



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE QUÍMICA

PROBIOTICOS Y SALUD HUMANA

TRABAJO MONOGRÁFICO DE ACTUALIZACIÓN

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICO DE ALIMENTOS

PRESENTA

GIOVANNI ANTONIO CERVANTES NEGRETE



MÉXICO, D.F.

2014



Universidad Nacional
Autónoma de México



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: QFB. AURORA IRMA ORTEGON AVILA
VOCAL: M. en C. LUCIA CORNEJO BARRERA
SECRETARIO: Dr. HUGO ANTONIO HERNANDEZ PEREZ
1er. SUPLENTE: M. en C. NORMA ANGELICA CAMACHO DE LA ROSA
2° SUPLENTE: Dra. ILIANA ELVIRA GONZALEZ HERNANDEZ

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:

**FACULTAD DE QUÍMICA, UNAM
MÉXICO, D.F.**

ASESOR DEL TEMA:

DR. HUGO ANTONIO HERNÁNDEZ PÉREZ

SUSTENTANTE:

GIOVANNI ANTONIO CERVANTES NEGRETE

ÍNDICE

	Página
RESUMEN	1
OBJETIVOS	2
INTRODUCCIÓN	3
CAPITULO I	6
1. Probióticos.....	7
1.1 Historia de los probióticos.....	7
1.2 Definición	7
1.3 Requisitos de cepas probióticas	9
1.4 Gama de cepas probióticas	13
1.5 Condiciones que se deben cumplir para producir efectos a la salud.....	14
1.6 Beneficios a la salud de los probióticos.....	15
CAPITULO II	17
2. Prebióticos.....	18
2.1 Definición	18
2.2 Requisitos para ser prebiótico.....	19
2.3 Gama de prebióticos	20
2.4 Beneficios a la salud de los prebióticos.....	27
2.5 Mecanismo de acción de prebióticos.....	29
CAPITULO III	34
3. Modo de acción de cepas probióticas.....	35
3.1 Mecanismo de adhesión	35
3.2 Habilidad de probióticos para alterar microbiota intestinal	36
3.3 Captura de información entre células del hospedero y probióticos.....	36
CAPITULO IV	39
4. Probióticos y Metabolismo Humano.....	40
4.1 Enfoque simbiótico.....	40
4.2 Contribuciones microbianas al metabolismo de hidratos de carbono	40

4.3 Modificación de niveles de triglicéridos y colesterol	42
CAPITULO V	45
5. Probióticos y Microbiota Intestinal	46
5.1 Microbiota Intestinal	46
5.2 Factores que influyen en la composición de la microbiota intestinal.....	50
5.2.1 Factores genéticos del hospedero y ecosistema de la microbiota intestinal	50
5.2.2 Dieta y sistema microbiano intestinal	51
5.2.3 Envejecimiento y composición de la microbiota intestinal.....	52
5.2.4 Antibióticos	54
5.2.5 País de origen, estilo de vida y edad	55
5.3 Principal función de la microbiota intestinal desde el punto de vista del hospedero	59
CAPITULO VI	60
6. Probióticos y Sistema Inmune	61
CAPITULO VII	65
7. Probióticos y Patógenos	66
CAPITULO VIII	69
8. Probióticos y Enfermedades.....	70
8.1 Probióticos y obesidad	70
8.2 Probióticos y diabetes mellitus	85
8.3 Probióticos y cáncer de colon rectal (CCR).....	89
8.3.1 Mecanismos por los que las bacterias probióticas pueden inhibir CCR	90
8.4 Probióticos y Enfermedades Inflamatorias Intestinales (EII)	96
8.5 Probióticos y mala digestión de lactosa	97
8.6 Probióticos y diarrea	100
8.6.1 Diarrea asociada con antibióticos (DAA).....	100
8.6.2 Diarrea infecciosa	103
8.7 Probióticos y Enfermedades atópicas	103
8.7.1 Infecciones del tracto urogenital	107
8.8 Probióticos y cirugías gastrointestinales	108
PERSPECTIVAS	111
CONCLUSIONES	116
ANEXO A	119

ANEXO C.....	122
REFERENCIAS.....	130

Índice de Tablas

	Página
Tabla 1. Microorganismos usados como probióticos.	14
Tabla 2. Efectos benéficos para la salud de algunos probióticos.	¡Error! Marcador no definido. 15
Tabla 3. Efectos nutricionales y los beneficios potenciales para la salud de algunos prebióticos.	28
Tabla 4. Composición química de las fracciones lipoproteicas.	43
Tabla 5. Principales géneros microbianos presentes en diferentes nacionalidades, edad y enfermedades en el intestino humano.	56
Tabla 6. Estudios en observaciones humanas reportando diferencias entre microbiota intestinal de sujetos humanos con obesidad en comparación con controles.	73
Tabla 7. Estudios que informan las diferencias en la microbiota intestinal relacionada con la pérdida de peso o la absorción de energía en el ser humano adulto o adolescente.	77
Tabla 8. Resumen de los estudios de informes en humanos de los efectos de las cepas probióticas en el peso corporal u otras medidas antropométricas.	79
Tabla 9. Estudios clínicos con probióticos utilizados en diarrea asociada a antibióticos.	102
Tabla 10. Estudios clínicos con probióticos probados para aliviar los síntomas de las enfermedades atópicas.	105
Tabla 11. Resumen de los estudios sobre el efecto de los probióticos en cirugías gastrointestinales.	109

Índice de Figuras

	Página
Figura 1. Directrices de la OMS para la evaluación de los probióticos para uso alimentario.	12
Figura 2. Estructura química de los FOS.....	21
Figura 3. Estructura química de la inulina.	22
Figura 4. Estructura química de los XOS.	22
Figura 5. Síntesis de GaOS a partir de lactosa.	23
Figura 6. Estructura química de GaOS.....	23
Figura 7. Estructura química de glucoproteínas de mucina.....	25
Figura 8. Síntesis de oligosacáridos por glicosilación.....	26
Figura 9. Posibles mecanismos de acción de los prebióticos y su efecto en la salud.....	32
Figura 10. Modelo de acción directa de los oligosacáridos en la prevención de infecciones.....	33
Figura 11. Representación de la estructura de una lipoproteína.	42
Figura 12. Los géneros microbianos numéricamente dominantes en el tracto gastrointestinal humano adulto.	48
Figura 13. Comparación de la distribución principal de filos de bacterias en las heces en diferentes etapas de la vida.	53
Figura 14. Relación entre la microbiota intestinal, las CEI y el sistema inmune del hospedero.....	63
Figura 15. Algunos mecanismos de probióticos con los que inducen varias respuestas benéficas al hospedero.....	68
Figura 16. Destino de la lactosa en el tracto gastrointestinal.....	99

Abreviaturas

ADN. Ácido desoxirribonucleico.

AGCC. Ácidos grasos de cadena corta.

AXOS. Arabinosilo-oligosacáridos.

BAL. Bacterias ácido lácticas.

BPM. Bajo peso molecular.

CEI. Células epiteliales intestinales.

CTreg. Células T reguladoras.

CU. Colitis ulcerosa.

DBPC. *Double-Blind Placebo-Controlled* (Doble ciego controlado con placebo).

EC. Enfermedad de Crohn.

EFSA. *European Food Safety Authority* (Autoridad Europea en Seguridad Alimentaria).

EII. Enfermedades Inflammatorias Intestinales.

FDA. *Food Drug Administration* (Administración de Alimentos y Fármacos).

FISH. *Fluorescent in situ hybridization.* (Hibridación in situ fluorescente).

FOS. Fructo-oligosacáridos.

GaOS. Galacto-oligosacáridos.

GOS. Gluco-oligosacáridos.

Ig. Inmunoglobulinas.

IMC. Índice de masa corporal.

ITU. Infección del tracto urinario.

LDL. Lipoproteína de baja densidad.

NHPD. *Natural Health Product Directorate* (Dirección de Producto en Salud Natural).

PCR. *Polimerase chain reaction* (Reacción en cadena de la polimerasa).

rRNA. *Ribosomal ribonucleic acid* (Ácido ribonucleico ribosomal).

SII. Síndrome del intestino irritable.

TGOS. Transgalacto-oligosacáridos.

UFC. Unidades formadoras de colonia.

USA. Estados Unidos de América.

XOS. Xilo-oligosacáridos.

RESUMEN

La microbiota intestinal es una población compleja y dinámica de diferentes especies bacterianas, representa una importante contribución a la salud del hospedero. Esta microbiota juega un papel clave mediante la promoción de la integridad de la barrera epitelial y el desarrollo de la inmunidad de la mucosa.

El término "probiótico" se definió por un Panel de Expertos de la OMS como "Microorganismos vivos que cuando se administran en cantidades adecuadas confieren un beneficio a la salud del hospedero" (FAO / OMS, 2002).

Estos probióticos juegan un papel importante en la salud humana por lo que han sido objeto de numerosos estudios científicos y publicaciones que demuestran su eficacia en el tracto gastrointestinal. En los últimos años ha habido un aumento significativo en la investigación sobre la caracterización y verificación de los posibles beneficios para la salud asociados con su uso.

Los principales efectos atribuidos a los probióticos han sido probados en ensayos clínicos, otros han sido adquiridos a partir de los ensayos in vitro que requieren la transposición in vivo con el fin de ser validados. Los principales informes en la literatura para la aplicación de probióticos se han hecho para el tratamiento de enfermedades infecciosas como la diarrea, el alivio de enfermedades inflamatorias intestinales crónicas, inmuno-modulación, la reducción de colesterol, disminución del riesgo de cáncer de colon, mejora de la digestión de lactosa, reducción de alergias, y el efecto sobre la microbiota intestinal nativa; siendo estos algunos de los principales efectos benéficos a la salud humana por mencionar algunos.

A pesar de las numerosas investigaciones de los beneficios para la salud, la información sobre las cepas probióticas, su aplicación específica, y la dosis suficiente, no está completamente estudiada.

En este trabajo monográfico de actualización se presenta la información más relevante que existe en la literatura con respecto a los probióticos, examinándose cómo se están aplicando para la mejora de la salud humana; en que situaciones se están empleando; y además se revisa la evidencia científica detrás de su uso mediante una investigación bibliográfica exhaustiva de los ensayos experimentales, clínicos, terapéuticos, que demuestran dichos beneficios a la salud.

OBJETIVOS

- General.

Mostrar el panorama actual de los probióticos y su impacto en la salud humana, así como la investigación científica que demuestra los beneficios a la salud.

- Particulares.

Establecer la definición actual de probiótico y las características que debe cumplir para que sea considerado como tal.

Establecer cómo la modulación de la microbiota intestinal del hospedero a través de la administración o el consumo de microorganismos probióticos proporcionan beneficios para la salud.

Establecer cuáles son los beneficios a la salud que se han atribuido a los probióticos mediante ensayos clínicos, experimentales, terapéuticos, entre otros.

INTRODUCCIÓN

Louis Pasteur desarrolló la teoría de los gérmenes, lo cual sentó las bases para la comprensión de la patogénesis microbiana, también fue uno de los primeros en postular que nuestra salud se entrelaza con la vida de los microorganismos no patógenos residentes en el organismo. Ahora sabemos que nuestras superficies mucosas están colonizadas por una colección enormemente grande, compleja y dinámica de microorganismos.

El impacto de estas comunidades microbianas nativas en nuestra fisiología es probable que sea más pronunciado en el intestino, ya que este órgano alberga la gran mayoría de nuestras bacterias. El colon es el sitio principal de la colonización microbiana y, por lo general, la microbiota nativa se considera que se compone de más de 500 especies diferentes de bacterias. Estudios moleculares recientes han confirmado este punto de vista de la diversidad microbiana en el intestino.

Los microorganismos intestinales llevan a cabo una multitud de reacciones bioquímicas y pueden ser considerados de forma colectiva como metabólicamente activos. Sin embargo, el papel de dichos microorganismos del intestino en la fisiología humana fue subestimado en gran medida hasta la década de 1980 por varias razones:

En primer lugar, porque sólo una pequeña fracción de las bacterias podía ser cultivada, y por lo tanto el papel y la taxonomía de miles de millones de bacterias eran desconocidos. Por otra parte, el interés en el papel metabólico de la bacteria se centró principalmente en su potencial para fermentar los alimentos y producir toxinas. Como consecuencia, la investigación médica se dedicó principalmente a abordar cómo luchar contra los microorganismos patógenos para evitar una epidemia mundial o para gestionar infecciones responsables de enfermedades graves y la mortalidad.

Estos puntos de vista han cambiado en las últimas décadas. La microbiota intestinal se ha revisado de manera más positiva, con el concepto de probióticos, basado en el argumento de que algunas bacterias actúan positivamente sobre la salud del hospedero, lo que afectó claramente dicha evolución del estudio de los microorganismos en el intestino.

Durante los últimos años, han surgido nuevas tecnologías que incluyen enfoques metagenómicos, el uso de ratones libres de gérmenes, modelos animales genéticamente modificados, y modelos animales inflamatorios. Estos avances nos han permitido comprender mejor las interacciones entre la microbiota intestinal nativa y la fisiología del hospedero; por lo que los probióticos han sido reconocidos como agentes promotores de la salud. Dichos avances en las metodologías moleculares ilustran el potencial de los probióticos en contra de una multitud de condiciones.

El concepto de prebióticos se introdujo en 1995 por Gibson y Roberfroid como un enfoque alternativo para la modulación de la microbiota intestinal. A lo largo de los años los probióticos se han definido de varias maneras, dependiendo de nuestra comprensión de los mecanismos de acción de sus efectos sobre la salud y el bienestar de los seres humanos, hasta que finalmente "Probiótico" se definió por las Naciones Unidas y el Panel de Expertos de la OMS como "Microorganismos vivos que cuando se administran en cantidades adecuadas confieren un beneficio a la salud del hospedero" (FAO/OMS, 2002).

Por lo tanto los probióticos juegan un papel importante tanto en la salud humana como en la enfermedad. La función principal de los probióticos, desde el punto de vista del hospedador es prevenir la colonización por microorganismos potencialmente patógenos, fuentes importantes de energía para la pared del intestino, moduladores importantes del sistema inmune, no sólo educando al sistema inmune sino también sirviendo como fuente importante de estimuladores inmunes a lo largo de la vida en individuos sanos.

Para ser caracterizado como "probióticos", los microorganismos deberán demostrar que ejercen un efecto benéfico sobre el consumidor, no patógeno, no tóxico y libre de efectos secundarios adversos significativos, mantener la estabilidad durante la vida útil prevista del producto, contener un número suficiente de células viables para conferir el beneficio para la salud, entre otros.

Hoy en día con todos los estudios científicos que se han realizado con probióticos, no hay duda que ayudan a equilibrar las funciones vitales esenciales para el hospedero y participa en el mantenimiento de la salud.

En este contexto, la vinculación de alimentos y la salud, los probióticos aún continúan siendo objeto de numerosos estudios científicos y publicaciones que demuestran su eficacia terapéutica en el tracto gastrointestinal. Al mismo tiempo, la industria está explotando estos resultados y la promoción de sus productos, haciendo afirmaciones que sugieren que el consumo de estos alimentos será benéfico para la salud.

CAPITULO I

PROBIÓTICOS

1. Probióticos

1.1 Historia de los probióticos

Los humanos han consumido cultivos de bacterias vivas por siglos en forma de leches fermentadas sin ningún conocimiento de los ingredientes activos o de su funcionamiento. Metchnikoff atribuyó la buena salud de los campesinos búlgaros a la ingestión de kéfir, un producto de leche fermentada. El aisló un microorganismo que lo nombró *Bulgarian bacillus*, que ahora se conoce como *Lactobacillus delbrueckii bulgaricus*.

Por otro lado, durante la primera guerra mundial el médico Nissle aisló una cepa de *Escherichia coli* (*E. coli* Nissle 1917) del único soldado saludable de un grupo que sufría diarrea. Nissle sugirió que esta cepa era la responsable de que el soldado no estuviera padeciendo dicha enfermedad (Kolida et al. 2006).

Tales observaciones empíricas proporcionaron los cimientos sobre los que el concepto de probióticos se basa y se desarrolla hoy en día.

1.2 Definición

El término probiótico se deriva de dos palabras griegas: “προ” y “βίος” que literalmente significan “para la vida”.

Es difícil identificar con certeza la primera vez que el término probiótico fue usado, pero se cree que una de las primeras menciones fue por Vergin en 1954 cuando sugirió que el equilibrio microbiano intestinal puede ser perturbado por el uso de

antibióticos y se puede restaurar por una dieta de probióticos, incluyendo alimentos fermentados (Vergin 1954).

El término fue reintroducido en 1965 por Lilly y Stillwell quienes definieron a probióticos como: “Sustancias producidas por microorganismos que promueven el crecimiento de otros microorganismos”, es decir, el antónimo de antibióticos (Lilly et al. 1965). La definición fue mejorada cerca de 10 años después por Parker quién definió probióticos como: “Organismos y sustancias que contribuyen al equilibrio de la microbiota intestinal” (Parker 1974); que es similar a la definición propuesta por Fuller en 1991: “Suplementos alimentarios microbianos que afectan benéficamente al hospedero mejorando el equilibrio microbiano intestinal” (Fuller 1991).

En los siguientes años se fue mejorando la definición de Fuller:

“Probiótico es una preparación o un producto que contiene microorganismos viables, definidos en un número suficiente que alteran la microbiota (por implantación o colonización) y ejercen efectos benéficos para la salud del hospedero (Havenaar et al. 1992).

Un probiótico es un cultivo de microorganismos vivos o productos lácteos cultivados que influyen benéficamente a la salud y a la nutrición del hospedero (FAO/OMS 2002) (Salminen 1996).

Probióticos son microorganismos vivos que cuando se administran en adecuadas cantidades confieren un beneficio a la salud del hospedero (FAO/WHO 2002).

Como se puede observar, los probióticos han sido definidos en diferentes formas, dependiendo de su mecanismo de acción o de sus efectos en la salud.

Actualmente la definición más comúnmente usada es: “Probióticos son microorganismos vivos que confieren beneficios en la salud del hospedero cuando se administran en una cantidad adecuada” (FAO/WHO 2002)(Isolauri et al. 2004)(Salminen et al. 1999)(Kamlesh et al. 2011)(Servin et al. 2003)(Eamonn et al. 2010)(Correia et al. 2012).

Sin embargo, existe otra definición, la cual es la siguiente: “Los probióticos son células microbianas o compuestos de células microbianas que proporcionan un efecto benéfico a la salud humana” (Salminen et al. 1999). Esta definición implica que los probióticos no necesariamente necesitan estar viables.

Formas de probióticos no-viables también han demostrado proporcionar efectos a la salud humana. Existen estudios que indican que la viabilidad no es necesaria para todos los efectos de los probióticos (Salminen et al. 1998)(Salminen et al. 1998)(Ouwehand et al. 1998)(Saavedra 1995).

Las definiciones más aceptadas en la literatura son aún la definición de Fuller 1991 y la propuesta por la OMS en 2002.

Por otro lado, para que una cepa pueda ser llamada probiótica requiere que la eficacia y la seguridad de esta sea verificada y, por tanto, la evaluación de esto es una parte importante de su caracterización para el uso humano. El potencial probiótico de cada cepa es diferente incluso dentro de la misma especie; diferentes cepas de la misma especie pueden tener diferentes zonas de adherencia (*site-specific*) y efectos inmunológicos (Isolauri et al. 2004). Por lo tanto, las propiedades de una cepa prebiótica son específicas y no pueden ser extrapoladas a otra cepa.

1.3 Requisitos de cepas probióticas

Para que un microorganismo sea caracterizado como probiótico, debe cumplir un cierto número de criterios: (Kolida et al. 2006)(Dunne et al. 2001).

1. Origen humano. Aunque los principales probióticos disponibles no son de origen humano, se cree que si el probiótico es aislado del tracto gastrointestinal, es seguro para el consumo humano y quizás sea más efectivo en la colonización del intestino delgado.

-
2. Estatus GRAS, (*Generally Regarded as Safe*) Generalmente Reconocido como Seguro. Estatus GRAS es concedido por la FDA a alimentos o componentes de alimentos que son seguros para el consumo humano, probados a través de procedimientos científicos, de la experiencia basada en el uso común de los alimentos y en la historia sustancial de consumo por un número significativo de consumidores.
 3. Los probióticos deben ser capaces de ser preparados en gran escala de manera viable. Es importante que sean viables y activos en un vehículo específico determinado.
 4. Los probióticos tienen que ser resistentes a la acidez gástrica y a la toxicidad de los ácidos biliares. El bajo pH gástrico, es una de los principales mecanismos de defensa del hospedero contra los microorganismos ingeridos, incluidos los probióticos.
 5. Adherencia a las células epiteliales intestinales humanas (CEI) y a la mucina intestinal, lo que mejora la persistencia y multiplicación en el colon de los probióticos y promueve la exclusión competitiva de patógenos potenciales de las superficies mucosas.
 6. Producción de sustancias antimicrobianas contra patógenos intestinales para la restauración de la composición de la microbiota intestinal.
 7. Eficacia y seguridad demostrada en estudio aleatorizados, doble ciego y en estudios en humanos controlados con placebo.

Algunas otras propiedades deseadas que se han sugerido son las siguientes:
(Kamlesh et al. 2011)(Oyetayo et al. 2005).

-
1. Propiedades antimutagénicas y anticarcinogénicas.
 2. Tolerancia a sustancias antimicrobianas y habilidad de tolerar a otras bacterias.
 3. Inmunoestimulación sin efectos inflamatorios.
 4. Resistencia a fagos.
 5. Tolerancia a oxígeno y calor.
 6. Actividad metabólica deseada.
 7. Habilidad de crecer en leche.
 8. Buenas propiedades sensoriales.
 9. Retener viabilidad y estabilidad durante el procesamiento, almacenamiento y consumo de alimentos.

La viabilidad y pureza de preparaciones de probióticos, es lo más importante para su funcionalidad y su seguridad. Sin embargo, a diferencia de los productos farmacéuticos y aditivos alimentarios, hasta ahora el criterio de calidad para probióticos no ha sido definido muy bien.

En 2002 la OMS dictaminó las directrices para la evaluación de los probióticos y requisitos mínimos para la identificación como estatus probiótico que se resumen en la Figura 1 (FAO/WHO 2002).

