rouxinol-Dias, A.L., Pinto, A.R., Janeiro, C., Rodrigues, D., Moreira, M., *et al.* (2016). Probiotics for the control of obesity – Its effect on weight change. *Porto Biomedical Journal* 1, (1): 12-24.
158. Rund, S.A., Rohde, H., Sonnenborn, U., Oelschlaeger, T.A., (2013). Antagonistic effects of probiotic *Escherichia coli* Nissle 1917 on EHEC strains of serotype O104:H4 and O157:H7. *International Journal of Medical Microbiology*, 303, 1-8.
159. Ryan, J.J., Douglas H., Morgan, S., Mikolai, J. Heather, Z. (2015). Effect of the probiotic *Saccharomyces boulardii* on cholesterol and lipoprotein particles in hypercholesterolemic adults: A single-arm, open-label pilot study. *The Journal of Alternative and Complementary Medicine*, 21, (5): 288-293.
160. San Pablo Farmacia, 2017. San Pablo Farmacia: Novamil Symbiotic Etapa 2 (En línea) (Actualizado al 26 de noviembre de 2017). Disponible a través de: <https://www.farmaciasanpablo.com.mx/bebes/formulas-infantiles/especializadas/novamil-symbiotic-etapa-2/p/000000000009580025>
161. Sánchez, A.C., García-Aranda, J.A. (2012). Pancreatitis aguda. *Bol. Med. Hosp. Infant. Mex.*, 69, (1): 3-10.
162. Secretaría de Economía, 2012. Secretaría de Economía: Análisis del Sector Lácteo en México. (En línea) (Actualizado a Marzo de 2012). Disponible a través de: (http://www.economia.gob.mx/files/comunidad_negocios/industria_comercio/informacionSectorial/analisis_sector_lacteo.pdf).
163. Sharma, S., Singh, R., & Rana, S. (2011). Bioactive Peptides: A Review. *International Journal Bioautomation*, 15, (4): 223-250.
164. Shingisov, A., Alibekov, R., Erkebaeva, S., Nurseitova, Z., *et al.* (2015). Desorption Isotherms of the *Koumiss* and *Shubat* Clots Enriched by Various Additives. *Modern Applied Science*, 9, (8): 409-416.

165. Smith, J. D. (2011). Pharmacists' guide to infant formulas for term infants. *Journal of the American Pharmacists Association*, 51, (3): 28-37.
166. Splichalova, A., Splichal, I., Sonnenborn, U., Rada, V. (2014). A modified MacConkey agar for selective enumeration of necrotoxicogenic *E. coli* O55 and probiotic *E. coli* Nissle 1917. *Journal of Microbiological Methods*, 104, 82-86.
167. Takeshita, J., Grewal, S., Langan, S.M., Mehta, N.N., Ogdie, A., *et al.* (2017). Psoriasis and comorbid diseases: Epidemiology. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 76, (3): 377-390.
168. Tejeda, C., 2013. El Economista: IEPS a chatarra favorecerá al segmento saludable. (En línea) (Actualizado al 03 de diciembre de 2013) Disponible a través de : eleconomista.com.mx/node/476197?cx_relacionadas=Nota02
169. Terpolilli, N.A., Moskowitz, M.A., Plesnila, N. (2012). Nitric oxide: considerations for the treatment of ischemic stroke. *J Cereb. Blood Flow Metab.*, 32, (7): 1332–1346.
170. Thomas, D.W., & Greer, F.R. (2010). Clinical report-probiotics and prebiotics in pediatrics. *Pediatrics*, 126, (6): 1217-1231.
171. Tien, M. T., Girardin, S. E., *et al.*, 2006. Anti-inflammatory effect of *Lactobacillus casei* on *Shigella*-infected human intestinal epithelial cells. *The Journal of Immunology*, 176, (2): 1228-1237.
172. Toche N., 2017. El Economista: La importancia de la nutrición en bebés prematuros (En línea) (Actualizado al 14 de junio de 2017). Disponible a través de: <https://www.eleconomista.com.mx/arteseideas/La-importancia-de-la-nutricion-en-bebes-prematuros-20170614-0076.html>
173. Troge, A., Scheppach, W., Schroeder, B.O., Rund, S.A., Heuner, K., *et al.*, (2012). More than a marine propeller – the flagellum of the probiotic *Escherichia coli* strain Nissle 1917 is the major adhesin mediating binding to human mucus. *International Journal of Medical Microbiology*, 302, 304– 314.
174. Umu, Ö.C.O., Bäuerl C, Oostindjer, M., Pope, P.B., Hernández, P.E., *et al.*, (2016). The potential of class II bacteriocins to modify gut microbiota to improve host health. *PLoS ONE*, 11, (10): 1-22.
175. Valdovinos, M.A., Montijo. E., Abreu, A. T., *et al.* (2017). Consenso mexicano sobre probióticos en gastroenterología. The Mexican consensus on probiotics in gastroenterology. (Artículo de revisión). *Revista de gastroenterología de México*, 82, (2): 156-178.