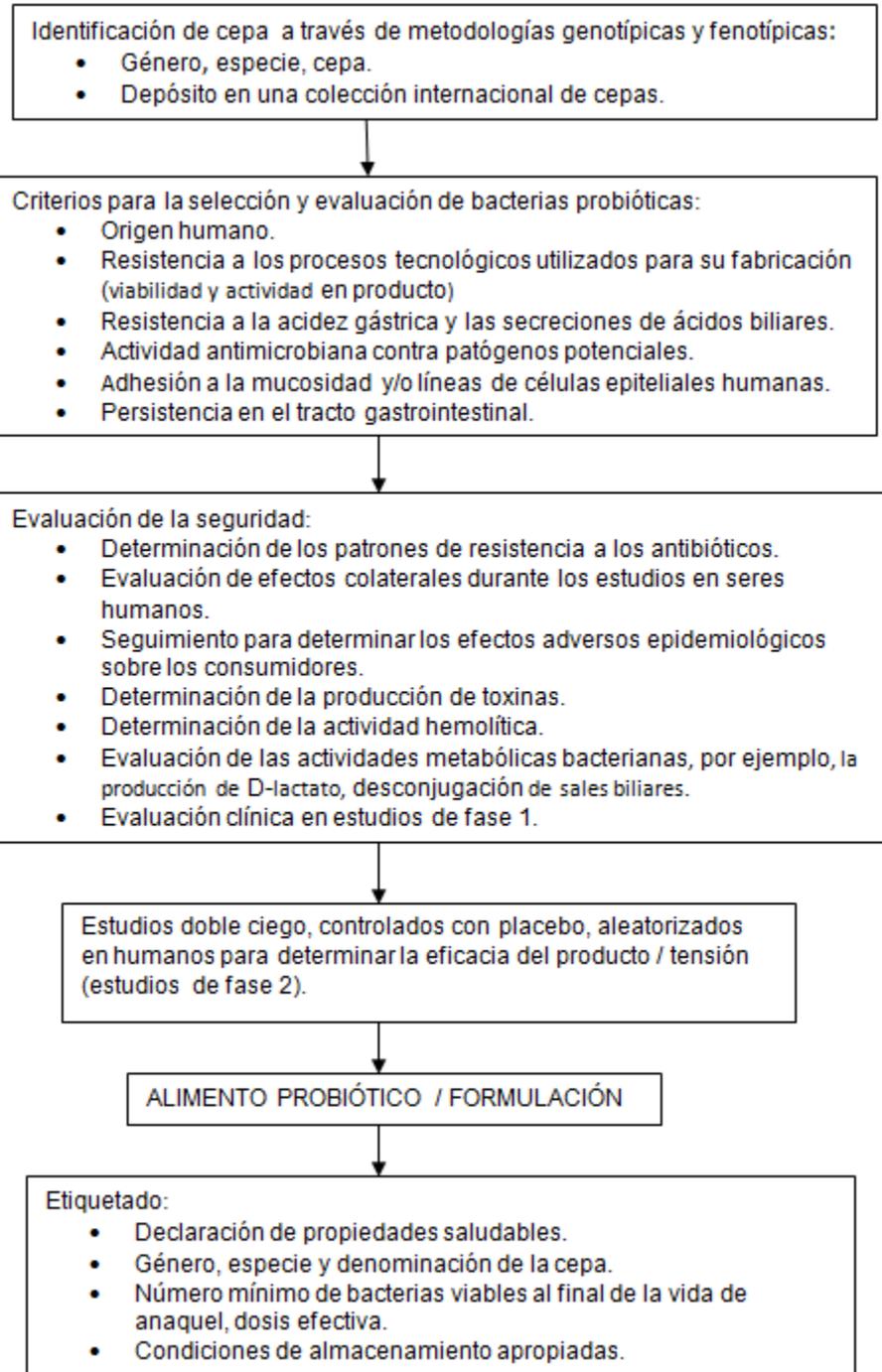


Figura 1. Directrices de la OMS para la evaluación de los probióticos para uso alimentario (FAO/OMS, 2002).

La mayoría de los alimentos probióticos no están asociados con efectos específicos a la salud. Cualquier efecto a la salud asociado con alimentos

probióticos es estrictamente regulado por la *NHPD* por sus siglas en inglés *Natural Health Product Directorate* (Dirección de Producto en Salud Natural) en Canadá; la *FDA*, por sus siglas en inglés *Food and Drug Administration* (Administración de Alimentos y Fármacos) en Estados Unidos y la *EFSA*, por sus siglas en inglés *European Food Safety Authority* (Autoridad Europea en Seguridad Alimentaria) en la Unión Europea.

Estas tres autoridades requieren fuertes pruebas científicas para asociar cualquier efecto saludable a un alimento probiótico (Sanders et al. 2004).

1.4 Gama de cepas probióticas

Las cepas probióticas pueden ser bacterias, hongos y levaduras pero la gran mayoría son bacterias.

Las cepas con propiedades benéficas a la salud humana y fuentes potenciales de probióticos pertenecen frecuentemente al género de *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* y *Streptococcus*, así como levaduras del género de *Saccharomyces*.

En la Tabla 1 se resumen las cepas probióticas utilizadas actualmente (Saad et al. 2013)(Roos et al. 2010).

Tabla 1. Microorganismos usados como probióticos.

Lactobacillus	Bifidobacterium	Otras bacterias ácido lácticas (BAL)	Otros
<i>L. acidophilus</i>	<i>B. adolescentis</i>	<i>Enterococcus faecium</i>	<i>Escherichia coli</i> cepa Nissle 1917
<i>L. casei</i>	<i>B. animalis</i>	<i>Lactococcus lactis</i>	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>
<i>L. crispatus</i>	<i>B. bifidum</i>	<i>Leuconostoc mesenteroides</i>	<i>Saccharomyces boulardii</i>
<i>L. curvatus</i>	<i>B. breve</i>	<i>Pediococcus acidilactici</i>	
<i>L. delbrueckii</i>	<i>B. infantis</i>	<i>Streptococcus thermophilus</i>	
<i>L. farciminis</i>	<i>B. lactis</i>	<i>Streptococcus diacetylactis</i>	
<i>L. fermentum</i>	<i>B. longum</i>	<i>Streptococcus intermedius</i>	
<i>L. gasseri</i>	<i>B. thermophilum</i>		
<i>L. johnsonii</i>			
<i>L. paracasei</i>			
<i>L. plantarum</i>			
<i>L. reuteri</i>			
<i>L. rhamnosus</i>			
<i>L. coryniformis</i>			
<i>L. calivarius</i>			

1.5 Condiciones que se deben cumplir para producir efectos a la salud

Para llevar a cabo la mayoría de los beneficios a la salud, es necesario que una cantidad suficiente de probióticos viables lleguen al intestino humano, esta cantidad se conoce como “dosis mínima terapéutica”.

Con base en estudios previos que caracterizan una gran variedad de especies y géneros de probióticos se estableció una dosis mínima de 10^8 UFC/día de microorganismos probióticos viables y activos (Lourens et al. 2001).

El número mínimo de viables para cada cepa, vida de anaquel, condiciones de almacenamiento del producto y la dosis requerida para tener un efecto benéfico a la salud deben estar reportados y disponibles en la etiqueta del alimento donde sean usados (FAO/WHO 2002).

1.6 Beneficios a la salud de los probióticos.

Algunos de los efectos a la salud sugeridos por probióticos son: Incrementar el valor nutricional (mejor digestibilidad, aumentan la absorción de minerales y vitaminas), promover la digestión de lactosa, prevenir infecciones gastrointestinales, regular la motilidad del intestino (estreñimiento, síndrome del intestino irritable), mejorar el sistema inmune, entre otras; estos efectos benéficos se encuentran resumidos en la Tabla 2.

Tabla 2. Efectos benéficos para la salud de algunos probióticos.

Cepa probiótica	Beneficio para la Salud	Referencia
<i>L. plantarum</i> 299v	Alivio del síndrome del intestino irritable (SII). Reducción de LDL-colesterol.	(Niedzielin et al. 2001) (Bukowska et al. 1998)
	Reducción de la recurrencia de diarrea por <i>Clostridium difficile</i> .	(Tien et al. 2006)
	<i>L. casei</i> DN114001	Modulación inmune. (Tien et al. 2006)
<i>L. rhamnosus</i> GG	Tratamiento de rotavirus agudo y diarrea asociada a antibióticos.	(Basu et al. 2008)
	Modulación inmune. Tratamiento y prevención de las alergias.	(Zhang et al. 2005) (Gosselink et al. 2004)
<i>L. acidophilus</i> La5	Reducción de rotavirus y diarrea asociada a antibióticos.	(Sugita et al. 1994)
<i>L. acidophilus</i> M92	Activación del sistema inmune en pacientes con SII.	(Ohman et al. 2009)
	Reducción de colesterol en suero.	(Kos 2001)
<i>L. salivarius</i> UCC118	Alivio de síntomas del SII y modulación de la microbiota intestinal.	(Dunne et al. 2001)
<i>L. reuteri</i> DSM 12246	Reducción de rotavirus y diarrea asociada	(Rosenfeldt et al. 2002)
<i>L. reuteri</i> ATCC PTA 6475	Modulación inmune.	(Lin et al. 2008)
<i>Bifidobacterium breve</i>	Modulación inmune y estimulación. Reducción de síntomas del SII.	(Hoarau et al. 2006) (Latvala et al. 2008)
	<i>B. animalis</i>	Incremento de secreciones IgA. (Bakker et al. 2006)
<i>B. longum</i> BB536	Tratamiento de alergias.	(Isolauri et al. 2008)
<i>B. lactis</i> Bb12	Reducción de la frecuencia de rotavirus y la diarrea del viajero.	(Saavedra et al. 1994)
	Efectos inhibitorios contra <i>Helicobacter pylori</i> .	(Wang et al. 2005)
<i>Escherichia coli</i> Nissle 1917	Menos recaídas en la enfermedad del SII.	(Niedzielin et al. 2001)
	Modulación inmune.	
	Recuperación de la colitis ulcerosa. Exclusión de patógenos de <i>E. coli</i> .	(Tien et al. 2006)

<i>Saccharomyces boulardii</i>	Menos recaídas en la enfermedad del SII. Reducción de la diarrea asociada a antibióticos. Prevención de diarrea recurrente por <i>Clostridium difficile</i> .	(Gibson et al. 1994) (Kotowska et al. 2005)
<i>Streptococcus thermophilus</i>	Mejora de la intolerancia a la lactosa. Prevención de rotavirus diarrea.	(Saavedra et al. 1994)

CAPITULO II

PREBIÓTICOS

2. Prebióticos

2.1 Definición

Prebiótico es un “ingrediente alimenticio no digerible que afecta benéficamente al hospedero, estimulando selectivamente el crecimiento y/o actividad de un limitado número de bacterias en el colon” (Gibson et al. 1995).

La modulación dietética de la microbiota intestinal por prebióticos está diseñada para incrementar la salud, estimulando el crecimiento y/o actividad de *Bifidobacterium* y *Lactobacillus*, entre otras cepas, teniendo así a una óptima microbiota intestinal que puede incrementar la resistencia a bacterias patógenas, ya que los sustratos prebióticos son utilizados selectivamente por dicha microbiota intestinal (Gibson 2004).

Un prebiótico se definió por primera vez en 1995 por Gibson y Roberfroid como: "Un ingrediente alimentario no digerible que afecta benéficamente al hospedero, estimulando selectivamente el crecimiento y/o actividad de una o un número limitado de bacterias en el colon, y por tanto, mejorando la salud del hospedero" (Gibson et al. 1995).

Esta definición ha sido actualizada por los autores a lo largo de los años y el prebiótico se define ahora como: "Un ingrediente, fermentado selectivamente por la microbiota intestinal, que permite cambios específicos, tanto en la composición y/o actividad de la microbiota intestinal, lo cual confiere beneficios a la salud" (Saad et al. 2013)(Gibson et al. 2004)(Roberfroid 2007).

De acuerdo con esta definición, los prebióticos deben cumplir los criterios citados que han de ser demostrados in vitro y, finalmente, en ensayos in vivo.

En los últimos años, ha habido un gran interés considerable en el uso de los prebióticos como alimentos funcionales con el fin de modular la composición de la microbiota intestinal para proporcionar beneficios a la salud del hospedero. Se ha estudiado la cantidad que se requiere para producir dichos efectos benéficos a la salud; en algunos estudios se reporta que es necesario una cantidad de 4 g/día, pero más preferiblemente 8 g/día de prebióticos para elevar significativamente cepas probióticas en el intestino humano en un valor Log_{10} (Saad et al. 2013)(Coppa et al. 2006)(Guarner 2007)(Sil et al. 2009).

2.2 Requisitos para ser prebiótico

Para que un sustrato dietético sea clasificado como un prebiótico, debe cumplir los siguientes puntos: (Gibson 2004) (Dimitris et al. 2012).

1. El sustrato no debe ser hidrolizado u absorbido en el estómago o en el intestino delgado.
2. Debe ser selectivamente benéfico para las bacterias en el intestino.
3. La fermentación de este sustrato debe inducir efectos benéficos en el hospedero.
4. Los prebióticos que se incorporan en productos alimenticios no deben afectar negativamente las propiedades organolépticas del producto y deben de ser estables durante el proceso del alimento. Esto debido a que la mayoría de los procesos en los alimentos implican altas temperaturas, pH bajo, o una combinación de los dos; además que estas condiciones favorecen Reacciones de Maillard.

2.3 Gama de prebióticos

Un rango de sustratos originales en la dieta, o producidos por el hospedero, están disponibles para la fermentación por la microbiota intestinal y/o prebióticos.

A través de la dieta el almidón es el más cuantitativamente importante. Otros polisacáridos forman la siguiente gran contribución e incluyen sustratos de origen vegetal como pectina, celulosa, hemicelulosa, goma guar y xilano. Azúcares y oligosacáridos como lactosa, lactulosa, rafinosa, y estaquiosa por último.

Los grupos más importantes de prebióticos son los siguientes:

- Gluco-oligosacáridos (GOS). En general son muy estables a condiciones ácidas y altas temperaturas, por esta razón pueden ser potencialmente adicionados a una gran cantidad de alimentos ácidos y calientes como yogurt, leches fermentadas, suero de leche, frutas pasteurizadas, jugos y productos de panadería (Sangwan et al. 2011)(Torres et al. 2010).

Está demostrado que GOS son estables en una solución de agua a pH 3 y a una temperatura de 100°C hasta por 10 minutos. A pH 2 y a una temperatura de 100°C solo el 5% de GOS es degradado; y a pH 2 y 37°C son estables durante el almacenamiento por varios meses (Playne et al. 1996). Además, está demostrado que los GOS no son degradados durante un tratamiento de pasteurización, esto es debido a la presencia de enlaces β 1-4, los cuales son muy estables a la hidrólisis (Klewicki 2007).

- Fructo-oligosacáridos (FOS). Han sido sugeridos ser menos estables en comparación con otros oligosacáridos a condiciones de bajo pH y altas temperaturas; esto es debido a que en condiciones ácidas el enlace β (2-1) entre las unidades de fructosa puede ser parcialmente hidrolizado (Bosscher 2009).

Más específicamente se ha reportado que una solución de FOS a pH 3.5 y a 145°C durante 10 segundos, resulta en aproximadamente 10% de

hidrólisis de FOS (Voragen 1998). Además, se han hecho otros estudios imitando la pasteurización a temperaturas de entre 60 a 70°C y pH 2.0-2.5; resultando la degradación entre 10 a 30% de FOS (Wang et al. 2009). Pero el estudio que ha investigado el mayor tiempo de estabilidad de FOS demostró que a pH 2, entre 38 a 63% de FOS fue hidrolizado después de 56 días de almacenamiento a 37°C y 18 días de almacenamiento a 4°C 8 (Courtin et al. 2009). La baja estabilidad de FOS a bajo pH y altas temperaturas (>70°C) puede ser explicado debido a que la fragilidad del enlace glicosídico entre fructosa-fructosa se hace más débil mientras aumenta la temperatura.

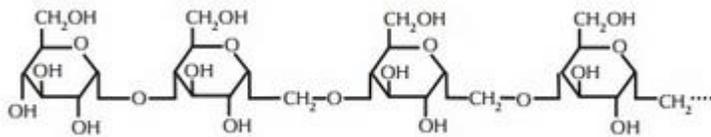


Figura 2. Estructura química de los FOS.

- Inulina. Extracto obtenido principalmente de achicoria (*Cichorium intybus*) por hidrólisis enzimática de los polisacáridos de la planta. Es un compuesto de alta masa molecular, formada principalmente por cadenas lineales de α -D-glucopiranosil-(β -D-fructofuranosil) $_n$ -1- β -D-fructofuranosido. La inulina está compuesta por una mezcla de oligómeros y polímeros con un grado de polimerización que varía de 2 hasta 60 unidades. La inulina se disuelve coloidalmente en agua caliente, es estable frente a los álcalis; puede ser tratada hasta 140°C y pH 3 (Dimitris et al. 2012).

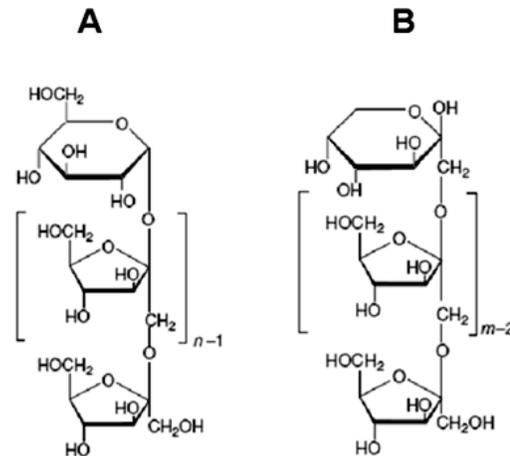


Figura 3. Estructura química de la inulina. (A) Con una molécula terminal de glucosa (β -D-glucopiranosil). (B) Con una molécula terminal de fructosa (β -D-fructopiranosil).

- Xilo-oligosacáridos (XOS). Cadenas de moléculas de xilosa unidas mediante enlaces β -(1-4), pueden estar sustituidos con arabinosil, restos de acetilo o restos de glucoronil. Producidos por hidrólisis enzimáticas de xilano de madera de abedul y de granos de cereales como avena y mazorcas de maíz principalmente.

La estabilidad de los XOS llega hasta los 100°C en un pH de 2.5 (Dimitris et al. 2012).

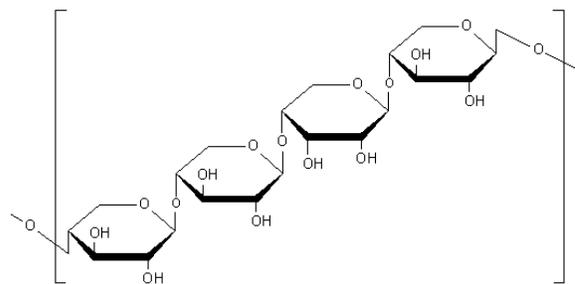


Figura 4. Estructura química de los XOS.

- Galacto-oligosacáridos (GaOS). Producidos de lactosa principalmente usando β -galactosidasa como el biocatalizador. Son hidratos de carbono

que contienen galactosa de la siguiente forma $\text{Glu } \alpha\text{-(1-4)-[Gal } \beta\text{-(1-6)]}_n$, en donde $n= 2\text{-}5$ (Torres et al. 2010).

El término GaOS es usado para cualquier mezcla de oligosacáridos derivados de la actividad por β -galactosidasa (Ganzle 2012).

En la figura 5 se pueden observar algunas de las formas por la cual se sintetizan GaOS.

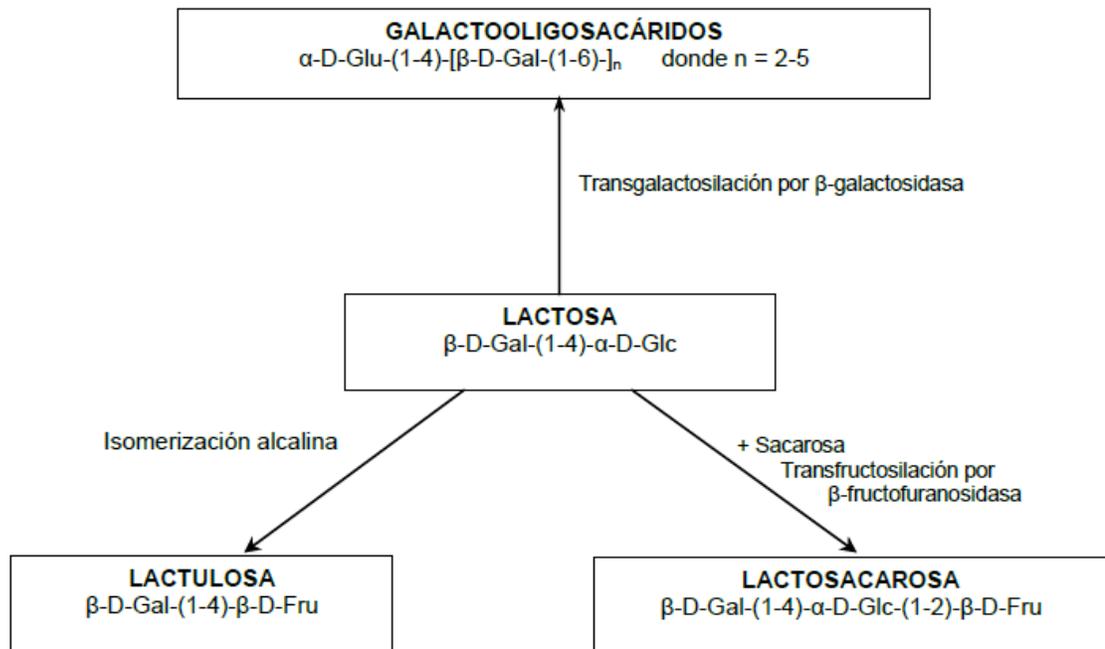


Figura 5. Síntesis de GaOS a partir de lactosa.

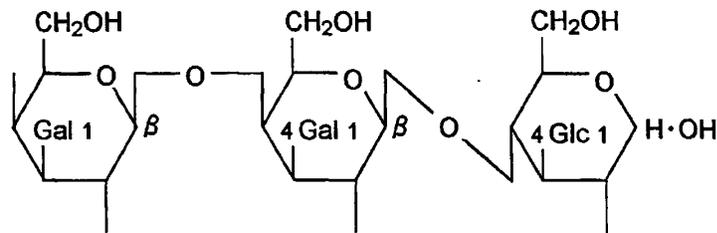


Figura 6. Estructura química de GaOS.

- Glucoproteínas de mucina. Las glucoproteínas son proteínas con oligosacáridos unidos por enlaces covalentes. El contenido de hidratos de

carbono de estas moléculas es muy variable. Son producidas por las células calciformes en el epitelio del colon, son sustancias endógenas predominantes en el colon (Gibson 2004)(Dimitris et al. 2012).

La mucina es una proteína que contiene una cantidad sustancial de hidrato de carbono (conocido como glicoproteína). Existen dos tipos de mucina, el secretado por el intestino y el producido como parte de la membrana de la célula epitelial.

La mucina es el principal componente del moco gastrointestinal y, por lo tanto, contribuye significativamente a incrementar el nitrógeno secretado por el intestino hacia el lumen.

La función del moco (formado por la combinación de agua y mucina) en el intestino es lubricar la capa que recubre internamente (epitelio) al tracto gastrointestinal, protegerlo contra el daño mecánico y contra los efectos nocivos del ácido estomacal (el moco mantiene separados a los ácidos y las enzimas del tejido intestinal) así como contra bacterias y virus patógenos (Montagne et al. 2000).

La presencia de mucina y moco en el intestino parece ser importante también para la presentación de enfermedades, pues el moco forma una barrera fisicoquímica que protege las células epiteliales de daño químico, enzimático, mecánico y microbiano, y limita la adherencia y subsecuente invasión microbiana. Al menos se han identificado 12 genes de mucina, y de estos, *MUC2* y *MUC3* son los correspondientes a las mucinas ileocolónicas predominantes. El gen *MUC2* es expresado en las células calciformes de los intestinos delgado y grueso y corresponde a la principal mucina secretada en el colon. El gen de la mucina asociada a membrana *MUC3* no es altamente expresada en el colon pero es expresada tanto en las células calciformes como en enterocitos del intestino delgado (Montagne et al. 2000).

La mucina intestinal es muy rica en treonina y parece que el intestino utiliza una gran cantidad de treonina para la producción de esta proteína. La deficiencia de treonina en la dieta puede reducir la producción de mucina y, por lo tanto, disminuir la capacidad del intestino de protegerse a sí mismo.

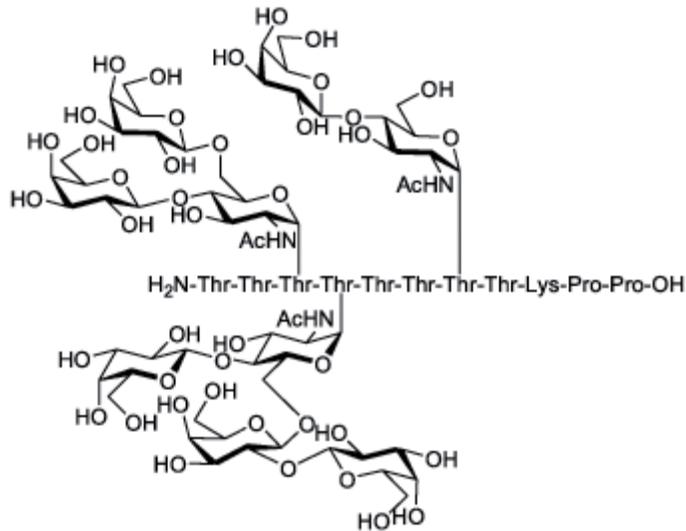


Figura 7. Estructura química de glucoproteínas de mucina.

- Secreciones pancreáticas y bacterianas están también disponibles para la microbiota intestinal (Gibson 2004)(Dimitris et al. 2012).

En general cualquier componente de la dieta que alcanza el colon intacto, es decir, que no es metabolizado en el colon, es potencialmente un prebiótico.

Sería posible tomar prebióticos naturales a través de la dieta ya que muchas frutas y vegetales contienen prebióticos como oligosacáridos como FOS. Como por ejemplo, cebolla, ajo, plátano, espárragos, puerros, alcachofa y achicoria. Sin embargo, la probable situación es que los niveles de oligosacáridos en estos alimentos son muy bajos como para producir un efecto significativo.

La mayoría de los oligosacáridos prebióticos mencionados anteriormente, actualmente se obtienen por extracción a partir de plantas, posiblemente seguido de una hidrólisis enzimática o por síntesis química mediante reacciones de trans-glicosilación de mono- ó disacáridos (Figura 8).

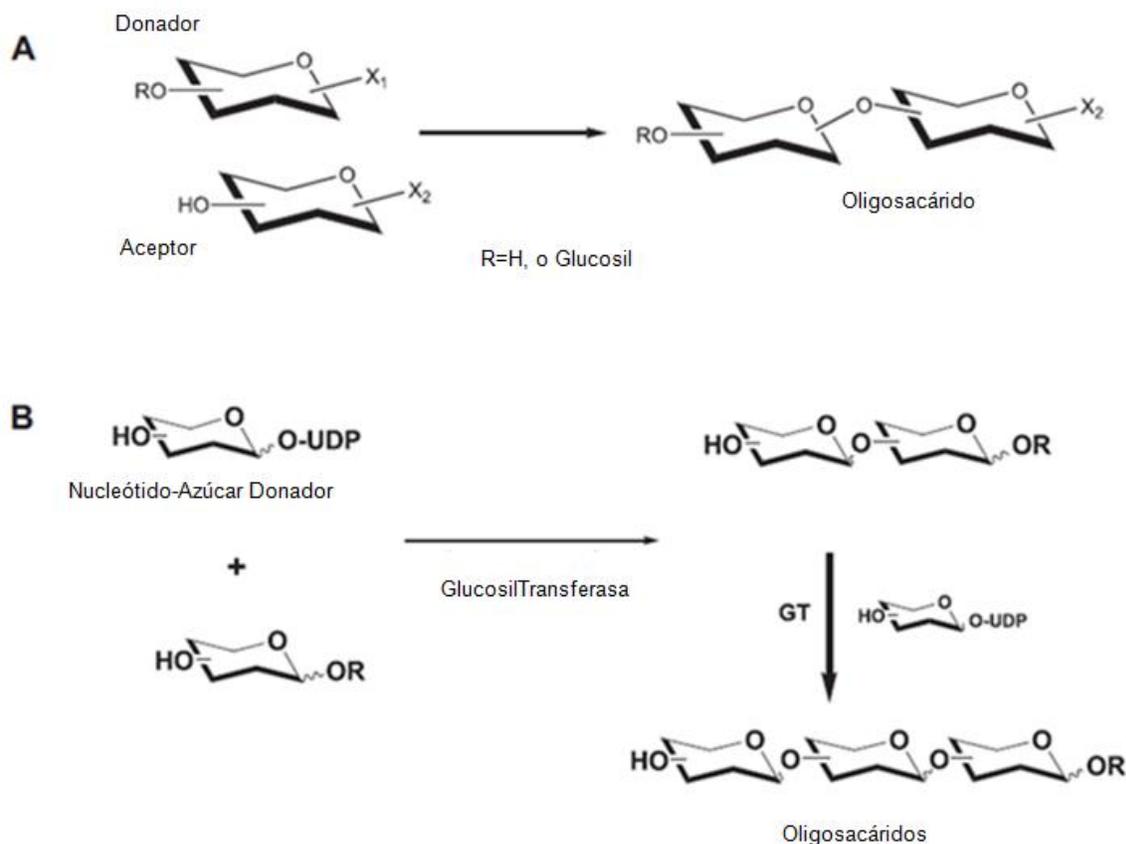


Figura 8. Síntesis de oligosacáridos por glicosilación. (A) Proceso químico. (B) Proceso enzimático con glucosilTransferasa.

La reacción de glicosilación (Fig. 8A) se obtiene por un proceso de condensación inter-glicosídico entre un donante de glicosilo protegido que tiene un excelente grupo saliente tal como halogenuros en su posición anomérica y un aceptor de glicosilo que posee al menos un grupo hidroxilo libre. La generación de donante y aceptor del glicosilo específico necesita muchos pasos de protecciones y desprotecciones para poder combinar altos rendimientos de producción de oligosacáridos con altos procesos regio- y estereoselectivos (Barreteau et al. 2006).

En las estrategias de glicosilación enzimáticas, regio- y estereoselectiva glicosiltransferasas y enzimas glicosilsintetasa se utilizan comúnmente como herramientas biotecnológicas para la síntesis de oligosacáridos. Familias de Glicosiltransferasas catalizan la transferencia de restos de azúcar de los donantes glicosil-nucleótidos activados a receptores glicosil específicos que permiten la formación de enlaces glucosídicos como se ilustra en la Figura 8B. Este proceso ha permitido la síntesis de oligosacáridos bioactivos tales como fructo-oligosacáridos (FOS) de sacarosa utilizando fructosiltransferasa o la formación de oligosacáridos galactosilados o galacto-oligosacáridos (GaOS) de lactosa y malto-oligosacáridos no reductor de gama cíclicos nombrados ciclodextrinas mediante el uso de ciclodextrina-glicosiltransferasas bacterianas (Barreteau et al. 2006).

Debido a la necesidad de querer obtener diferentes oligosacáridos varios mecanismos de degradación de polisacáridos se han desarrollado, como los tratamientos enzimáticos y químicos, utilizando hidrólisis ácida y radical o tratamientos físicos con irradiaciones gamma y degradación de ultrasonidos.

La despolimerización enzimática de polisacáridos es el enfoque principal que se utiliza actualmente para preparar grandes cantidades de oligosacáridos. Los procedimientos son investigados para despolimerizar diversos polisacáridos ya sea a partir de plantas, algas, microorganismos, etc. (Barreteau et al.2006)(Delattre et al. 2005).

2.4 Beneficios a la salud de los prebióticos.

La mayoría de los efectos a la salud reivindicados por los prebióticos se asocia con la función optimizada del colon y el metabolismo, tales como un aumento en la expresión ó cambio en la composición de ácidos grasos de cadena corta (AGCC),

el aumento de peso fecal, una reducción en el pH del colon luminal, un aumento de la expresión de las proteínas de unión ó en ciertos biomarcadores en el campo de lípidos y metabolismo mineral y la modulación del sistema inmune (Saad et al. 2013)(Qiang et al. 2009).

Todos estos efectos sobre la microbiota intestinal y en la bioquímica e histología del intestino, apoyan la lógica del uso de prebióticos para la promoción de beneficios para la salud. Un resumen de dichos beneficios a la salud se presenta en la Tabla 3.

Tabla 3. Efectos nutricionales y los beneficios potenciales para la salud de algunos prebióticos.

Sustrato	Tipo de estudio	Beneficios a la Salud	Referencia
FOS y/o Inulina	In vitro	Inhibición de patógenos humanos y animales.	(Langlands et al. 2004)
Inulina	Estudio experimental	Estimulación de Ca intestinal y absorción de Mg.	(Demigné et al. 2008)
Inulina enriquecida con oligo-fructosa	Modelos animales	Aumento de la absorción de Ca y contenido de mineral óseo. Modulación inmune. Prevención de cáncer.	(Bosscher 2009) (Nakamura et al. 2004) (Pool 2005)
Inulina enriquecida con oligo-fructosa	Modelos animales y humanos	Concentraciones plasmáticas de lípidos.	(Pereira et al. 2002)
FOS/GaOS	Doble ciego, ensayo controlado aleatorio	Disminución de <i>Clostridium difficile</i> asociado a diarrea. Efecto sobre el colesterol total infantil y el colesterol LDL. Aumento de <i>Bifidobacterias</i> .	(Lewis et al. 2005) (Alliet et al. 2007) (Boehm et al. 2005)
FOS	Modelos en rata	Aumento de AGCC en el intestino grueso. Reduce el daño de la colitis ulcerosa.	(Lewis et al. 2005) (Lewis et al. 2005)
XOS	Voluntarios humanos, modelos en ratones y ratas	Efectos bifidogénicos y aumento del nivel de AGCC en las heces.	(Campbell et al. 1997)
Arabinoxilo-oligosacáridos (AXOS)	Modelos en rata	Efectos sobre la microbiota intestinal y lesiones de cáncer de colon.	(Hsu et al. 2004)
Transgalactooligosacáridos (TGOS)	Ensayos clínicos	Alivio de la enfermedad inflamatoria intestinal y aumento de <i>Bifidobacterias</i> en el intestino.	(Silk et al. 2009)
	Estudio doble ciego controlado con placebo	Estimulación de la microbiota intestinal y respuesta inmune en ancianos.	(Vulevic et al. 2008)

Como se puede observar en la Tabla 3 existen muchos efectos benéficos a la salud proporcionados por prebióticos, cada uno de ellos sustentados por diversos estudios; esto nos indica que el solo uso de prebióticos sin probióticos, nos podría llevar a un beneficio a la salud; lo cual podría ser investigado más a fondo en trabajos posteriores.

2.5 Mecanismo de acción de prebióticos.

Una de las principales características de los prebióticos es que, al contrario del almidón, no son hidrolizados por la amilasa salival ni el ácido clorhídrico del estómago y son resistentes a la acción de las disacidasas y de la α -glucoamilasa de la mucosa intestinal; tampoco son susceptibles a la acción de las enzimas pancreáticas; por lo tanto, los prebióticos llegan en una proporción muy alta al ciego, colon ascendente y transversal, donde sirven de sustrato a la microbiota residente, que los somete a un proceso de fermentación. Además, los prebióticos funcionan como un factor de selección, ya que estimulan de manera selectiva el crecimiento de bacterias benéficas para la salud, como por ejemplo, las *Bifidobacterias* y los *Lactobacillus* (Roberfroid 2010).

Los prebióticos no son las únicas moléculas que llegan indigeridas al colon; otras moléculas que sufren igual proceso en el colon incluyen los almidones retrogradados y resistentes a la digestión, mucinas de diversos tipos y proteínas y péptidos resistentes a la digestión por la tripsina, quimotripsina y demás enzimas proteolíticas. De manera que la microbiota residente del colon recibe una variedad de moléculas que le sirven de fuente de nitrógeno y de energía y que permiten su persistencia en dicho ambiente.

La fermentación de los hidratos de carbono no absorbidos, incluyendo los prebióticos produce la formación de gases como el hidrógeno, el anhídrido carbónico y el metano, y una variedad de compuestos entre los que se cuentan los

ácidos grasos de cadena corta (AGCC), el lactato, el piruvato, el succinato y el etanol; algunos de estos compuestos son absorbidos por la mucosa colónica y son utilizados por el metabolismo del hospedero. Otros, como el hidrógeno, el metano y el anhídrido carbónico, son excretados en el aire espirado; por último algunas moléculas son excretadas por la orina y las heces. El transporte de los AGCC a nivel del epitelio del intestino grueso se efectúa junto con sodio y agua.

Los productos finales del proceso de fermentación de los prebióticos en el colon tienen diferentes destinos; algunos, como por ejemplo el etanol, se absorben fácilmente en el colon y sirven como drenaje de electrones que contribuye a mantener la anaerobiosis del lumen; el lactato tiene acciones antimicrobianas y junto con el piruvato sirve de sustrato a los colonocitos y contribuye a la síntesis de ácidos grasos en dichas células; por último, el hidrógeno (cuya medición en el aire espirado es utilizada como índice de fermentación en el colon) se excreta parcialmente por el pulmón y además es consumido por las bacterias, que lo utilizan para sus procesos de óxido-reducción (Roberfroid 2010).

El acetato, el propionato y el butirato son los ácidos grasos de cadena corta (AGCC) más importantes y su producción depende del tipo de prebiótico que llega al colon; por ejemplo, la inulina genera la formación de más butirato porque, al parecer, su fermentación es más lenta; en cambio, cuando la fermentación es más rápida, se forma de preferencia más propionato y acetato. El acetato es metabolizado por el músculo estriado, el cerebro, el riñón y el miocardio e induce aumentos de la síntesis hepática de triglicéridos y de colesterol LDL. En cambio, el propionato es un precursor de la glucogénesis hepática y tiene un efecto opuesto al del acetato, ya que inhibe la síntesis de colesterol en el hígado y disminuye los niveles de triglicéridos plasmáticos. La suma algebraica de los efectos metabólicos del propionato y del acetato muestra que el primero tiene un efecto mucho más intenso que el acetato y, como resultado, el consumo de prebióticos hace disminuir el nivel de los triglicéridos y colesterol LDL sanguíneos (Delzenne et al. 2002).

El butirato es un compuesto muy interesante desde el punto de vista de la fisiología del colon: los colonocitos, las células epiteliales que recubren el lumen del colon, obtienen 75% de sus requerimientos de energía a partir de este compuesto; además, al ser metabolizado por el epitelio colónico, actúa como regulador del crecimiento celular ya que retarda la proliferación celular y favorece la diferenciación y la apoptosis o muerte celular programada de aquellas células que han cumplido su vida útil o que han sufrido algún daño metabólico. A través de estos mecanismos el butirato favorece el establecimiento de un epitelio colónico diferenciado y ejercería un efecto preventivo sobre la aparición de tumores malignos en el epitelio colon (Roberfroid 2010).

La disminución moderada de la excreción urinaria de calcio es debido a la presencia de un prebiótico en el lumen del colon el cual induce una disminución del pH local debido a la formación de compuestos ácidos (láctico, pirúvico, ácidos grasos de cadena corta) y al aumento del contenido acuoso en el lumen, secundario a su efecto osmótico, lo que favorece la absorción del calcio (Bosscher 2009).

El aumento diario de la retención de calcio estimulado por los prebióticos contribuye a establecer un balance positivo de este mineral y a disminuir los riesgos asociados con este fenómeno en ausencia de aumentos de la ingesta de calcio. En la Figura 9 se puede observar un resumen general de los posibles mecanismos de interacción de los prebióticos cuando se encuentran en el organismo del hospedero.

Otra acción específica y directa de los prebióticos para prevenir la infección, es su capacidad de actuar como análogos solubles de los receptores del tracto gastrointestinal, a los que se unen bacterias Gram (-). Para algunos investigadores este es el elemento principal de la protección de los oligosacáridos contra la infección. El principio se basa en el reconocimiento proteína-hidrato de carbono que se establece entre las lectinas microbianas y los glucoconjugados de la superficie celular. Lo anterior permite a la bacteria adherirse y posteriormente colonizar e invadir al epitelio intestinal. Este es el mecanismo que siguen por

ejemplo, *Escherichia coli*, *Helicobacter jejuni*, y algunas especies de *Salmonella* y *Shigella*. La Figura 10 indica como el oligosacárido sería capaz de prevenir la adhesión bacteria y por lo tanto la infección (Domínguez et al. 2009).

Todas estas propiedades prebióticas de los oligosacáridos pueden ser influenciadas por los siguientes factores: (Dimitris et al. 2012)

1. Composición del monosacárido.
2. Enlace glicosídico. Es un factor crucial en determinar la selectividad de la fermentación y la digestibilidad en el intestino delgado.
3. Peso molecular.

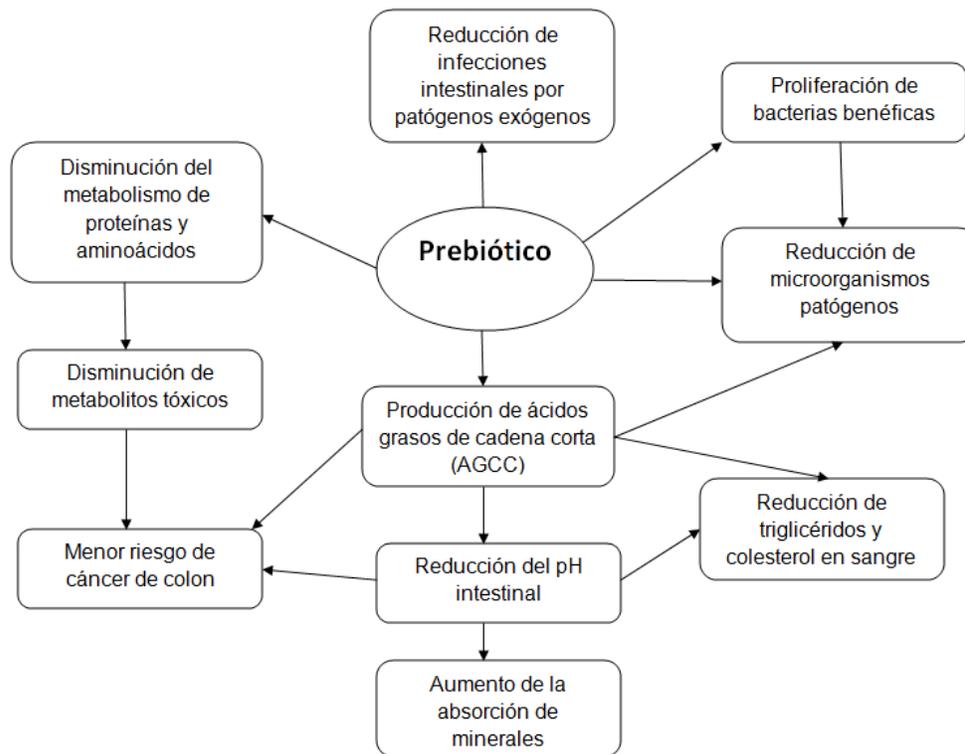
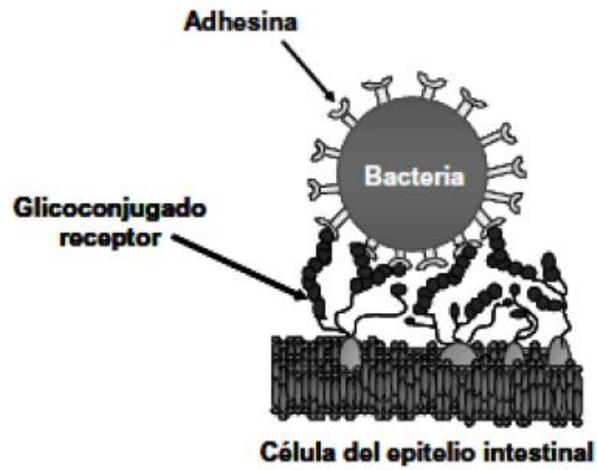


Figura 9. Posibles mecanismos de acción de los prebióticos y su efecto en la salud.

A



B

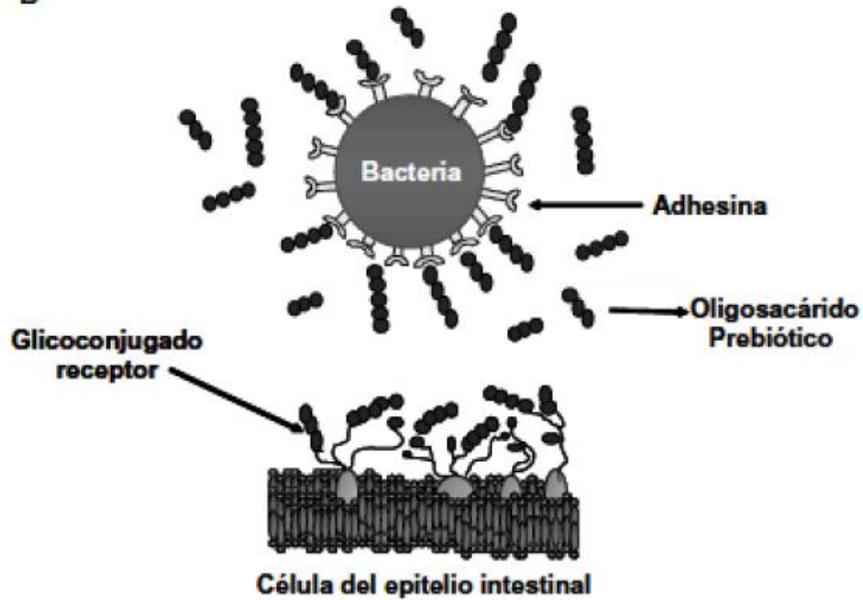


Figura 10. Modelo de acción directa de los oligosacáridos en la prevención de infecciones (Domínguez et al. 2009). (A) Las adhesinas bacterianas reconocen a los receptores oligosacáridos en las células del epitelio intestinal. (B) Inhibición de la adhesión bacteriana por prebióticos con estructuras similares a los glicanos receptores.