176. Velázquez, O., Aparicio de la Rosa, P. A., *et al.*, (2014). Los probióticos en la alimentación y en la salud. *CESSA Investiga trabajos del centro de investigación*, 1, 28-47.
177. Vilaplana, M. (2006) Enfermedades y trastornos gastrointestinales Tratamiento dietético. *Ámbito Farmacéutico Nutrición*, 25, (3): 70-77.
178. Villanueva-Flores, R. (2015). Probióticos: una alternativa para la industria de alimentos. *Ingeniería Industrial*, 33, 265-275.
179. Wei, S.H., Chen, Y.P., Chen, M.J., (2015). Selecting probiotics with the abilities of enhancing GLP-1 to mitigate the progression of type-1 diabetes *in vitro* and *in vivo*. *Journal of Functional Foods*, 18, 473-486.
180. WGO, 2011. Guía Práctica de la Organización Mundial de Gastroenterología: Probióticos y prebióticos. (En línea) (Actualizado a Octubre de 2011). Disponible a través de: <http://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/probiotics-spanish-2011.pdf>
181. WGO, 2012. Guías Mundiales de la Organización Mundial de Gastroenterología: Enfermedad celíaca. (En línea) (Actualizado a Abril de 2012). Disponible a través de: <http://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/celiac-disease-spanish-2013.pdf>
182. WGO, 2015. Guías Mundiales de la Organización Mundial de Gastroenterología: Síndrome de Intestino Irritable: Una perspectiva mundial. (En línea) (Actualizado a Septiembre de 2015). Disponible a través de: <http://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/irritable-bowel-syndrome-spanish-2015.pdf>
183. Wheeler, K. E., Cook, D.J, Mehta, S., Calce, A., Guenette, M., *et al.*, (2016). Use of probiotics to prevent ventilator-associated pneumonia: A survey of pharmacists' attitudes. *Journal of Critical Care*, 31, 221-226.
184. Wohlgemuth, S., Loh G., Blaut M. (2010). Recent developments and perspectives in the investigation of probiotic effects. *International Journal of Medical Microbiology*, 300, 3–10.
185. Yang, B., Chen, H., Tian, F., Zhao, J., Gu, Z., *et al.* (2015). Complete genome sequence of *Lactobacillus plantarum* ZS2058, a probiotic strain with high conjugated linoleic acid production ability. *Journal of Biotechnology*, 214, 212-213.

186. Yang, G., Jiang, Y., Yang, W., Du, F., *et al.* (2015). Effective treatment of hypertension by recombinant *Lactobacillus plantarum* expressing angiotensin converting enzyme inhibitory peptide. *Microbial Cell Factories*, 14, (202): 1-9.
187. Yowell, M. (2014). Using probiotics to prevent necrotizing enterocolitis: Why have we not changed practice? *Journal of Neonatal Nursing*, 20, 214-217.
188. Yu, Y.J., Amorin, M., Marques, C., Calhau, C., Pintado, M. (2016). Effects of whey peptide extract on the growth of probiotics and gut microbiota. *Journal of Functional Foods*, 21, 507–516.
189. Zhang, J.-W., Du, P., Gao, J., Yang, B.-R., Fang, W.-J., Ying, Ch.-M. (2012). Preoperative Probiotics Decrease Postoperative Infectious Complications of Colorectal Cancer. *The American Journal of the Medical Sciences*, 343, (3): 199-205.
190. Zuñiga, N., 2015. Reforma. Economía: Vitaminan al mercado de suplementos (En línea) (Actualizado al 02 de Julio de 2017). Disponible a través de:
<http://www.reforma.com/aplicacioneslibre/articulo/default.aspx?id=581199&md5=d026168a6f36aee7f457279166be6ef0&ta=0dfdbac11765226904c16cb9ad1b2efe&po=4>