CAPITULO III

MODO DE ACCIÓN DE CEPAS PROBIÓTICAS

3. Modo de acción de cepas probióticas

3.1 Mecanismo de adhesión

El mecanismo de los probióticos estableció por primera vez que muchas enfermedades gastrointestinales ocurren por el desequilibrio de la microbiota intestinal. Los probióticos influyen en la salud del hospedero, equilibrando la microbiota intestinal, de esta forma evitan enfermedades gastrointestinales (Salminen et al. 1999).

Se han descubierto diversos factores que están implicados en la adhesión a la mucosa intestinal, pero estos factores son propios de cada cepa; como por ejemplo, se ha identificado el ácido lipoteicoico en *L. johnsonii*, ácidos teicoicos en *L. animalis*; estos compuestos se han identificado en las paredes celulares de las cepas ayudando a la adhesión a la mucosa (Servin et al. 2003).

Las BAL muestran varias superficies que están implicadas con la interacción de células epiteliales intestinales (CEI). El proceso microbiano de adhesión incluye fuerzas pasivas, interacciones electrostáticas, hidrofóbicas, fuerzas estéricas y estructuras específicas (Servin et al. 2003).

El epitelio intestinal, además es muy importante porque proporciona una gran área de superficie de aproximadamente 100 m², compuesta de una sola capa de CEI. No sólo actúa como una barrera física, sino también como una interfaz para la microbiota intestinal y las células inmunes locales. Ayuda en la realización de varias funciones como: absorción de los nutrientes, secreción de citocinas/quimiocinas que afectan a la colonización microbiana, detección del microambiente intestinal, detección de la microbiota benéfica y perjudicial, inducción y modulación de la respuesta inmune (Artis 2008)(Maloy et al. 2011).

El epitelio intestinal también mantiene la homeostasis intestinal por responder a las señales de la microbiota nativa y leucocitos locales (Hooper et al. 2010).

3.2 Habilidad de probióticos para alterar microbiota intestinal

Los probióticos promueven un balance positivo en la microbiota intestinal mediante el incremento de la concentración de microorganismos benéficos y la antagonización de bacterias patógenas.

Este antagonismo ocurre mediante varios mecanismos, que incluyen efectos antimicrobianos directos como la elaboración de bacteriocinas (Ng et al. 2009) que llevan al aumento de la liberación de defensinas que son producidas por las células de Paneth (Correia et al. 2012). Esto trae como consecuencia la producción de un entorno fisiológicamente restrictivo. El entorno restrictivo es asociado con el pH, potencial redox y la producción de sulfuro de hidrógeno.

Por otra parte algunos probióticos compiten por sustratos limitantes que son requeridos para la fermentación como son por ejemplo, glucosa, lactosa y pentosa. Además los probióticos mejoran la secreción de la capa de moco que recubre el revestimiento epitelial del intestino (Correia et al. 2012), que produce que el área de superficie disponible para absorción sea mayor y con esto sea mayor la absorción de componentes de la comida digerida.

3.3 Captura de información entre células del hospedero y probióticos

Se cree que la captura de información entre las células del hospedero y los probióticos se da mediante la liberación de moléculas bioactivas de bajo peso molecular. La síntesis, liberación y la función de estas biomoléculas activas esta estrictamente regulado (Shenderov 2011). Por ejemplo, especies Gram-negativas

para su comunicación con otras bacterias usan pequeñas moléculas difusibles (aminoácidos modificados típicamente). En el caso de las bacterias Gram-positivas parecen favorecer señales con oligopeptidos sintetizados como precursores inactivos. Modificaciones postraduccionales como la escisión proteolítica y/o glicosilación convierten el precursor en un ligando receptor activo. Después de la activación proteolítica y de la secreción de moléculas de señalización se reconocen por receptores específicos de la bacteria y/o superficie celular (Shenderov 2011). Por lo tanto la comunicación entre probióticos y células del hospedero se basa en un intercambio de señales moleculares en ambas direcciones.

Estas moléculas de señalización y/o metabólicas pueden desencadenar eventos relacionados con la expresión y estabilidad de varios cientos o miles de genes regulatorios y estructurales entre probiótico-probiótico, comunicación entre células del hospedero-probiótico y procesos metabólicos.

Los mecanismos pueden variar entre probióticos, es decir, se puede llegar al mismo beneficio a través de diferentes medios. La variedad de los procesos biológicos están bajo el control directo o indirecto de estas moléculas de bajo peso molecular (BPM), como estabilidad, replicación, modificaciones postraduccionales y expresiones fenotípicas de genes, respuesta de estrés, funciones fisiológicas y comportamiento de reacciones bioquímicas (Shenderov 2011).

Diversas cepas de probióticos pueden formar varias moléculas bioactivas de BPM (Shenderov 2011), lo cual significa que no todos los probióticos son igualmente eficaces y hay multitud de mecanismos mediante los cuales los probióticos pueden producir efectos positivos a la salud humana.

Los efectos benéficos de la microbiota intestinal pueden estar relacionados con la habilidad de los probióticos para producir estas moléculas bioactivas de BPM, producir antioxidantes, factores de crecimiento, diferentes moléculas de señalización, receptores para adhesión y proteínas de estrés.

Algunas características de estas moléculas bioactivas de bajo peso molecular son las siguientes: (Shenderov 2011)

1. Son moléculas de membrana permeable, libremente difusibles como por ejemplo, aminoácidos modificados, oligopéptidos y ácidos grasos de BPM.
2. Tienen la necesidad de ser interceptadas por receptores específicos en la superficie celular para poder establecer una comunicación entre probióticos y células del hospedero; si no fueran interceptadas estas moléculas no existiría dicha captura de información entre ambas células.

CAPITULO IV

PROBIÓTICOS Y METABOLISMO HUMANO

4. Probióticos y Metabolismo Humano

4.1 Enfoque simbiótico

La microbiota intestinal fermenta un rango de sustancias provenientes de la dieta que no pueden ser digeridas por el hospedero en el intestino delgado, y por lo tanto, están disponibles para la microbiota intestinal (Gibson 2004). Esto incluye almidón, otros polisacáridos (fibra dietética), oligosacáridos, proteínas, aminoácidos, etc.

Los dos tipos de fermentación que se llevan a cabo en el intestino es la sacarolítica y la proteolítica, los principales productos finales de estas fermentaciones son AGCC, principalmente acetato, propionato y butirato (Gibson 2004). Esto provee energía al hospedero creando así un efecto simbiótico entre ambos.

4.2 Contribuciones microbianas al metabolismo de hidratos de carbono

La fermentación de diferentes tipos de oligosacáridos es benéfico para el hospedero porque provee energía adicional en forma de AGCC (Isolauri et al. 2004).

Azúcares de la dieta no absorbidos, son fermentados por las disacáridasas bacterianas, obteniendo como principal producto de la fermentación AGCC y así, pudiéndose usar como fuente de energía, principalmente como ácido acético, ácido propiónico y ácido butírico.

Además los AGCC promueven el crecimiento de células epiteliales intestinales y controlan su proliferación y diferenciación. Esto es debido a que el colon humano absorbe una cantidad significativa de dichos AGCC. Estos tienen un pKa alrededor de 4,8 y están ionizados en más del 99%, debido a esto son rápidamente absorbidos por el epitelio del colon.

La absorción de los AGCC ionizados se produce por medio de un transportador neutro, por intercambio de iones: $\text{HCO}_3^-/\text{AGCC}$. Estos transportadores existen en el ribete y en la membrana basolateral de los colonocitos. La absorción de AGCC estimula la absorción de Na^+ , K^+ y agua. Este proceso significa, además, una conservación de energía considerable (Eamonn 2010).

Por otro lado, el butirato de sodio es un AGCC que tiene efectos a nivel molecular, celular y tisular. Es conocido por modificar la expresión de un grupo de genes que contienen elementos de respuesta al butirato. El butirato de sodio también induce la detención del crecimiento, diferenciación y apoptosis de células cancerosas (Domokos et al. 2010). Además, suprime la inflamación, en parte reduciendo la expresión de citoquinas pro-inflamatorias como el interferón- γ , la interleucina (IL) 6 y la IL-1 β por medio de la inhibición específica de la ruta NF- κ B (Kim et al. 2004).

Los AGCC protonados son lípido-solubles y se difunden a través de las membranas de las células, mientras que la forma ionizada es lípido-insoluble y por lo tanto requiere diferentes rutas (intercambios aniónicos con bicarbonato mediados por AGCC, interacción entre AGCC y el transporte de Na^+) para atravesar el epitelio (WÄCHTERSHÄUSER et al. 2000). El butirato de sodio es una fuente de energía de rápida proliferación en las células del epitelio luminal y los enterocitos, y puede acelerar el crecimiento y la diferenciación de la mucosa luminal e intestinal (aumento de la longitud de las papilas en el epitelio luminal e incremento del número de vellosidades intestinales, que incrementan el área de absorción), linfocitos activados (que mejoran el estado del sistema inmune), lo que puede asegurar una rápida reparación de la mucosa dañada. La presencia de butirato en el intestino delgado puede ser un factor esencial en el mantenimiento y reparación de la mucosa (WÄCHTERSHÄUSER et al. 2000). El butirato propicia efectos

sistémicos indirectos, como la instalación de los AGCC en el colon que estimula la proliferación de células no solo en la mucosa del colon sino también en tejidos no expuestos, como el epitelio del colon adyacente, el íleon o el yeyuno. El butirato aumenta la producción de hormonas enterotrópicas, y estimula el sistema nervioso entérico (Rombeau et al. 1995).

4.3 Modificación de niveles de triglicéridos y colesterol

Las lipoproteínas son complejos moleculares de lípidos y proteínas específicas, denominadas apoproteínas. Los triglicéridos y los ésteres de colesterol se ubican en el centro hidrofóbico de las lipoproteínas mientras que los grupos polares de los fosfolípidos, colesterol y apoproteínas se ubican en la parte externa de la misma, en contacto con la fase acuosa. Estas partículas son dinámicas y están en un estado constante de síntesis, degradación y remoción del plasma. Las lipoproteínas permiten tanto el transporte de los lípidos como su liberación en los tejidos (Eisenberg 1991).

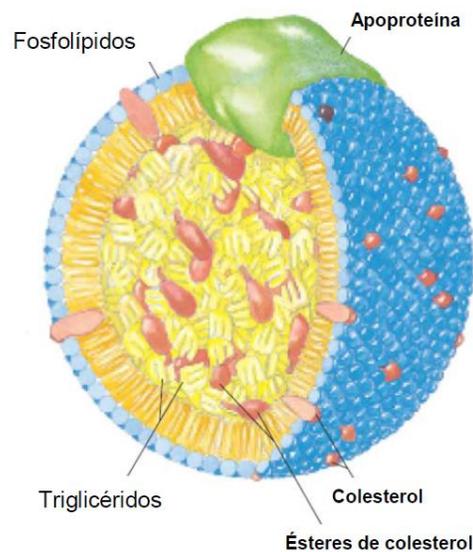


Figura 11. Representación de la estructura de una lipoproteína (Eisenberg 1991).

Las diferentes lipoproteínas presentan una composición relativa de lípidos y proteínas característica (Tabla 4), lo que les otorga una densidad diferencial.

Tabla 4. Composición química de las fracciones lipoproteicas (expresadas en %).

	Apoproteína	Colesterol	Triglicéridos	Fosfolípidos
Qm	2	4	88	6
VLDL	10	16	56	18
IDL	20	28	28	24
LDL	25	45	8	23
HDL	50	18	7	25

A medida que aumenta la proporción de lípidos en una lipoproteína su densidad disminuye y cuanto mayor es su proporción de proteínas su densidad aumenta. De acuerdo a su densidad las lipoproteínas se pueden dividir en cinco fracciones: (Eisenberg 1991)

- Quilomicrones (Qm): Son las lipoproteínas menos densas y de mayor tamaño. Se sintetizan en el intestino y su función es la de transportar los triglicéridos y el colesterol de la dieta hacia el hígado. No aparecen en el plasma luego de un ayuno de 12 a 14 horas en condiciones normales. Su persistencia en la circulación determina el aspecto turbio y/o lechoso del suero.
- Lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL): Son sintetizadas y secretadas por el hígado y tienen la función de transportar hacia la circulación los triglicéridos de síntesis endógena, permitiendo redistribuir los ácidos grasos a los tejidos que los requieran. El aumento de su concentración sérica determina el aspecto turbio del suero.
- Lipoproteínas de densidad intermedia (IDL): Son el producto del catabolismo parcial de las VLDL, presentando mayor contenido de colesterol y menor de triglicéridos. En estado postprandial aumenta progresivamente la concentración de

IDL en el plasma, alcanzando su pico máximo a las seis horas después de la ingesta. Luego de un ayuno de 12 a 14 horas no se detecta IDL en el plasma.

- Lipoproteínas de baja densidad (LDL): Son las lipoproteínas más pequeñas, muy ricas en colesterol esterificado, que surgen de la degradación final de la IDL en el plasma. Su función es la de distribuir colesterol a los tejidos que lo requieren para la reposición de sus componentes de las membranas celulares o para la síntesis de hormonas esteroideas o de sales biliares.

- Lipoproteínas de alta densidad (HDL): Son las lipoproteínas más densas y pequeñas. Las HDL pueden provenir de la síntesis hepática e intestinal. Las HDL recién sintetizadas o nacientes son discoidales y se las conoce como pre- β HDL. Luego, se convierten en HDL maduras, proceso en el cual interviene el catabolismo de las lipoproteínas ricas en triglicéridos. La función de las HDL es vehicular el colesterol, desde los tejidos periféricos hacia el hígado, proceso conocido como transporte reverso del colesterol.

Está demostrado que aumentar los niveles de colesterol y/o triglicéridos en la sangre representa un factor de riesgo para enfermedades coronarias del corazón. Las lipoproteínas de baja densidad (LDL) son las más preocupantes (Gibson 2004).

Hay evidencia que las BAL son capaces de reducir los niveles totales de colesterol LDL. El mecanismo por el cual las BAL influyen en esto no está claramente entendido hasta el momento. Se ha pensado que es posible que alguna BAL sea capaz de asimilar el colesterol directamente y con esto se reduzca el nivel de colesterol (Gibson 2004)

CAPITULO V

PROBIÓTICOS Y MICROBIOTA INTESTINAL

5. Probióticos y Microbiota Intestinal

5.1 Microbiota Intestinal

Antes de nacer el feto, su intestino es estéril. El nacimiento causa un fin abrupto de esta esterilidad. La colonización microbiana comienza inmediatamente después del nacimiento.

Naturalmente el niño es expuesto a la vagina maternal y a la microbiota intestinal de la madre, la cual le proporciona *Lactobacillus* y *Bacteroides*; los cuales constituyen la fuente inicial de bacterias en el intestino del recién nacido (Isolauri et al. 2004)(Eamonn et al. 2010)(Dugas et al. 2000).

Los niños nacidos mediante cesárea se colonizan inicialmente por bacterias procedentes del medio ambiente hospitalario (Long et al. 1977). Mientras que en recién nacidos por vía vaginal, encontramos bacterias en sus heces en el primer día de vida, generalmente *Escherichia coli* y *Enterococcus spp.* inicialmente, seguidos de *Lactobacillus* y *Bacteroides* (Harmsen et al. 2000).

Un estudio que data de 1999 en el que se analizaron muestras fecales de 64 niños sanos que habían nacido vía vaginal y 60 niños vía cesárea arrojó los siguientes resultados: Los niños nacidos por cesárea fueron colonizados más tarde que los niños nacidos vía vaginal. Las heces de los bebés nacidos vía vaginal tenían *Bifidobacterias* y *Lactobacillus* a los 10 días de edad, mientras que las heces de los nacidos por cesárea no mostraron restos de estas bacterias hasta el mes de vida.

Además, los que nacieron por cesárea se colonizaron menos por bacterias del tipo *Bacteroides*, que los que nacieron vaginalmente, a los 6 meses las tasas fueron del 36% y 76%, respectivamente (Groniund et al. 1999). Es decir, incluso a los 6

meses, la microbiota intestinal de los bebés es diferente según hayan nacido de una u otra manera. A pesar de todo esto, durante los 6 meses de edad que los niños fueron controlados no hubo diferencias en cuanto a infecciones gastrointestinales.

Otro estudio realizado en el año 2006 realizó también análisis a las muestras fecales de bebés, en este caso de 1032 niños, analizando las bacterias que contenían en comparación al tipo de parto que habían tenido. Las muestras se tomaron cuando los bebés tenían un mes de edad y los resultados obtenidos fueron los siguientes:

Los bebés nacidos por cesárea tuvieron menor número de *Bifidobacterias* y *Bacteroides*, mientras que eran más a menudo colonizados por *Clostridium difficile* en comparación con los bebés nacidos por vía vaginal (Mushinski 2006). Por lo tanto se puede decir que el nacimiento por vía cesárea o vaginal modifica la microbiota intestinal del recién nacido.

La microbiota intestinal está distribuida a lo largo del intestino, la mayor concentración de microorganismos y actividad metabólica se ha encontrado en el intestino grueso (Isolauri et al. 2004).

Se tiene una compleja microbiota que consiste en microorganismos facultativos y microorganismos anaerobios estrictos. Más de 500 especies de bacterias se pueden presentar en el intestino grueso de un humano adulto, incluyen bacterias externas y nativas (Eamonn 2010), por lo tanto, la microbiota intestinal podría ser considerada como un “superorganismo”, ya que tiene genes codificantes implicados en la descomposición de las fibras dietéticas, aminoácidos, drogas, y producción de metano y/o vitaminas.

Se estima que el microbioma intestinal contiene 150 veces más genes que el genoma humano. Análisis microbianos fecales de 124 comunidades europeas reveló que la mayoría de estos genes son de funciones desconocidas (Xiaofei et al. 2013).

El desarrollo de la microbiota intestinal en el tiempo, está determinado por un juego entre factores genéticos, el ambiente, la dieta y las enfermedades. Como resultado de esto cada individuo tiene microbiota única.

Diferentes microorganismos son encontrados a lo largo del tracto gastrointestinal porque el ambiente a lo largo del tracto cambia. Por lo que la composición de la microbiota intestinal es compleja. En la Figura 12 se presenta un esquema de la microbiota dominante a lo largo del tracto gastrointestinal.

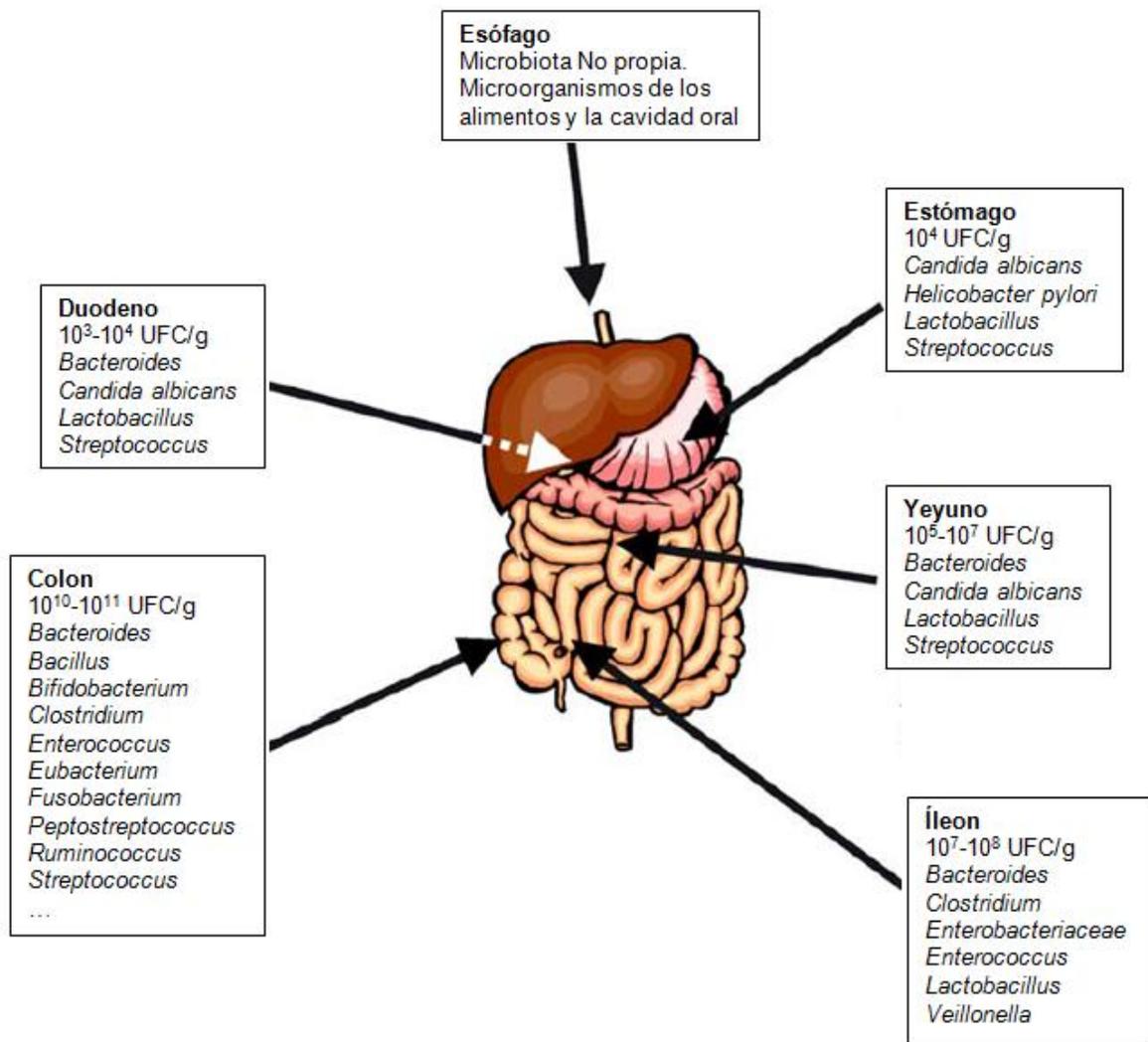


Figura 12. Los géneros microbianos numéricamente dominantes en el tracto gastrointestinal humano adulto (modificado de (Isolauri et al. 2004)).

La microbiología del íleon terminal representa una zona de transición con el yeyuno, conteniendo predominantemente anaerobios facultativos y la densa

población de bacterias anaerobias se encuentran en el colon. Los recuentos de colonias bacterianas pueden llegar hasta 10^8 UFC/g. Inmediatamente en la válvula ileocecal hay un predominio de organismos Gram-negativos y anaerobios (Eamonn 2010).

El colon del humano adulto es el ecosistema bacteriano más complejo en el cuerpo humano, además que la variedad de la microbiota entérica cambia dramáticamente. Se pueden encontrar hasta concentraciones de 10^{11} UFC/g; debido al ácido gástrico del estómago y a las tasas de lavado rápido en el intestino delgado, el colon es el sitio principal de colonización bacteriana, se encuentran principalmente microorganismo anaerobios tales como *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* y *Clostridium*, con bacterias anaeróbicas superando en número a las bacterias aerobias en un factor de 100-1000:1 (Eamonn 2010).

El predominio de anaerobios en el colon se debe a que las concentraciones de oxígeno en el colon son muy bajas, aun así la composición de este complejo y diverso ecosistema varía mucho de acuerdo a las características de la anatomía local como condiciones de pH y tiempo de transito de contenidos.

Se debe decir que el verdadero tamaño y diversidad de la microbiota humana es desconocido.

Durante la edad adulta la microbiota intestinal es estable. En la vejez de nuevo la microbiota cambia, por ejemplo disminuyendo los niveles de *Bifidobacterium* (Salminen et al. 1999). Este cambio implicaría la disminución de asimilar determinados azúcares y una mayor probabilidad de adquirir enfermedades gastrointestinales. Debido a todo esto la microbiota intestinal humana ha sido objeto de investigaciones extensivas por varios años.

5.2 Factores que influyen en la composición de la microbiota intestinal

La dieta es el principal factor que controla la microbiota intestinal, es posible modular la microbiota intestinal a través de los alimentos. En un recién nacido alimentándose con la lactancia materna su microbiota es de un 60 a 90% de *Bifidobacterium*. Con la introducción de alimentos sólidos sufre un dramático cambio y comienza a ser más diverso, predominando *Lactobacillus*, *Bacteroides*, *Streptococcus* y *Peptococcus* (Isolauri et al. 2004)(Gibson 2004).

En humanos, la composición de la microbiota es también influenciada por enfermedades, factores genéticos y sobre todo por el uso de antibióticos (Eamonn 2010)(Correia et al. 2012), así como país de origen, estilo de vida y edad (Xiaofei et al. 2013).

5.2.1 Factores genéticos del hospedero y ecosistema de la microbiota intestinal

De los ratones a los seres humanos, los gemelos y en modelos animales humanizados se ha encontrado que la comunidad microbiana intestinal es única (Goodman et al. 2011)(Li et al. 2008)(Turnbaugh et al. 2009).

Por pirosecuencia cuantitativa se encontró que la microbiota intestinal varió en la mayoría de los animales, esto se ha asociado a la diversidad del microbioma del individuo (Benson et al. 2010). Estos resultados sugieren que la microbiota intestinal del hospedero es genética específica; lo cual se puede apreciar en padres e hijos, gemelos monocigóticos y dicigóticos, ya que muestran una estructura de comunidad bacteriana fecal diferentes (Li et al. 2008)(Turnbaugh et al. 2009)(Benson et al. 2010).

5.2.2 Dieta y sistema microbiano intestinal

Se dice que los factores ambientales tienen un mayor impacto que los factores genéticos en la microbiota intestinal. Por lo tanto, la dieta juega un papel crucial en el cambio de la microbiota intestinal. Las bacterias del género *Bifidobacterium* son dominantes en los bebés alimentados con leche materna. Sin embargo, los bebés alimentados con fórmula albergan una mayor proporción de *Bacteroides* y *Clostridium coccooides* (Fallani et al. 2011), observándose así un cambio importante en la microbiota intestinal por la dieta diferente.

Las dietas con alto contenido calórico y/o con alto contenido en grasa también pueden cambiar la composición de la microbiota intestinal. Se ha descrito que la proporción de *Firmicutes* aumentó en el intestino de individuos obesos y la proporción de *Bacteroides* disminuyó en el intestino de individuos delgados que consumen dietas con alto contenido calórico y/o grasa (Jumpertz et al. 2011)(Saiful et al. 2011). Por lo tanto, el aumento de *Firmicutes* y la disminución de *Bacteroides* se ha asociado con un aumento de energía proveniente de la dieta y por ende con la obesidad.

Para estudiar la relación entre los componentes de la dieta y la dinámica de la microbiota intestinal, se colonizaron ratones en un estudio con bacterias intestinales humanas, empleándose cuatro géneros predominantes (*Firmicutes*, *Bacteroides*, *Actinobacterias* y *Proteobacterias*).

Los cuatro géneros se utilizaron para investigar la abundancia relativa y la expresión génica microbiana en respuesta a los cambios en la dieta de acogida. Un modelo estadístico que se empleó en dicho estudio predijo el 60% de la variación observada entre la abundancia de las especies y cuatro ingredientes de la dieta (caseína=proteína, aceite de maíz=grasa, almidón de maíz=polisacárido, sacarosa=azúcar simple).

Una dieta rica en caseína llevó a un aumento en ADN total aislado a partir de muestras de heces y los cuatro géneros se correlacionaron positivamente con la concentración de caseína (Faith et al. 2011). Estos resultados indican que los nutrientes de la dieta tienen impactos complicados en la comunidad de la microbiota intestinal. Para entender mejor el valor nutricional de los alimentos y la creación de nuevas directrices para la alimentación humana en diferentes etapas de la vida, la interacción entre la dieta y la estructura y dinámica de la microbiota intestinal requiere mayor investigación.

En otro estudio se caracterizaron las muestras fecales de 98 individuos, se encontró que los enterotipos estaban fuertemente asociados con las dietas a largo plazo. Grasa saturada y proteínas animales se encontraron altamente asociados con *Bacteroides*, mientras que los hidratos de carbono y los azúcares simples (glucosa y fructosa) se asociaron altamente con *Firmicutes* (Wu et al. 2011).

5.2.3 Envejecimiento y composición de la microbiota intestinal

Cambios fisiológicos relacionados con la edad producen cambios en el tracto gastrointestinal, como son hormonas digestivas, microbiota intestinal, absorción de nutrientes y funcionalidad del sistema inmune del hospedero (Fahey et al. 2008).

El proceso de envejecimiento afecta significativamente a las comunidades de la microbiota intestinal humana, así como su homeostasis con el sistema inmune del hospedero. La microbiota intestinal humana se somete a grandes cambios de bebé a la edad adulta y se altera aún más con la edad, esto se puede ver representado en la Figura 13.

La microbiota intestinal inicial en lactantes, se caracteriza en general por bajos niveles de carga total de bacterias y bacterias del género *Bifidobacterium* son las dominantes (Fallani et al. 2011)(Mariat et al. 2009). Se ha sugerido que la expresión del gen de *pilus IVb* y la fuerte adherencia de *Bifidobacterium*, son los responsables

de la colonización de acogida y la persistencia en el tracto gastrointestinal del recién nacido (Xiaofei et al. 2013). Sin embargo, dentro de 1 año la microbiota intestinal del bebé se desarrolla de manera similar a un adulto (Collado et al. 2007).

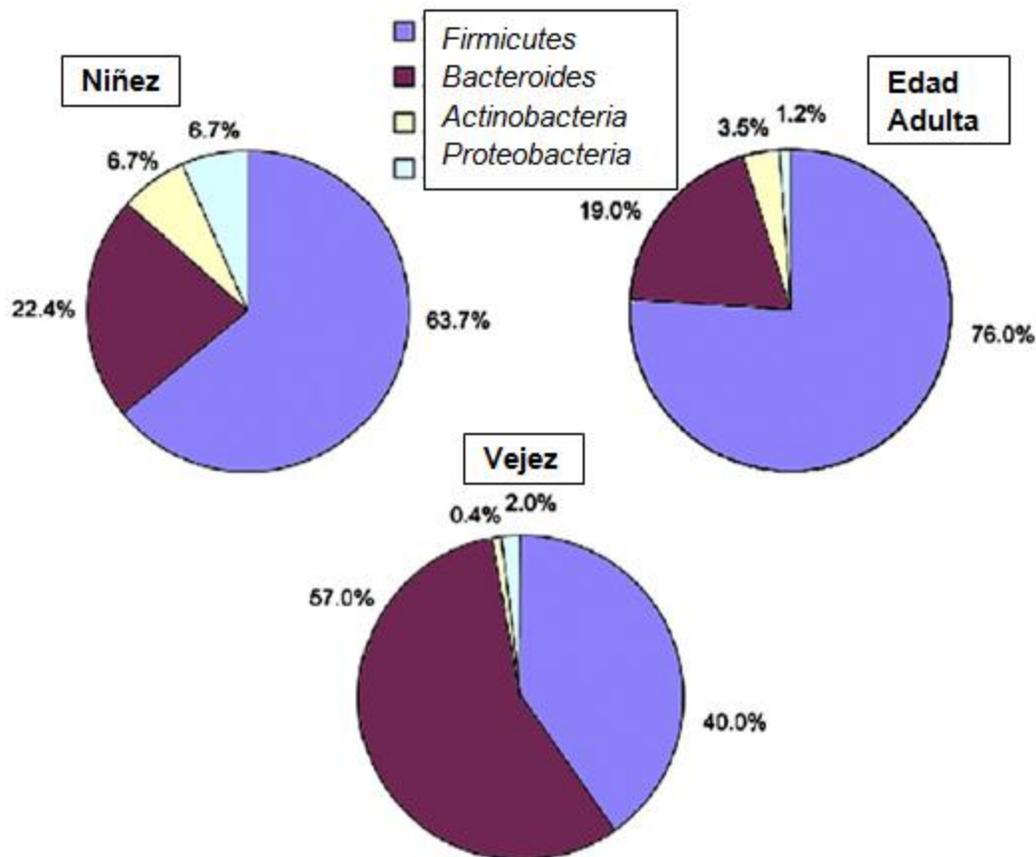


Figura 13. Comparación de la distribución principal de filos de bacterias en las heces en diferentes etapas de la vida (Modificado de Ref. (Claesson et al. 2011)).

Mediante 16S rRNA pirosecuenciación de muestras fecales, se reveló que las comunidades microbianas en sujetos de edad avanzada son significativamente diferentes en comparación con la de los adultos más jóvenes (Fig. 13), como por ejemplo, *Bacteroides* dominan la microbiota de los ancianos. Este fenómeno puede indicar que la microbiota intestinal con una mayor capacidad para digerir los alimentos son más requeridas en los sujetos mayores, esto con el objeto de compensar su sistema digestivo degenerativo (Claesson et al. 2011).

5.2.4 Antibióticos

Además de los factores mencionados anteriormente, el uso de antibióticos afecta la composición de la microbiota, alterando el equilibrio de la microbiota intestinal, causando que la microbiota intestinal presente una menor capacidad de producción de proteínas y moléculas esenciales, asimilación de hierro y la digestión de determinados sustratos (Xiaofei et al. 2013).

Algunos antibióticos ejercen su función en regiones y organelos intracelulares dirigidos a bloquear la síntesis, exportación, organización o formación de la pared celular, específicamente los enlaces cruzados del peptidoglicano que es el principal componente de la pared celular de bacterias, sin interferir con los componentes intracelulares. Esto permite alterar la composición intracelular del microorganismo por medio de la presión osmótica. Como la maquinaria intracelular permanece intacta, ello aumenta la presión interna sobre la membrana hasta el punto en que ésta cede, el contenido celular se libera al exterior, y la bacteria muere (Harrison 2006).

Otros antibióticos actúan bloqueando la síntesis del ADN, ARN, ribosomas, ácidos nucleídos o las enzimas que participan en la síntesis de las proteínas, resultando en proteínas defectuosas..

Algunos otros pueden lesionar directa o indirectamente la integridad de la membrana celular de las bacterias al inhibir la síntesis de los constituyentes. Las polimixinas, por ejemplo, son antibióticos que actúan como surfactante o detergente que reacciona con los lípidos de la membrana celular de las bacterias. Ello destruye la integridad de la permeabilidad de la membrana y por lo tanto la bacteria muere. Y por último, aproximadamente la mitad de los antibióticos actúan por inhibición de los ribosomas bacterianos, los organelos responsables de la síntesis de proteínas (Harrison 2006).

Por otro lado el uso de antibióticos también puede causar otros problemas, como son el aumento de bacterias resistentes a dichos antibióticos, reducción de la cantidad de péptidos antimicrobianos (Jarchum et al. 2011)(Kinnebrew et al. 2010) y reducción de los niveles de la mayoría de las moléculas metabólicas en las heces (Antunes et al. 2011).

5.2.5 País de origen, estilo de vida y edad

Por otra parte, estudios recientes han revelado que la proporción principal de géneros microbianos intestinales varía por país, estilo de vida y edad. Esta información se encuentra resumida en la Tabla 5.

Tabla 5. Principales géneros microbianos presentes en diferentes nacionalidades, edad y enfermedades en el intestino humano.

Estado fisiológico	Principales géneros microbianos	Composición (%)	Muestras	Edad (años) y número de sujetos	País	Referencia
Infantil	<i>Bifidobacterium</i>	36.5	Heces	Un mes de recién nacido	5 países Europeos	(Fallani et al. 2011)
	<i>Clostridium coccoïdes</i>	14.0				
	<i>Bacteroides</i>	13.6				
Niñez	<i>Firmicutes</i>	27.3	Heces	1 a 6 (14 sujetos)	Burkina Faso, África	(De Filippo et al. 2010)
	<i>Bacteroides</i>	57.7				
	<i>Actinobacteria</i>	10.1				
	<i>Proteobacteria</i>	0.8				
	<i>Firmicutes</i>	63.7	Heces	1 a 6 (15 sujetos)	Italia	(De Filippo et al. 2010)
	<i>Bacteroides</i>	22.4				
	<i>Actinobacteria</i>	6.7				
	<i>Proteobacteria</i>	6.7				
Adulto	<i>Firmicutes</i>	76	Heces	25 a 40 (20 sujetos)	Italia	(Biagi et al. 2010)
	<i>Bacteroides</i>	19				
	<i>Actinobacteria</i>	3.5				
	<i>Proteobacteria</i>	1.2				
	<i>Firmicutes</i>	51.0	Heces	28 a 46 (9 sujetos)	Irlanda	(Claesson et al. 2011)
	<i>Bacteroides</i>	41.0				
	<i>Actinobacteria</i>	0.8				
	<i>Proteobacteria</i>	5.0				
	<i>Firmicutes</i>	65.0	Heces	18 a 30 (3 sujetos)	China	(Li et al. 2008)
	<i>Bacteroides</i>	32.0				
	<i>Actinobacteria</i>	0.5				
	<i>Proteobacteria</i>	3.0				
	<i>Firmicutes</i>	52.0	Mucosa	43 a 50 (3 sujetos)	USA	(Eckburg et al. 2005)
	<i>Bacteroides</i>	46.0				
	<i>Actinobacteria</i>	0.2				
	<i>Proteobacteria</i>	0.5				
<i>Firmicutes</i>	64.0	Heces	43 a 50 (3 sujetos)	USA	(Eckburg et al. 2005)	
<i>Bacteroides</i>	33.0					
<i>Actinobacteria</i>	0.2					
<i>Proteobacteria</i>	1.2					

Tabla 5. Principales géneros microbianos presentes en diferentes nacionalidades, edad y enfermedades en el intestino humano. (Continuación)

Estado fisiológico	Principales géneros microbianos	Composición (%)	Muestras	Edad (años) y número de sujetos	País	Referencia
Vejez	<i>Firmicutes</i>	40.0	Heces	65 a 96 (161 sujetos)	Irlanda	(Claesson et al. 2011)
	<i>Bacteroides</i>	57.0				
	<i>Actinobacteria</i>	0.4				
	<i>Proteobacteria</i>	2.0				
	<i>Firmicutes</i>	79.0	Heces	63 a 76 (22 sujetos)	Italia	(Biagi et al. 2010)
	<i>Bacteroides</i>	16.0				
	<i>Actinobacteria</i>	3.0				
	<i>Proteobacteria</i>	1.0				
	<i>Firmicutes</i>	73.0	Heces	99 a 104 (21 sujetos)	Italia	(Biagi et al. 2010)
	<i>Bacteroides</i>	20.0				
	<i>Actinobacteria</i>	4.0				
	<i>Proteobacteria</i>	2.5				

Como se puede observar en la Tabla 5, se presenta una mayor diversidad de géneros dominantes en la niñez (1 a 6 años), en comparación cuando se tiene un mes de recién nacido, observándose un aumento en Bacteroides en la niñez.

En los niños de Burkina Faso predominan los Bacteroides mientras que en niños de Italia predominan los Firmicutes, observándose un cambio del género que domina de acuerdo al país de origen.

Por otro lado se observa que en la edad adulta (18 a 50 años) el género predominante es Firmicutes, y en segundo lugar Bacteroides, esto se puede relacionar con un cambio en el estilo de vida, que ocurre cuando se pasa de la niñez a la etapa adulta, es decir ocurren cambios en la dieta y hábitos alimenticios afectando la composición de la microbiota intestinal, esto ocurrió de la misma forma para 4 países (Italia, Irlanda, China y USA), sin embargo la composición de Actinobacteria y Proteobacteria no fue en la misma proporción para todos los países, ya que sujetos de Irlanda, China y USA presentan una mayor proporción de Proteobacteria que Actinobacteria, y esto es al revés para Italia; observándose nuevamente diferencias de acuerdo al país de origen.

Por último se observa un cambio cuando se pasa de la edad adulta (18 a 50 años) a la vejez (65 a 104 años), en sujetos de Irlanda cuando en la edad adulta la composición mayor de su microbiota era de Firmicutes, al pasar a la vejez cambio mayoritariamente a Bacteroides; pero este cambio no se observó en sujetos de Italia, ya que prevaleció Firmicutes mayoritariamente también en la vejez.

De acuerdo a todos estos datos presentados en la Tabla 5, se puede concluir que la microbiota intestinal varía en los individuos de acuerdo a su edad y al país de origen, esto va de la mano con el estilo de vida, ya que de acuerdo a la edad que se tenga, serán las costumbres y hábitos alimenticios que se tengan, los cuales cambian de acuerdo al país de origen, porque la cultura y la dieta es diferente de igual manera.

5.3 Principal función de la microbiota intestinal desde el punto de vista del hospedero

El rol principal de la microbiota intestinal es rescatar energía de la dieta, que no ha sido digerida en el tracto gastrointestinal a través de los procesos de fermentación. Diferentes grupos de la microbiota bacteriana colaboran para degradar la materia orgánica. Se estima que cerca del 7 a 8% de energía diaria total en el hospedero es derivada de la fermentación de la microbiota intestinal (Kolida et al. 2006).

Otros aspectos benéficos son la estimulación de la respuesta del sistema inmune, la competencia con patógenos mediante una resistencia no específica. Además, el establecimiento de la microbiota proporciona al hospedero un fuerte efecto estimulador para la maduración del tejido linfoide asociado al intestino (Isolauri et al. 2004).

Otra importante función de la microbiota intestinal es proveer protección contra microorganismos entrantes (Isolauri et al. 2004); y por último influye en varias funciones intestinales, jugando un rol importante en la nutrición, en mantener la integridad de la barrera epitelial y en el desarrollo de la inmunidad de la mucosa (Eamonn 2010).

CAPITULO VI

PROBIÓTICOS Y SISTEMA INMUNE

6. Probióticos y Sistema Inmune

La microbiota intestinal provee un importante estímulo para la maduración del sistema inmune y el desarrollo de sus funciones (Isolauri et al. 2004)(Xiaofei et al. 2013)(Smith et al. 2011).

En el nacimiento el sistema inmune es inmaduro y se desarrolla exponiéndose con microorganismos, el número de inmunoglobulinas (Ig) incrementa con la presencia de la microbiota intestinal, promoviendo así la barrera inmunológica de la mucosa intestinal.

Las células que monitorean los sitios de entrada de patógenos y coordinan los principios de defensa por el sistema gastrointestinal innato incluyen macrófagos, neutrófilos, eosinófilos, células asesinas naturales, CEI y células M (Dugas et al. 2000).

Las células dendríticas han mostrado ser cruciales para el desarrollo local de una respuesta inmune adaptativa. De hecho, la mayoría de estas células reconocen los antígenos bacterianos a través de una nueva serie de receptores de la superficie celular, como por ejemplo los receptores Toll que interactúan específicamente con las paredes bacterianas y/o antígenos (Dugas et al. 2000).

El sistema inmune innato de la mucosa es presentado como un sistema interactivo continuo que puede discriminar antígenos patógenos de antígenos alimentarios y/o teratogénicos (Dugas et al. 2000). Esto sugiere que las CEI juegan un rol importante en la regulación durante estos diferentes procesos, por lo que el sistema inmune depende de mecanismos precisos para distinguir lo no patógeno de los componentes patógenos, que dan como resultado diferentes respuestas para mantener la homeostasis inmune.

El reconocimiento del antígeno por las CEI puede ser crucial para inducir la tolerancia de los diversos antígenos incluidos los de los alimentos. Por lo tanto las posibles alteraciones funcionales de las CEI inducidas por los probióticos pueden ser una vía importante para la inducción de la tolerancia.

La idea principal es que los probióticos pueden afectar al sistema inmune de la mucosa mediante la alteración de todo el sistema inmune innato.

Los probióticos han reportado modular favorablemente tanto la inmunidad innata como la adquirida (Dugas et al. 2000). Estos microorganismos podrían interactuar con bacterias endógenas y/o alojar células de la mucosa para inducir o modular la respuesta inmune.

La inmunidad innata controla la infección hasta que la respuesta inmune adaptativa puede asumir el control, y por lo tanto tiene que discriminar entre el yo y el no-yo perfectamente. Esto podría estar mediado por la activación de receptores de las células que conducen a la señalización intracelular y la inducción de citoquinas.

Por lo tanto bajo la participación de CEI, la microbiota intestinal y el sistema inmune del hospedero se mantiene un equilibrio frágil, lo cual se puede ver ejemplificado en la Figura 14.

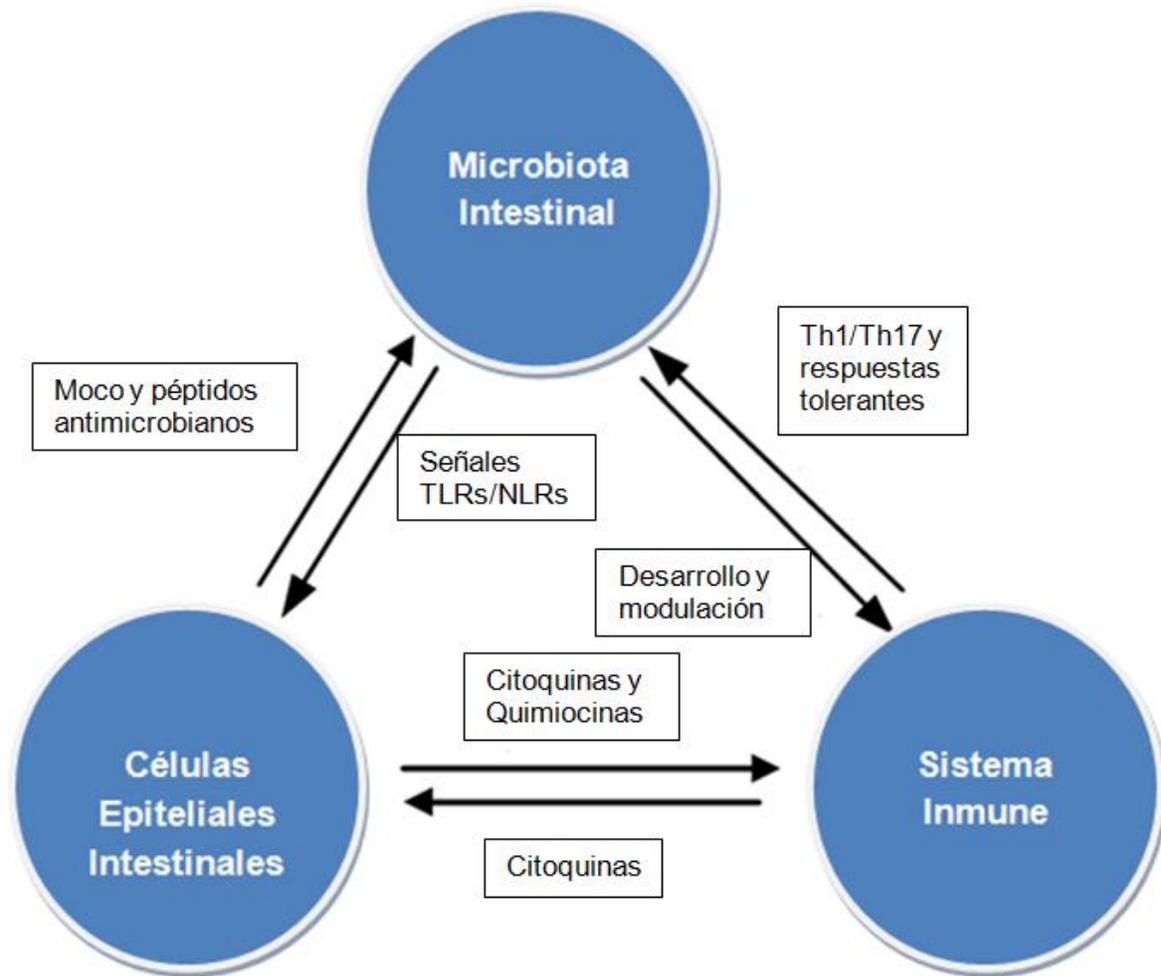


Figura 14. Relación entre la microbiota intestinal, las CEI y el sistema inmune del hospedero.

La microbiota intestinal activa parentales y señales de estrés TLRs/NLRs (receptores tipo Toll) en las CEI, lo que resulta en la proliferación de CEI, una función de integridad en la barrera, producción de péptidos antimicrobianos, moco y secreción de citoquinas tales como IL-1 β , IL-18, IL-25, que modulan la función del sistema inmune.

La microbiota intestinal contribuye al desarrollo del sistema inmune porque las bacterias nativas activan dicha función junto con las señales de CEI resultantes en respuesta de tolerancia, mientras que las bacterias patógenas resultan en TH1/TH17 respuestas. Por lo tanto, cualquier perturbación que rompa la

homeostasis de este frágil equilibrio puede resultar en inflamación incontrolada, daño tisular, cáncer de colon y enfermedades metabólicas (Xiaofei et al. 2013).

Por otro lado, las células T reguladoras (CTreg) son frecuentes en el intestino delgado y el colon. Esto es importante ya que algunos estudios han demostrado que las CTreg juegan un papel crítico en el mantenimiento de la homeostasis inmune, ya que estas células inducen la secreción de IL-10 y TGF- β , las cuales inducen la tolerancia del sistema inmune (Atarashi et al. 2011)(Barnes et al. 2011).

Por último, se ha observado que el aumento de las CTreg en el colon podría aumentar la resistencia a la colitis y las respuestas sistémicas IgE en ratones (Atarashi et al. 2011).

CAPITULO VII

PROBIÓTICOS Y PATÓGENOS

7. Probióticos y Patógenos

Algunos mecanismos han postulado que los probióticos pueden mejorar la salud intestinal, incluyendo la competición por nutrientes limitantes, inhibición de la adherencia de patógenos a células epiteliales y a la mucosa, inhibición de una invasión epitelial por patógenos, la producción de sustancias antimicrobianas y/o la estimulación de la inmunidad de la mucosa.

Estudios de Reid y colaboradores (Reid et al. 1987) han demostrado experimentalmente que cepas de *Lactobacillus* de origen urovaginal tienen propiedades adhesivas que permiten inhibir y/o prevenir la colonización de CEI por patógenos. Este mismo mecanismo de acción se ha propuesto para cepas de *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* (Servin et al. 2003).

Estudios experimentales in vitro han demostrado que ciertas cepas de BAL son efectivas contra bacterias diarreicas. Produciendo metabolitos como ácido láctico y ácido acético y así disminuyendo el pH, un gran número de cepas del género de *Lactobacillus* inhiben así el crecimiento de bacterias patógenas (Vandenbergh 1993). Sin embargo la inhibición del crecimiento de *Shigella sonnei* no es causado solamente por el pH sino también por ciertas sustancias inhibitorias extracelulares y difusibles que producen ciertas cepas de *Lactobacillus* (Apella et al. 1992).

Otros ejemplos son *L. casei rhamnosus* inhibe el crecimiento de nueve bacterias patógenas en humanos, como *E. coli* enterotixigenica, *E. coli* enteropatogenica, *Klebsiella pneumoniae*, *Shigella flexneri*, *Salmonella Typhimurium*, *Enterobacter cloacae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus faecalis* y *Clostridium difficile* (Servin et al. 2003).

L. acidophilus HN017 inhibe la colonización de células intestinales por *E. coli* 0157:H7 y también reduce la invasión celular por cepas enterovirulentas (Gopal et al. 2001).

Además ahora están aumentando los reportes en donde se indica que varias cepas probióticas son capaces de inhibir la adherencia de bacterias patógenas a las células epiteliales intestinales a través de la habilidad de incrementar la producción de mucina intestinal.

En general se puede decir que los microorganismos probióticos pueden eliminar o suprimir microorganismos indeseables a través de la producción o estimulación de moléculas bioactivas de bajo peso molecular, ácidos orgánicos y sustancias como bacteriocinas. Las moléculas de bajo peso molecular pueden neutralizar o suprimir las toxinas y metabolitos de microorganismos patógenos (Eamonn 2010).

El mecanismo de acción de los probióticos contra patógenos gastrointestinales (Figura 15), consiste principalmente en: (Saad et al. 2013)(Tien et al. 2006).

1. Competición por nutrientes y sitios de adhesión.
2. Producción de metabolitos antimicrobianos.
3. Cambios en condiciones ambientales.
4. Modulación de la respuesta inmune del hospedero.

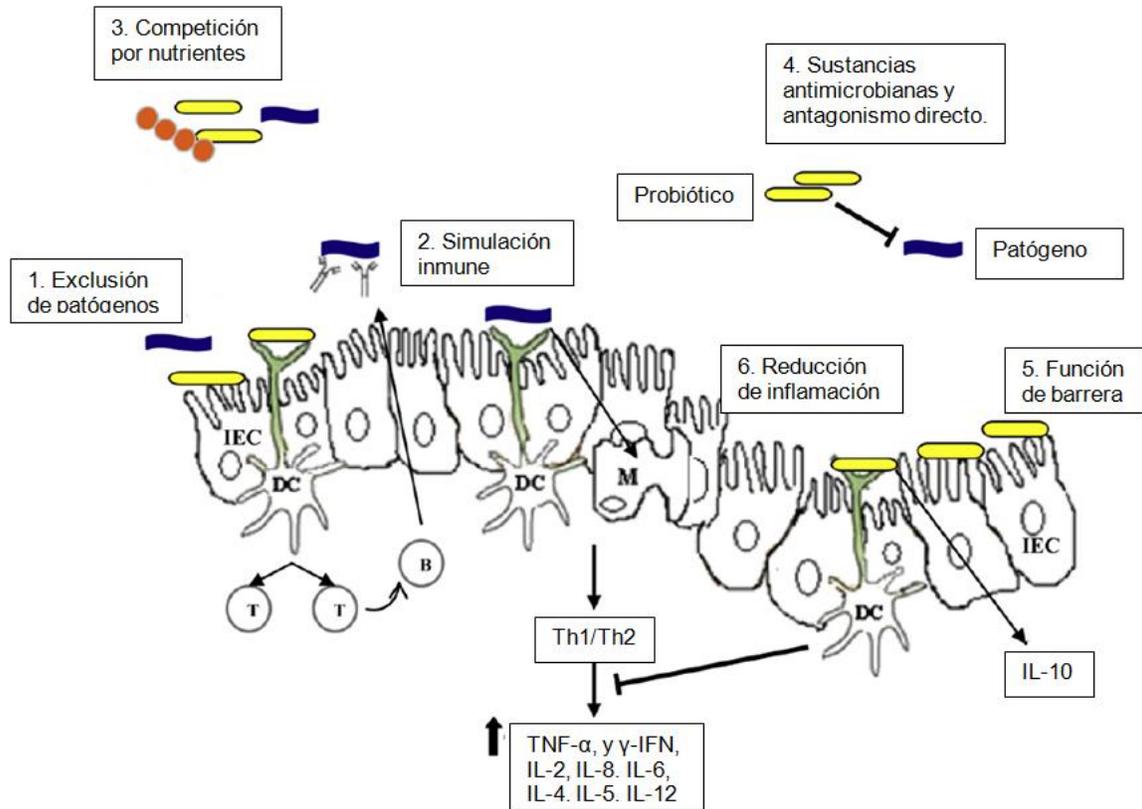


Figura 15. Algunos mecanismos de probióticos con los que inducen varias respuestas benéficas al hospedero; 1) Exclusión y competición con patógenos en las células epiteliales de adherencia, 2) la simulación inmune innata, 3) la competencia por los nutrientes, 4) la producción de sustancias antimicrobianas y el antagonismo con ello del patógeno, 5) la protección de la integridad de la barrera intestinal y 6) la regulación de citoquinas antiinflamatorias y la inhibición de la producción de citoquinas pro-inflamatorias. IEC: células epiteliales intestinales, DC: células dendríticas, IL: interleucina; M: células M.

CAPITULO VIII

PROBIÓTICOS Y ENFERMEDADES

8. Probióticos y Enfermedades

8.1 Probióticos y obesidad

La obesidad es el resultado de la ingesta en exceso de energía en comparación con el gasto calórico; la prevalencia de obesidad está incrementando cada vez más en adultos, adolescentes y niños (Sanza et al. 2013).

Las causas subyacentes de la obesidad parecen ser complejas, incluyen factores genéticos, neuronales y endocrinos, así como la dieta, actividad física, hábitos y ambiente socio-cultural (Sanza et al. 2013).

Últimamente la obesidad se ha asociado con alteraciones estructurales en la microbiota intestinal, lo que sugiere causa potencial entre taxones microbianos específicos o funciones de los genes (Sanz et al. 2010). Existen estudios en animales, con el objetivo de investigar los mecanismos subyacentes relacionados, estos estudios han establecido que la microbiota intestinal juega un papel importante en la homeostasis de la energía. Específicamente, la microbiota intestinal coopera con las CEI para controlar el almacenamiento y el gasto de energía (Backhed et al. 2007)(Turnbaugh et al. 2009)(Semova et al. 2012).

La actividad metabólica de la microbiota puede mejorar la capacidad del hospedero para extraer energía de la dieta, la mediación de la ruptura de los polisacáridos no digeribles de otro modo puede representar hasta el 10% del suministro de energía diaria (Sanza et al. 2013). Además influye en el balance de energía, en la modificación de la expresión de genes implicados en las vías metabólicas de macronutrientes y en la producción de factores neuroendocrinos en el intestino (Samuel et al. 2008).

Estudios en ratones especulan que la microbiota intestinal nativa puede modular la adiposidad central a través de la vía de señalización de GPR41 (receptor acoplado a proteínas G) (Samuel et al. 2008). Estos receptores traducen la unión de moléculas extracelulares de señalización en la activación de proteínas G (proteínas de unión con guanosin trifosfato).

GPR41 se activa por AGCC, tales como el ácido propiónico, ácido butírico, y ácido pentanoico. Este receptor se expresa en el tejido adiposo y las células inmunes, pero también se encuentra expresado en un subconjunto de células neuroendocrinas en el epitelio intestinal (Xiong et al. 2004).

La activación de GPR41 está involucrada en la adipogénesis y la producción de leptina por tejido adiposo. En el intestino, GPR41 está involucrada en las respuestas a AGCC derivados del metabolismo de la microbiota intestinal de los hidratos de carbono complejos. GPR41 intestinal juega un papel fundamental en la homeostasis de la energía y en el control de los comportamientos de alimentación a través de la liberación de hormonas intestinales tales como PYY (Xiong et al. 2004).

Por otro lado, en otro estudio se observó que al colonizar ratones libres de gérmenes con "microbiota obesa" cosechada de ratones obesos, provocó un incremento de grasa corporal en comparación con los ratones colonizados con la microbiota de un donante magro (Turnbaugh et al. 2006). En comparación con ratones delgados, los ratones obesos tienen una reducción del 50% en la abundancia de *Bacteroides* y un aumento en *Firmicutes*. Resultados similares se han observado en la microbiota fecal de los adultos obesos y delgados (Ley et al. 2006).

Estos cambios sugieren que la manipulación de la comunidad microbiana intestinal puede ayudar a regular el equilibrio de energía en los individuos obesos. La investigación adicional reveló que las comunidades microbianas intestinales en personas obesas son más eficientes en la extracción y el almacenamiento de energía a partir de una dieta en comparación con individuos delgados (Turnbaugh et al. 2006).

En los niños obesos, la microbiota intestinal también presenta actividad metabólica más alta que la de niños delgados (Payne et al. 2011).

Por otra parte, estudios metagenómicos han revelado que el complejo de ATPasa de la microbiota intestinal en obesos y el índice de masa corporal del hospedero tienen una capacidad de captación de energía más alta (Turnbaugh et al. 2006).

Se ha observado que la abundancia de *Bacteroides* aumenta y *Firmicutes* disminuye cuando a los individuos se les administra ya sea una dieta baja en calorías de grasa o restringida en hidratos de carbono (Ley et al. 2006). Por lo tanto el aumento de *Bacteroides* se ha correlacionado con la pérdida de peso corporal. Este resultado se puede complementar con otro estudio en donde se sometieron a los pacientes a una cirugía de bypass gástrico, y después de dicha operación los pacientes obesos mostraron una disminución en la abundancia de *Firmicutes*, junto con la pérdida de peso (Zhang et al. 2009). Cambios similares han sido reportados por otros investigadores en los pacientes obesos y las mujeres embarazadas con sobrepeso (Santacruz et al. 2010). Sin embargo se ha informado que *Bacteroides*, han sido significativamente menores en sujetos obesos (Schwiertz et al. 2010). Por lo que, los autores sugieren que el metabolismo de AGCC debe ser cuantificado en los obesos debido al mayor contenido de AGCC en heces. Por ejemplo, *Kimura et al. (2011)* encontraron que los AGCC promueven el flujo simpático y los cuerpos cetónicos pueden controlar el gasto de energía del cuerpo. Por lo tanto se necesitan más estudios para confirmar el papel de AGCC en la homeostasis de la energía humana. Estos resultados expuestos sugieren que la microbiota intestinal no es la única contribución a la obesidad. Las variaciones de la masa grasa y genes asociados a la obesidad también pueden estar vinculados a la obesidad en los seres humanos.

Se puede observar un resumen general de las características de la microbiota intestinal en sujetos humanos obesos y de peso normal en las Tablas 6 y 7.

Tabla 6. Estudios en observaciones humanas reportando diferencias entre microbiota intestinal de sujetos humanos con obesidad en comparación con controles.

Grupo de estudio y tamaño	Técnica usada	Dieta y control de la actividad física	Grupo microbiano que aumenta en pacientes obesos o con una correlación positiva con la obesidad, el IMC, la masa grasa (ver notas)	Grupo microbiano que disminuyó en sujetos obesos o negativamente correlacionado con la obesidad, el IMC, la masa grasa (ver notas)	Referencias
2 delgados y 12 obesos	Secuenciación 16S rADN	No controlado	<i>Firmicutes</i>	<i>Bacteroides</i>	(Ley et al. 2006)
31 pares de gemelos monocigóticos, 23 parejas de gemelos dicigóticos, (sobrepeso y obesidad)	Pirosecuenciación 16S rADN y metagenoma	No controlado	<i>Actinobacteria</i>	<i>Bacteroides</i> y varias bacterias	(Turnbaugh et al. 2009)
13 sujetos control delgados y 30 con obesidad mórbida (IMC 40 kg/m ² con 7 diabéticos tipo 2)	PCR en tiempo real	Control dietético	<i>Escherichia coli</i> después de la cirugía <i>Bacteroides</i> después de la cirugía	BAL y <i>Bifidobacterias</i> después de la cirugía	(Furet et al. 2010)
20 obesos, 20 de peso normal, y 9 pacientes con anorexia nerviosa	PCR en tiempo real	No controlado	<i>Lactobacillus</i> sólo al comparar un subconjunto de pacientes con cifras altas (umbral de 10 ⁶ copias de genes números/g de heces)	<i>Bacteroides</i>	(Armougom et al. 2009)
13 de peso normal y 34 mujeres embarazadas con sobrepeso a las 24 semanas de embarazo	PCR en tiempo real	Control dietético	<i>Staphylococcus</i> , <i>Enterobacteriaceae</i> y <i>Escherichia coli</i> ^b	<i>Bacteroides</i> <i>Bifidobacterium</i> <i>Akkermansia</i> <i>muciniphila</i> ^b	(Santacruz et al. 2010)

Tabla 6. Estudios en observaciones humanas reportando diferencias entre microbiota intestinal de sujetos humanos con obesidad en comparación con controles. (Continuación)

Grupo de estudio y tamaño	Técnica usada	Dieta y control de la actividad física	Grupo microbiano que aumenta en pacientes obesos o con una correlación positiva con la obesidad, el IMC, la masa grasa (ver notas)	Grupo microbiano que disminuyó en sujetos obesos o negativamente correlacionado con la obesidad, el IMC, la masa grasa (ver notas)	Referencias
27 mujeres con sobrepeso/obesos con trastorno metabólico, 47 mujeres con sobrepeso/obesos sin enfermedad metabólica, y 11 mujeres de peso normal	FISH y citometría de flujo	Control dietético	<i>E. rectale</i> <i>C. coccoidesc^c</i>	<i>Bacteroides^c</i>	(Munukka et al. 2012)
1 sujeto obeso y 1 sujeto de peso normal	Secuenciación 16S rADN	Control dietético	NS ^e	<i>Bacteroides</i>	(Ferrer et al. 2012)
18 mujeres con sobrepeso y 36 con peso normal en el primer y tercer trimestre del embarazo	PCR en tiempo real FISH y citometría de flujo	No controlado	<i>Bacteroides</i> <i>Staphylococcus aureus</i>	NS ^f	(Collado et al. 2008)
3 de peso normal, 3 mórbidamente obesos y 3 obesos.	Secuenciación 16S rADN y PCR en tiempo real	No controlado	<i>Prevotellaceae</i> y <i>Archaea</i>	NS ^f	(Zhang et al. 2009)
14 de peso normal y 14 sujetos obesos	FISH PCR en tiempo real	Control dietético	NS ^f	NS ^f	(Mai et al. 2009)

Tabla 6. Estudios en observaciones humanas reportando diferencias entre microbiota intestinal de sujetos humanos con obesidad en comparación con controles. (Continuación)

Grupo de estudio y tamaño	Técnica usada	Dieta y control de la actividad física	Grupo microbiano que aumenta en pacientes obesos o con una correlación positiva con la obesidad, el IMC, la masa grasa (ver notas)	Grupo microbiano que disminuyó en sujetos obesos o negativamente correlacionado con la obesidad, el IMC, la masa grasa (ver notas)	Referencias
35 con sobrepeso, 33 obesos y 30 de peso normal	PCR en tiempo real	Control dietético	NS ^f	<i>Firmicutes/Bacteroides</i> <i>C. leptum</i> <i>R. flavefaciens</i> <i>Bifidobacterium</i> ^d <i>Methanobrevibacter</i> ^d	(Schwiertz et al. 2010)
68 sujetos de peso normal y 47 obesos	PCR en tiempo real	No controlado	<i>Lactobacillus reuteri</i> <i>Lactobacillus spp.</i>	<i>Methanobrevibacter smithii</i> <i>Bifidobacterium animalis</i>	(Million et al. 2012)
20 con sobrepeso/obesidad	Medio selectivo de <i>Lactobacillus</i> y MALDI-TOF.	Los datos no se informaron en el documento	<i>Enterobacteriaceae</i>	Similar a <i>Akkermansia muciniphila</i>	(Karlsson et al. 2012)
20 niños pre-escolares de peso normal (4-5 años)	Análisis T-RFLP	Los datos no se informaron en el documento	<i>Enterobacteriaceae</i>	Similar a <i>Akkermansia muciniphila</i>	(Karlsson et al. 2012)

310 sujetos de más de una amplia
gama de índice de masa corporal
(16,7 a 51,1 kg/m²)

Secuenciación
16S rADN

No controlado

Especies y OUTse

Especies y OUTse

(Zupancic et al. 2012)

Notas:

- ^a La obesidad/sobrepeso se define de acuerdo con el índice de masa corporal (IMC) Criterios para los adultos y de acuerdo con la puntuación z del IMC para niños/adolescentes. En casos particulares, el IMC de corte se indica en la tabla.
- ^b Los aumentos o reducciones correlacionadas con el aumento de peso durante el embarazo.
- ^c Correlacionada con el peso corporal o IMC y la masa grasa.
- ^d Disminuye y esta correlacionado con el aumento de índice de masa corporal.
- ^e Correlacionada positivamente o negativamente con el IMC o parámetros metabólicos.
- ^f NS, se registraron diferencias significativas.

Tabla 7. Estudios que informan las diferencias en la microbiota intestinal relacionada con la pérdida de peso o la absorción de energía en el ser humano adulto o adolescente.

Grupo de estudio y tamaño	Técnica usada	Intervención	Grupo microbiana que aumenta en paralelo a la pérdida de peso (o la reducción de la absorción de energía) ^a	Grupo microbiana que disminuye en paralelo a la pérdida de peso (o la reducción de la absorción de energía) ^a	Referencias
12 sujetos obesos	Baja en hidratos de carbono o dietas bajas en grasa y sin ninguna otra información sobre la dieta durante 1 año	Secuenciación 16S rADN	<i>Bacteroides</i>	NS ^b	(Ley et al. 2006)
36 adolescentes con sobrepeso y obesidad (13-15 años)	Dieta baja en calorías (10-40% de reducción) y el aumento de la actividad física (15-23 kcal/kg peso corporal/semana) durante 10 semanas.	FISH y citometría de flujo	<i>Bacteroides</i>	<i>C. histolyticum</i> , <i>C. lituseburensis</i> y <i>C. coccoides</i>	(Nadal et al. 2009)
33 sujetos obesos (IMC > 30 kg/m ²) y 14 no obesos (IMC < 30 kg/m ²) y 23 de los 33 sujetos obesos fueron sometidos a la pérdida de peso intervención dietética	Dieta controlada, tanto en el mantenimiento de peso dieta durante 3 días y la pérdida de peso de la intervención dietética con alto contenido de proteínas baja en hidratos de carbono, o alta en proteínas moderada en hidratos de carbono, ofrece en un diseño cruzado durante 4 semanas en cada dieta	PCR en tiempo real	<i>Bacteroides</i> <i>Lactobacillus</i>	<i>Roseburia-Eubacterium Rectal</i> , solo después de la pérdida de peso por intervención de la dieta	(Santacruz et al. 2009)

12 sujetos de peso normal y 9 sujetos obesos	Peso mantener la dieta durante 3 días y cambiar ya sea a 2400 o 3400 kcal/día dietas con perfil macronutriente similar y el contenido de fibra de otros 3 días	Secuenciación 16S rADN	<i>Bacteroides</i> ^a	Firmicutes ^a	(Jumpertz et al. 2011)
--	--	------------------------	---------------------------------	-------------------------	------------------------

Notas:

^a Correlacionada con la ingesta de energía y la absorción de energía sólo en sujetos delgados, no en los sujetos obesos.

^b NS, se registraron diferencias significativas.

^c La obesidad/sobrepeso se define de acuerdo con el índice de masa corporal (IMC) Criterios para los adultos y de acuerdo con la puntuación z del IMC para niños/adolescentes. En casos particulares, el IMC de corte se indica en la tabla.

Por último se puede observar un resumen de los efectos de los probióticos en el peso corporal o parámetros relacionados en estudios en humanos en la Tabla 8.

Tabla 8. Resumen de los estudios de informes en humanos de los efectos de las cepas probióticas en el peso corporal u otras medidas antropométricas.

Cepas/producto o placebo en diferentes brazos y las dosis	Diseño	Sujetos	Tamaño	Características basales	Dieta y control físico de la actividad	Duración de consumo	Resultados: primario / secundario	Referencias
<p>(1) <i>L. rhamnosus GG</i> y <i>B. lactis Bb12</i> más asesoramiento dietético.</p> <p>(2) Placebo (celulosa microcristalina y Dextrosa anhidra), además de asesoramiento dietético.</p> <p>(3) Placebo sin asesoramiento dietético (placebo/control)</p>	DBPC excepción del grupo de control (simple ciego)	Mujeres normoglucémicas de primer trimestre de embarazo en adelante.	Grupo 85-86/ El Grupo de los cálculos del tamaño de muestra primarias basadas en la sensibilización infantil. Estimación secundaria basada en la glucosa en sangre.	Reportado por no ser diferente a excepción de que el IMC fue menor en la dieta / grupo de probióticos	La ingesta evaluada en cada trimestre	A partir del tercer trimestre de la gestación hasta el final de la lactancia materna exclusiva (media de 6 meses)	Las medidas de resultado primario relacionado con el metabolismo de la glucosa (concentración de glucosa en plasma, sangre de Hb glicosilada A1C, etc.). Los resultados secundarios fueron la dieta nutrientes productores de energía No hay cambios en la ganancia de peso durante el embarazo.	(Laitinen et al. 2009)
<p>(1) Puritan suplemento probiótico (2,4 mil millones de células de <i>Lactobacillus spp.</i>/Pastilla). Una píldora diaria Pride®.</p> <p>(2) Grupo de control sin el placebo.</p>	Ensayo abierto (cegamiento no descrito). La ingesta de placebo en el grupo control no se describe	Sujetos con obesidad mórbida después de Roux-en-Y bypass gástrico.	Grupo 19-22/ No estimación estadística	Grupo probiótico era mayor (48,6 frente a 41,2 años para el control), tenían una mayor tasa de diabetes mellitus preoperatorias (18,2% vs 52,6%) y casi el mayor peso preoperatoria (306,4 vs 276,6 kg)	No	6 meses	Diferencias de resultado primarias en el aliento de H ₂ . La pérdida de peso mejora a los 3 meses, el efecto marginal a los 6 meses, y no significativos a los 8 meses.	(Woodard et al. 2009)

Tabla 8. Resumen de los estudios de informes en humanos de los efectos de las cepas probióticas en el peso corporal u otras medidas antropométricas. (Continuación)

Cepas/producto o placebo en diferentes brazos y las dosis	Diseño	Sujetos	Tamaño	Características basales	Dieta y control físico de la actividad	Duración de consumo	Resultados: primario / secundario	Referencias
<p>(1) Yogur convencional (con los cultivos iniciadores <i>L. delbrueckii bulgaricus</i> y <i>S. thermophilus</i> (10^6-10^7 UFC/g; 300g/día)).</p> <p>(2) El mismo yogur suplementado también con <i>B. lactis Bb12</i> y <i>L. acidophilus La5</i> (3.9×10^7 UFC/g; 300g/día).</p> <p>(3) Ningún producto.</p>	Ensayo abierto	<p>IMC ≤ 30 kg/m²</p> <p>(23.0 ± 2.4 para el yogur; 24.0 ± 2.4 para el producto en cuestión; 23.8 ± 3.0 para el control)</p> <p>19 a 49 años de edad.</p>	Grupo 20-30/ No estimación estadística	Reportado no ser diferente	Dieta controlada, no hay cambios se reporte	6 semanas	<p>El resultado primario no está claramente definido, los principales resultados fueron los lípidos séricos.</p> <p>No tiene efecto sobre el IMC.</p>	(Sadrzadeh et al. 2010)
<p>(1) La leche fermentada con cultivos iniciadores de yogur.</p> <p>(2) La leche fermentada con las mismas culturas, además de <i>L. gasseri SBT2055</i> (5×10^{10} UFC/100g). 200g/día en dos porciones para ambos.</p>	DBPC	<p>IMC 24,2-30,7 kg/m² y área de grasa visceral abdominal 181,2 a 178,5 cm²</p>	Grupo 43-44/ Estimación estadística clara	Reportado no ser diferente ^b	No ha cambiado en la dieta y en la actividad física ^b	12 semanas	<p>El resultado primario fue el área abdominal de grasa visceral.</p> <p>Disminución de la grasa visceral, subcutánea y áreas totales en el grupo activo en comparación con el grupo de control a las 12 semanas.</p> <p>Disminución del peso corporal, el IMC, la cintura, la cadera y la relación cintura-cadera en el grupo activo en comparación con el grupo control a las 8 y 12 semanas, y de la masa grasa corporal en 12 semanas.</p>	(Kadooka et al. 2010)

Tabla 8. Resumen de los estudios de informes en humanos de los efectos de las cepas probióticas en el peso corporal u otras medidas antropométricas. (Continuación)

Cepas/producto o placebo en diferentes brazos y las dosis	Diseño	Sujetos	Tamaño	Características basales	Dieta y control físico de la actividad	Duración de consumo	Resultados: primario / secundario	Referencias
<p>(1) <i>L. rhamnosus</i> GG y <i>B. lactis</i> Bb12 (10^{10} UFC cada bacteria/día), además de asesoramiento dietético.</p> <p>(2) Placebo (celulosa microcristalina y Dextrosa anhidra), además de asesoramiento dietético.</p> <p>(3) Placebo sin asesoramiento dietético (de control).</p>	DBPC Excepto para el grupo de control (simple ciego)	Mujeres normoglucémicas de primer trimestre de embarazo en adelante	Grupo 76/ Los cálculos del tamaño de muestra primaria se basaron en la sensibilización infantil. Estimación secundaria sobre la base de la suposición de que una disminución en el IMC de 2 kg/m ² podría ser relevante para el riesgo de trastorno metabólico	Informó no ser diferente a excepción de que IMC fue menor en la dieta / grupo probiótico y, por lo tanto, los resultados se ajustaron para el IMC basal	La ingesta alimentaria registró más de 12 meses posparto. No hay diferencia entre el grupo 1 y 2 ^b . La actividad física (reportado frecuencia semanal de al menos sesiones de 30 min de ejercicio provoca sudoración y falta de aliento)	A partir del tercer trimestre de la gestación hasta el final de la lactancia materna exclusiva (~ 6 meses)	<p>El resultado primario fue mediciones antropométricas madres (el IMC y adiposidad central definida como una circunferencia de cintura de 80 cm o más, y la proporción de grasa corporal).</p> <p>Los resultados secundarios fueron la ingesta diaria y un índice de alimentación saludable.</p> <p>No hay diferencias en la ganancia de peso total y pliegues cutáneos o circunferencias durante el embarazo.</p> <p>El riesgo de adiposidad central rebajado en la dieta / grupo de los probióticos en comparación con el grupo control / placebo, pero no en comparación con el grupo de placebo / dieta a los 6 meses pero no a los 12 meses después del parto.</p> <p>No se observaron diferencias en la pérdida de peso y porcentaje de grasa corporal.</p>	(Rehman et al. 2010)

Tabla 8. Resumen de los estudios de informes en humanos de los efectos de las cepas probióticas en el peso corporal u otras medidas antropométricas. (Continuación)

Cepas/producto o placebo en diferentes brazos y las dosis	Diseño	Sujetos	Tamaño	Características basales	Dieta y control físico de la actividad	Duración de consumo	Resultados: primario / secundario	Referencias
<p>(1) "Yogur" con <i>S. thermophilus</i> ($\geq 3 \times 10^9$ UFC/g), <i>L. acidophilus</i> ($\geq 3 \times 10^9$ UFC/g) y <i>B. infantis</i> ($\geq 1 \times 10^{10}$ UFC/g), suplementado con <i>B. breve</i> CBG-C2, <i>E. faecalis</i> FK-23, y otros ingredientes (Fibersol-2 [maltodextrina resistente], pino solución de extracto de hoja de árbol, Peptigen SI-3090 [de proteína de suero hidroxilado] RGP-HC-90 [extracto de germen de arroz en polvo] y Q-2 [Yucca schidigera y Quillaja saponaria extracto]).</p> <p>(2) El yogur de control sólo contiene <i>S. thermophilus</i> ($\geq 3 \times 10^9$ UFC/g), <i>L. acidophilus</i> ($\geq 3 \times 10^9$ UFC/g), <i>B. infantis</i> ($\geq 1 \times 10^{10}$ UFC/g), 300 ml al día.</p>	DBPC	<p>Peso normal los individuos sanos</p> <p>IMC</p> <p>22,63 \pm 3,26 kg/m² para el producto de prueba y 22,13 \pm 2,8 kg/m² para el placebo</p> <p>20-65 años</p>	Grupo 48-53/ Estimación estadística clara	Reportado no ser diferente	Reportado no ser diferente ^b	8 semanas	<p>El resultado primario no está claramente definido. Disminución del peso corporal y el IMC en la prueba frente al grupo control.</p> <p>No hay diferencias en la circunferencia de la cintura.</p>	(Chang et al. 2011)

Tabla 8. Resumen de los estudios de informes en humanos de los efectos de las cepas probióticas en el peso corporal u otras medidas antropométricas. (Continuación)

Cepas/producto o placebo en diferentes brazos y las dosis	Diseño	Sujetos	Tamaño	Características basales	Dieta y control físico de la actividad	Duración de consumo	Resultados: primario / secundario	Referencias
(1) <i>L. salivarius</i> Ls-33 (10 ¹⁰ UFC/diaria en cápsulas). (2) Cápsulas de placebo (celulosa, dióxido de silicio y el arroz-maltodextrina).	DBPC	Adolescentes obesos con IMC 2,6 ± 0,5 12-15 años	50 total No estimación estadística	Reportado no ser diferente	No controlado	12 semanas	El resultado primario no está claramente definido. Los resultados principales biomarcadores de inflamación y los parámetros relacionados con el síndrome metabólico (presión arterial; glucosa en ayunas y la insulina, citoquinas, etc.). No hay cambios en las mediciones antropométricas.	(Gobel et al. 2012)
(1) <i>L casei shirota</i> 6.5×10 ⁹ UFC en 65 ml Yakult tres veces/día dado al grupo de probióticos con el síndrome metabólico (SM). (2) Se le dio el tratamiento estándar, pero no con placebo para MS grupo empleado como control. (3) Ningún producto o placebo se administró a sujetos sanos utilizados también como controles para algunas comparaciones.	Ensayo abierto	Obesa con MS en el grupo probiótico (IMC 35± 1,4 kg/m ²) y 51,5 años de edad media. Obesa con MS en el grupo control (IMC 31,6 ± 3,6 kg/m ²) y 54,5 años de edad media. Controles sanos 35 años de edad.	28 sujetos con síndrome metabólico (13 en el grupo probiótico y 15 de grupo de terapia estándar) y 10 controles sanos. Tamaño de la muestra estadística estimado a partir de la capacidad fagocítica	No es diferente entre los Estados miembros del grupo de probióticos y control a excepción de que el IMC fue mayor en el grupo probiótico	No controlado	3 meses	Resultados primarios permeabilidad intestinal, endotoxemia y la actividad fagocítica de los neutrófilos. No tiene efecto en el peso corporal o IMC entre los grupos de probióticos y control con EM.	(Leber et al. 2012)

Notas:

^a DBPC: doble ciego, controlado con placebo.

^b Algunos datos que carecen (fi datos en bruto no informaron los valores de p no se informa, no se informaron datos de seguimiento).

8.2 Probióticos y diabetes mellitus

La diabetes mellitus es una enfermedad crónica que aparece cuando el páncreas no produce insulina suficiente o cuando el organismo no utiliza eficazmente la insulina que produce. La insulina es una hormona que regula el azúcar en la sangre. 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 (Alberti et al. 2007).

Existen dos tipos de diabetes mellitus: (Alberti et al. 2007)

- **Diabetes de 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.

Sus síntomas consisten, entre otros, en excreción excesiva de orina (poliuria), sed (polidipsia), hambre constante (polifagia), pérdida de peso, trastornos visuales y cansancio. Estos síntomas pueden aparecer de forma súbita.

- **Diabetes de 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 el 90% 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 sólo cuando ya tiene varios años de evolución y han aparecido complicaciones.

Con el tiempo, la diabetes puede dañar el corazón, los vasos sanguíneos, ojos, riñones y nervios. Algunas de las consecuencias de la diabetes mellitus son: (Emerging et al. 2011).

- La diabetes aumenta el riesgo de cardiopatía y accidente vascular cerebral. Un 50% de los pacientes diabéticos mueren de enfermedad cardiovascular (principalmente cardiopatía y accidente vascular cerebral).
- La neuropatía de los pies combinada con la reducción del flujo sanguíneo incrementan el riesgo de úlceras de los pies y, en última instancia, amputación.
- La retinopatía diabética es una causa importante de ceguera, y es la consecuencia del daño de los pequeños vasos sanguíneos de la retina que se va acumulando a lo largo del tiempo. Al cabo de 15 años con diabetes, aproximadamente un 2% de los pacientes se quedan ciegos, y un 10% sufren un deterioro grave de la visión.
- La diabetes se encuentra entre las principales causas de insuficiencia renal. Un 10 a 20% de los pacientes con diabetes mueren por esta causa.
- La neuropatía diabética se debe a lesión de los nervios a consecuencia de la diabetes, y puede llegar a afectar a un 50% de los pacientes. Aunque puede ocasionar problemas muy diversos, los síntomas frecuentes consisten en hormigueo, dolor, entumecimiento o debilidad en los pies y las manos.
- En los pacientes con diabetes el riesgo de muerte es al menos dos veces mayor que en las personas sin diabetes.

En investigaciones recientes, los probióticos han demostrado ser importantes para el uso de los diabéticos tipo 1 y 2. Al usar probióticos para alterar el tipo de bacterias en el intestino se podría prevenir la diabetes tipo 1, además que estos probióticos podrían ser una estrategia de tratamiento para la diabetes tipo 1 y 2.

En un estudio por *Lin et al. en 2013* una bacteria probiótica *Lactobacillus reuteri* GMN-32, fue evaluada por su potencial para reducir los niveles de glucosa en la sangre en ratas con diabetes mellitus inducidas por estreptozotocina. Se observó

que los niveles de glucosa en sangre de las ratas con diabetes mellitus inducidas por estreptozotocina cuando son tratadas con *L. reuteri* GMN-32 existe una disminución de 4480 a 3620 mg/L con 10^7 UFC/d y a 3040 mg/L con 10^9 UFC/d. El tratamiento con probióticos también redujo los cambios en el corazón causados por los efectos de la diabetes mellitus (Lin et al. 2013).

Dichos resultados destacan que un tratamiento con *L. reuteri* GMN-32 reduce los niveles de glucosa en la sangre y promueve la función cardíaca en ratas con diabetes mellitus.

En otro estudio se exploró el efecto de *Lactobacillus reuteri* GMNL-263 contra la resistencia a la insulina y el desarrollo de esteatosis hepática en ratas alimentadas con alto contenido de fructosa. Por otra parte, también se investigaron las vías de regulación pertinentes involucradas. En el estudio se utilizaron ratas macho Sprague-Dawley, las cuales fueron alimentadas con una dieta de alto contenido de fructosa con o sin *L. reuteri* GMNL-263, la administración se realizó durante 14 semanas. Se midió la composición de la microbiota fecal, la tolerancia oral a la glucosa, hemoglobina glicosilada, insulina, leptina, péptido C y a las incretinas. También se investigaron los marcadores de la lesión en el hígado, el suero y perfil de lípidos hepático, actividad de la enzima antioxidante hepática, y las citocinas proinflamatorias en el tejido adiposo. Además, también se estudió la expresión de genes hepáticos lipogénicos e insulina de señalización relacionadas con los genes en el tejido adiposo. Las secciones de hígado se examinaron para esteatosis hepática mediante la tinción de hematoxilina-eosina. Al final de estudio se obtuvo que los niveles de glucosa en suero, insulina, leptina, péptido C, la hemoglobina glicosilada, marcadores de daño del hígado, el perfil de lípidos en suero e hígado fueron significativamente superiores en las ratas alimentadas con una dieta con alto contenido de fructosa. Sin embargo, después de la administración de *L. reuteri* GMNL-263, la elevación de estos parámetros se suprimió significativamente. Las actividades de la disminución de las enzimas antioxidantes hepáticas se revirtieron dramáticamente por el tratamiento con *L. reuteri* GMNL-263. Las concentraciones

de IL-6 y TNF- α en el tejido adiposo que se elevan en el tratamiento de alta fructosa se redujeron notablemente después del tratamiento con *L. reuteri GMNL-263*. La administración de *L. reuteri GMNL-263* mejoro significativamente la esteatosis hepática observada en las ratas tratadas con alto contenido de fructosa (Hsieh et al. 2013).

Por otra parte las alteraciones metabólicas inducidas por la diabetes mellitus son la base de la acción de muchos sistemas incluyendo algunas de las funciones superiores del cerebro, tales como el aprendizaje y la memoria. Existe mucha evidencia que apoya los efectos de los probióticos en la función de muchos sistemas incluyendo el sistema nervioso. En un estudio realizado por *Davari et al. en 2013* se mostro el efecto del tratamiento con probióticos en los aspectos conductuales y electrofisiológicos de los trastornos del aprendizaje y la memoria. Se emplearon ratas diabéticas y de control, las ratas diabéticas se hicieron a través de inyección intraperitoneal de estreptozotocina. Las ratas de control y diabéticas fueron alimentadas con un régimen normal y con un régimen normal más suplementación probiótica durante 2 meses. Los animales fueron introducidos por primera vez a la tarea de aprendizaje espacial en el laberinto de agua de Morris. Entonces, en experimentos electrofisiológicos estimulando las colaterales de Schaffer el potencial postsináptico excitatorio básico y potenciado se registro en el área CA1 del hipocampo. Por último, se midieron los niveles séricos de glucosa, insulina, superóxido dismutasa y 8-hidroxi-2'-desoxiguanosina.

En el estudio se encontró que la administración de probióticos mejora considerablemente el deterioro de la memoria espacial en los animales diabéticos. Además que, la administración de suplementos probióticos en las ratas diabéticas hizo que se recuperara la transmisión sináptica básica disminuyendo y restaurando aún más la potenciación del hipocampo a largo plazo. Por otra parte, se observo que la administración de probióticos aumenta la activación de la superóxido dismutasa y aumenta el nivel de insulina del suero, produciendo que

tanto el nivel de glucosa del suero y el factor de 8-hidroxi-2'-desoxiguanosina se reduzcan (Davari et al. 2013).

De acuerdo a los resultados presentados en aquel estudio se puede concluir que los probióticos pueden revertir eficazmente las funciones cerebrales deterioradas en los niveles de rendimiento cognitivo y sus mecanismos sinápticos causados por la diabetes mellitus. Estas consideraciones implican en la necesidad de una función óptima del eje microbioma-intestino-cerebro en el comportamiento, así como los aspectos electrofisiológicos de la acción del cerebro.

8.3 Probióticos y cáncer de colon rectal (CCR)

El segundo cáncer en humanos más prevalente en humanos es el cáncer de colon (Gibson 2004). Los prebióticos han sido postulados para evitar el desarrollo de este tipo de cáncer.

La mortalidad por CCR es la segunda solo después del cáncer de pulmón en los hombres y el cáncer de mama en las mujeres y ha mostrado pocas señales de disminuir en los últimos 20 a 30 años. La dieta hace una importante contribución al riesgo de CCR (hasta el 75% de los casos se cree que están asociadas con la dieta), lo que implica que el riesgo de CCR es potencialmente reducible. La evidencia de una amplia gama de fuentes apoya la opinión de que la microbiota del colon está implicada en la etiología del CCR, porque se cree que los tumores surgen 100 veces más seguido en el intestino grueso que en el intestino delgado (Gibson 2004); por lo que algunos estudios creen que la microbiota en el colon juega un importante rol en el desarrollo del CCR.

Esto ha conducido a un intenso interés en los factores tales como probióticos y prebióticos. La evidencia de los efectos protectores de los pro- y prebióticos sobre el cáncer se deriva de los estudios *in vitro*, modelos animales, la epidemiología y estudios de intervención en humanos. En general, La evidencia de estudios en

animales proporciona el apoyo más fuerte para los efectos anticancerígenos, y los datos de estudios en humanos (epidemiología y experimental) son limitados (Rafter 2003).

A continuación se presenta un resumen del mecanismo sugerido por el cual los probióticos podrían inhibir el cáncer del colon.

1. Suprimen el crecimiento de microbiota intestinal que tiene como consecuencia la producción de mutagénos putativos/ carcinógenos y promotores.
2. Producen compuestos antimutagénicos en el colon.
3. Enlazan mutagenos y carcinógenos potenciales.
4. Alteran las condiciones fisiológicas en el colon (disminución del pH) que afectan al metabolismo, a la actividad de la microbiota intestinal y la acción de los ácidos biliares.
5. Mejorar el sistema inmunológico del huésped.

8.3.1 Mecanismos por los que las bacterias probióticas pueden inhibir CCR

Los mecanismos precisos por los cuales las BAL pueden inhibir el CCR no se conocen actualmente. Tales mecanismos podrían, sin embargo, incluir: una alteración de las actividades metabólicas de la microbiota intestinal; una alteración de las condiciones físicoquímicas en el colon, la unión y la degradación potencial de carcinógenos; alteraciones cuantitativas y/o cualitativas en la microbiota intestinal incriminado en la producción de carcinógenos putativos y promotores (por ejemplo, bacterias que metabolizan ácidos biliares), la producción de compuestos antioncogénicos o antimutagénicos, un incremento de la respuesta inmune del huésped y efectos sobre la fisiología de acogida (Rafter 2003).

Estos mecanismos potenciales se tratan individualmente a continuación:

-
- Alteración de las actividades metabólicas de la microflora intestinal.

Muchos compuestos extraños se destoxifican en el hígado antes de entrar en el intestino a través de la bilis. Debido a su amplia especificidad de sustrato, la enzima bacteriana β -glucuronidasa tiene la capacidad de hidrolizar muchos glucuronidos y por lo tanto puede liberar agliconas cancerígenas en el lumen intestinal. Otras enzimas bacterianas también se han sugerido estar implicadas en el proceso carcinogénico,

En un estudio se demostró que las BAL y la suplementación de la dieta en roedores disminuyeron significativamente las actividades de algunas de estas enzimas fecales (Kulkarni et al. 1994). Las BAL también redujeron las actividades específicas de enzimas fecales en estudios con voluntarios humanos (Ayebo et al. 1980).

Goldin y Gorbach (Goldin et al. 1984) estudiaron el efecto de la alimentación con cepas de *L. acidophilus* NCFM y N-2 en la actividad de tres enzimas bacterianas β -glucuronidasa, nitrorreductasa y azorreductasa en 21 voluntarios sanos. Ambas cepas tuvieron un efecto similar y causó una disminución significativa en la actividad específica de las tres enzimas en todos los sujetos después de 10 días de alimentación. Se observó una reversión del efecto dentro de 10 a 30 días de interrupción de la lactancia con *Lactobacillus*, lo que sugiere que el consumo continuo de estas bacterias es necesario para mantener el efecto. Por lo tanto, en resumen, los estudios en animales y humanos indican que la alimentación de ciertos cultivos lácticos puede resultar en una disminución en los niveles de las enzimas fecales que pueden estar implicados en la formación de carcinógenos. Es importante mencionar que los informes publicados hasta la fecha no siempre encuentran una reducción de las mismas enzimas, sin embargo, aun no se sabe concretamente si una reducción de las actividades de estas enzimas afecta a la tasa de cáncer en los seres

humanos. De hecho, el origen de los carcinógenos que causan esta enfermedad en los seres humanos es aún en gran medida desconocido.

- Alteración de las condiciones fisicoquímicas en el colon.

Modler et al. han sugerido que el CCR podría ser influenciado directamente por la reducción del pH intestinal, evitando de este modo el crecimiento de bacterias de putrefacción.

En un estudio con ratas que recibieron dietas que contenían inulina con o sin *B. longum*, se observó un aumento en el peso fecal y en la actividad de β -glucosidasa y una disminución en el pH fecal (Rowland et al. 1998).

Por otra parte, la grasa de la dieta ha sido considerado como un factor de riesgo para el CCR, y se ha sugerido que este fenómeno puede ser mediado por un aumento del nivel de los ácidos biliares (ácidos biliares secundarios, principalmente producidos por la acción bacteriana de 7 α -deshidroxilasa en la bilis primaria ácidos) en la colon (Weisburger et al. 1987).

Una hipótesis con respecto a la carcinogénesis de colon implica un efecto citotóxico sobre el epitelio del colon ejercido por los ácidos biliares en la fase acuosa de las heces (ácidos biliares solubles), seguido por un aumento de la proliferación de las células en el intestino.

En un estudio se administró durante 6 semanas *L. acidophilus* en suplementos lácteos fermentados a 14 pacientes de CCR, esto resultó en una menor concentración de ácidos biliares solubles en heces (Lidbeck et al. 1991). A pesar de la disminución de la concentración de ácidos biliares en las heces no fue significativa (quizás debido a una baja número de pacientes o un período de suplementación limitada), es de interés que se haya observado un menor nivel de ácidos biliares solubles en los pacientes de CCR que recibieron *L. acidophilus* en suplementos lácteos fermentados.

En otro estudio, los pacientes con adenomas de colon participaron durante 3 meses en los que se administró *L. acidophilus* junto con *B. bifidum*.

Durante este período, el pH fecal se redujo significativamente y los pacientes con una mayor actividad proliferativa en las criptas del colon mostraron una disminución significativa después de la terapia con BAL (Biasco et al. 1991).

- Encuadernación y la degradación de carcinógenos potenciales.

Las células bacterianas pueden ser un factor importante en la determinación de la relación de toxinas disponibles en el intestino. Compuestos mutagénicos, que se encuentran comúnmente en la dieta rica en carne, se pueden unir a las BAL, correlacionando la unión con la reducción de la mutagenicidad observada antes de la exposición a las cepas de las bacterias (Orrhage et al. 1994).

Aunque se sabe poco sobre el destino de los mutagenos consolidados en el sistema gastrointestinal humano, *Zhang y Ohta* (Zhang et al. 1993) mostraron que las células liofilizadas de BAL, bacterias intestinales y levaduras redujeron significativamente la absorción del Trp-P-1 en el intestino delgado en ratas y que esto fue acompañado por una disminución del nivel de este mutagéno de alimentos en la sangre.

Además, el consumo de *Lactobacillus* por voluntarios humanos ha demostrado que reduce la mutagenicidad de la orina y las heces asociados con la ingestión de carcinógenos en carne cocida (Lidbeck et al. 1991). En vista de los resultados *in vitro* mencionados anteriormente, es posible que los suplementos de BAL estén influyendo en la absorción y/o la excreción de mutagenos simplemente mediante la unión en el intestino. Los *lactobacillus* también han demostrado ser capaces de degradar nitrosaminas (Rowland et al. 1975).

- Alteraciones cuantitativas y/o cualitativas de la microbiota intestinal.

El consumo de leche fermentada que contiene *L. acidophilus* ha demostrado que reduce significativamente los recuentos de bacterias de putrefacción tales como coliformes fecales y aumenta los niveles de *lactobacillus* en el intestino (Shahani et al. 1980). Esto sugiere que la suplementación con *L. acidophilus* tiene un efecto benéfico sobre la microecología intestinal mediante la supresión de los organismos de putrefacción que están posiblemente involucrados en la producción de promotores tumorales. Los mecanismos que subyacen a estos efectos son aún poco conocidos.

- Producción de compuestos antitumorigénicos o antimutagénicos.

BAL o compuestos solubles producidos por las bacterias pueden interactuar directamente con las células tumorales en cultivo e inhibir su crecimiento (Reddy et al. 1983).

BAL reducen significativamente el crecimiento y la viabilidad de la línea celular de cáncer de colon humano en cultivo, con un aumento significativo de la dipeptidilpeptidasa IV (Baricault et al. 1995), lo que sugiere que estas células podrían haber entrado en un proceso de diferenciación.

Por otra parte, leche fermentada por *B. infantis*, *B. bifidum*, *B. animalis*, *L. acidophilus* y *L. paracasei* inhibió el crecimiento de la línea celular de cáncer de mama MCF7 (Challa et al. 1997). Estos hallazgos sugieren la presencia de un compuesto soluble producido por BAL durante la fermentación de la leche o la transformación microbiana de algunos componentes de la leche en una forma biológicamente activa.

- Mejora de la respuesta inmune del hospedero.

Una explicación para la supresión tumoral por BAL puede ser que está mediada a través de una respuesta inmune en el hospedero. *Sekine et al.* sugieren que *B. infantis* estimula la respuesta mediada por el hospedero, que conduce a la supresión del tumor o la regresión. Además, hay estudios que sugieren que las BAL juegan un papel, en donde su función importante es en el sistema inmune como inmunoprotectoras del hospedero mediante el aumento de mecanismos específicos y no específicos para ejercer un efecto antitumoral (Schiffrin et al. 1995).

L. casei shirota, se ha demostrado que tiene efectos antitumorigénicos potentes en las células tumorales trasplantables y para suprimir la carcinogénesis inducida químicamente en los roedores. Además, la administración intrapleural de *L. casei shirota* en ratones portadores de tumores han demostrado inducir la producción de varias citoquinas, tales como interferón- γ , interleucina- β y el factor de necrosis tumoral- α , en la cavidad torácica de ratones, lo que resulta en una la inhibición del crecimiento del tumor y el aumento de la supervivencia (Rafter 2003). Estos hallazgos sugieren que el tratamiento con *L. casei shirota* tiene el potencial de probióticos mejorando o previniendo la tumorigénesis a través de una modulación del sistema inmune del hospedero, específicamente las respuestas inmunes celulares.

También se ha demostrado que *B. longum* y *B. animalis* promueven la inducción de citoquinas inflamatorias (interleucina-6 y factor de necrosis tumoral-a) en las células peritoneales de ratones (Sekine et al. 1994).

- Efectos sobre la fisiología de acogida.

Los *lactobacillus* son una de las especies dominantes en el intestino delgado, y estos microorganismos presumiblemente afectan a las reacciones metabólicas que ocurren en esta parte del tracto gastrointestinal. La mucosa tiene la capacidad de absorber compuestos mutagénicos de la luz intestinal, después de lo cual se pasan al torrente

sanguíneo, ya sea sin cambios o como metabolitos de los compuestos (Fang et al. 1978). Además, se ha demostrado que algunas BAL pueden aumentar la actividad de P-450 reductasa (Pool et al. 1996) y niveles de glutatión S-transferasa (Challa et al. 1997). Estas enzimas están involucradas en el metabolismo de carcinógenos en ratas.

Por otra parte se ha demostrado que la administración dietética de cultivos liofilizados de *B. longum* suprime fuertemente el desarrollo de tumores de colon, este efecto se asoció con un aumento en la producción de moco en el colon y con las actividades de la ornitina descarboxilasa (Rafter 2003).

8.4 Probióticos y Enfermedades Inflammatorias Intestinales (EII)

Las enfermedades inflamatorias intestinales (EII) se caracterizan como un trastorno inflamatorio crónico del tracto gastrointestinal. Hay dos formas clínicas: la enfermedad de Crohn (EC) y la colitis ulcerosa (CU) (Kaser et al. 2010). Son varios los factores que probablemente contribuyen a la EII, estos incluyen cambios en la microbiota intestinal, la función del sistema inmune y los factores genéticos del huésped.

Estudios metagenómicos han revelado una disminución en la abundancia del total de las bacterias fecales en los pacientes con EII (Sokol et al. 2006) y se observó una disminución en la diversidad de *Firmicutes* en la microbiota fecal de pacientes con EC (Manichanh et al. 2006). Por lo tanto se puede concluir que la microbiota intestinal juega un papel importante en la patología de la EII; esto se puede observar en los pacientes con EC, en donde la microbiota intestinal inicia y activa el sistema inmune que conduce a una respuesta inflamatoria crónica.

En los pacientes con EII hay menos *Bacteroides*, *Lachnospiraeae*, y *Bacillus* en la mucosa del colon (Frank et al. 2007). Sin embargo, se ha encontrado que *Bacteroides* tienen más actividad transcripcional que otras poblaciones de la

microbiota del colon asociado a mucosa, mientras que *Firmicutes* es menos activo en pacientes con EII (Rehman et al. 2010). Estos hallazgos indican que las poblaciones bacterianas específicas son posibles dianas terapéuticas en la EII.

Existen estudios en donde se ha realizado hibridación *in situ* fluorescente combinada con citometría de flujo, observándose que *Clostridium coccooides* (perteneciente a *Firmicutes*) se redujo significativamente en los pacientes con CU (Sokol et al. 2006).

Otros investigadores han encontrado que el grupo *Faecalibacterium* también es menor en la microbiota intestinal de la mucosa de los pacientes con EII que en los sanos (Frank et al. 2007)(Sokol et al. 2009). Estos resultados sugieren que los niveles bajos de *Faecalibacterium* pueden estar asociados con EII.

Con todos los avances logrados hasta la fecha, si la alteración de la microbiota intestinal es la causa o el resultado de la EII es todavía poco clara. Se necesitan más estudios para investigar cómo la microbiota intestinal afecta a las citoquinas inflamatorias, que a su vez alteran la composición de la microbiota. Con la creciente comprensión de la patogénesis de la EII, el conocimiento detallado de la microbiota intestinal en la salud y la enfermedad podrán eventualmente desarrollar nuevos métodos terapéuticos tales como el trasplante de la microbiota fecal o la manipulación de la microbiota intestinal de pacientes con EII.

8.5 Probióticos y mala digestión de lactosa

El término intolerancia a la lactosa describe la incapacidad de digerir cantidades significativas de lactosa. Esta incapacidad es resultado de la falta de la enzima lactasa que es normalmente producida por las células en el intestino delgado. Los probióticos se pueden alimentar de lactosa, por lo que la lactosa es hidrolizada por las cepas probióticas (Patil et al. 2006).

Cuando la actividad de la lactasa en el intestino delgado no es suficiente para hidrolizar toda la lactosa ingerida, la lactosa residual entra en el colon donde es fermentada por la microbiota colónica (Fig. 16). La lactosa es hidrolizada primero en glucosa y galactosa; algunos gases como CO₂, H₂ y CH₄ son también metabolitos finales de la fermentación bacteriana de la lactosa. Algunos metabolitos intermedios son por ejemplo, lactato y succinato, los cuales son posteriormente metabolizados a AGCC. Sin embargo, el lactato se ha demostrado que se acumula cuando la fermentación es rápida, por lo que bajo esas circunstancias puede también ser encontrado en el plasma (Koen 2012). Los AGCC y lactato se eliminan desde el colon a través de las siguientes rutas:

- Absorción por el colon.
- Utilización por los colonocitos.
- Excreción en las heces.
- Incorporación en la biomasa bacteriana.

Mientras que los gases son parcialmente absorbidos desde el intestino a la sangre y luego se excretan a través del pulmón y parcialmente también se excretan en forma de gases (Koen 2012).

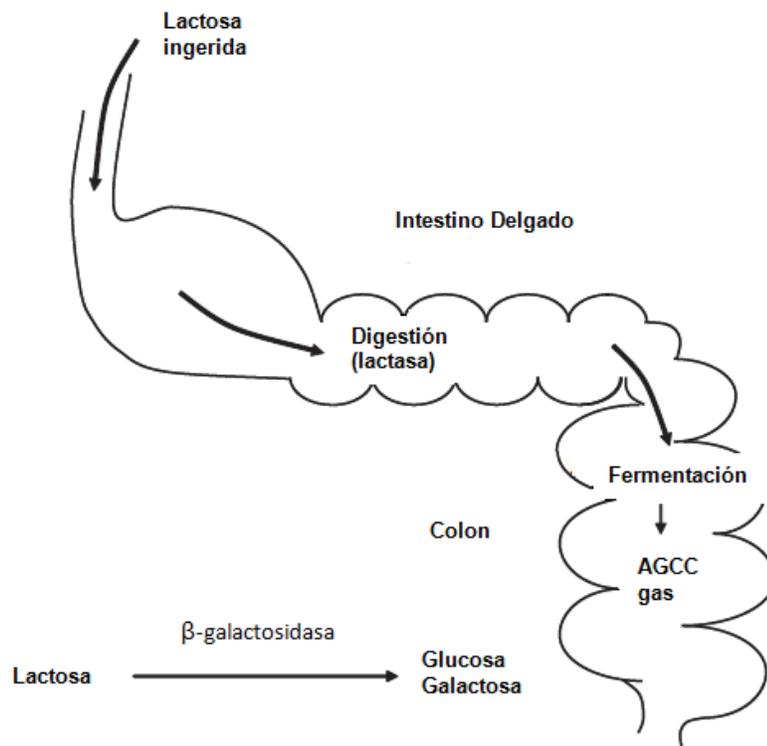


Figura 16. Destino de la lactosa en el tracto gastrointestinal.

En las personas con actividad de lactasa adecuada, la mayor parte de la lactosa ingerida será digerida en el intestino delgado. En la deficiencia de lactasa, la lactosa se fermenta por la microbiota intestinal en AGCC y gases. (Modificado de Ref. (Koen 2012)).

Los síntomas comunes de la intolerancia a la lactosa incluyen náuseas, dolores abdominales, hinchazón, gases y diarrea, que comienzan alrededor de 30 minutos a 2 horas después de comer o beber alimentos que contienen lactosa. Intolerancia a la lactosa es un trastorno común que puede afectar hasta el 70% y el 75% de la población mundial (Kolida et al. 2006).

Las causas de los síntomas de la intolerancia a la lactosa aún no se entienden bien, varios factores se consideran que están implicadas en el desarrollo de los síntomas como son la dosis de lactosa ingerida, tránsito gastrointestinal, género, edad y factores tales como la sensibilidad visceral o anomalías motoras intestinales.

El alivio a la intolerancia a la lactosa por los probióticos fue uno de sus primeros efectos demostrados (Marteau et al. 1990).

S. thermophilus y *L. delbrueckii bulgaricus* son ahora los probióticos considerados como los más eficientes en mejorar la digestión de la lactosa y aliviar los síntomas de la intolerancia a la lactosa.

8.6 Probióticos y diarrea

Bacterias como *E. coli enterotoxigenica*, *E. coli enteroagregativa*, *Campylobacter*, *Salmonella* y *Shigella*, son causas comunes de la diarrea, que afecta a millones de personas en países en desarrollo cada año (Kolida et al. 2006).

Numerosos estudios han encontrado que el consumo de probióticos es bueno para el tratamiento de diferentes tipos de diarrea. Las especies probióticas mas estudiadas en estos estudios son *Lactobacillus GG*, *Lactobacillus casei*, *Bifidobacterium bifidum* y *S. thermophilus* (Kamlesh et al. 2011).

8.6.1 Diarrea asociada con antibióticos (DAA)

La diarrea asociada con antibióticos (DAA) es definida como una inflamación aguda de la mucosa intestinal causada por la administración de antibióticos de amplio espectro. El tratamiento con antibióticos altera el equilibrio de la microbiota intestinal, causando que la microbiota intestinal presente una menor capacidad de producción de proteínas y moléculas esenciales, asimilación de hierro y la digestión de determinados sustratos. (Kolida et al. 2006).

Los mecanismos de acción de los antibióticos difieren en los diferentes microorganismos, dichos mecanismos están basados en las características vitales de cada microorganismo como se revisó en el apartado 5.2.4 de este trabajo monográfico de actualización.

Se ha demostrado que el consumo de probióticos disminuye la incidencia de DAA. *S. boulardii* y *L. rhamnosus* han demostrado ser efectivas contra la DAA en numerosos estudios humanos con un gran número de sujetos, algunos de estos estudios se pueden ver resumidos en la Tabla 9.

Tabla 9. Estudios clínicos con probióticos utilizados en diarrea asociada a antibióticos.

Diseño de estudio	Pacientes	Probiótico	Dosis	Conclusiones	Referencias
Aleatorizado, controlado con placebo	267 Pacientes	<i>L. rhamnosus GG</i>	2x10 ¹⁰	<i>L. rhamnosus GG</i> no redujo la tasa de aparición de la diarrea en esta muestra de pacientes adultos que toman antibióticos administrados inicialmente en el ámbito hospitalario.	(Thomas et al. 2001)
Controlado con placebo	188 pacientes	<i>L. rhamnosus GG</i>	10 ¹⁰	<i>L. rhamnosus GG</i> reduce la incidencia de la diarrea asociada a antibióticos en los niños tratados con antibióticos orales para las infecciones comunes de la infancia.	(Vanderhoof et al. 1999)
Aleatorizado, controlado con placebo	Niños con infección respiratoria aguda	<i>L. rhamnosus GG</i>	2x10 ¹⁰ dos veces diario.	<i>L. rhamnosus GG</i> es eficaz en la prevención de la diarrea en niños que reciben tratamiento antimicrobiano de las infecciones respiratorias	(Arvola et al. 1999)
Doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo	246 niños con otitis y/o infecciones de las vías respiratorias	<i>S. boulardii</i>	2x10 ¹⁰ dos veces por día.	Baja prevalencia de diarrea en niños	(Kotowska et al. 2005)
Aleatorizado, controlado con placebo	69 pacientes	<i>S. boulardii</i>	113g dos veces por día.	No hay evidencia de que el uso de <i>S. boulardii</i> con antibióticos altere o prevenga la aparición de diarrea.	(Lewis S.J., Potts, L.F. and Barry, R.E. 1998)
Doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo	124 adultos con enfermedad por <i>C. difficile</i>	<i>S. boulardii</i>	1d/día durante 4 semanas	La combinación de antibióticos estándar y <i>S. boulardii</i> ha demostrado ser una terapia eficaz y seguro para estos pacientes con DAA recurrente; ningún beneficio de <i>S. boulardii</i> se demostró para aquellos con un episodio inicial de DAA.	(McFarland 1994)
Doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo	180 pacientes hospitalizados	<i>S. boulardii</i>		Hubo una diferencia significativa en la incidencia de la diarrea (22% en el grupo placebo frente al 9% en el grupo que recibió el probiótico)	(Surawicz et al. 1989)

8.6.2 *Diarrea infecciosa*

La diarrea infecciosa es la causa más común de diarrea en todo el mundo y es la principal causa de muerte en la infancia, especialmente en los países en desarrollo. Puede ser viral, parasitaria y bacteriana (Casburn et al. 2004).

En un reciente resumen por *Allen et al. (2004)* se analizaron 33 ensayos controlados por placebo, se concluyó que los probióticos *L. casei*, *L. bulgaricus* y *S. thermophilus* parecen ser un complemento útil a la terapia de rehidratación en el tratamiento agudo de diarrea infecciosa en adultos y niños pero que se necesitan más investigaciones para definir el uso de determinados regímenes probióticos en grupos específicos de probióticos. Los estudios también sugieren que la eficacia de los probióticos es más prominente si la suplementación se produce en las etapas iniciales de la enfermedad, es decir, si la administración de los probióticos se realiza inmediatamente después que el sujeto presenta los síntomas de la diarrea infecciosa que generalmente comienzan con dolores de estómago seguidos por diarrea que suele durar algunos días. Las infecciones con muchos de los virus, bacterias o parásitos que causan diarrea, también pueden traer consigo otros síntomas como por ejemplo: Fiebre, pérdida del apetito, náusea, vómitos, pérdida de peso y deshidratación.

8.7 *Probióticos y Enfermedades atópicas*

Durante las últimas dos décadas han aumentado las incidencias de enfermedades atópicas como eczema, asma, rinitis alérgica y alergia a leche de vaca.

El establecimiento de la microbiota proporciona al anfitrión un fuerte efecto estimulador para la maduración del tejido linfoide asociado al intestino (Isolauri et al. 2004).

Esto ha llevado al uso de probióticos para fortalecer las defensas del hospedero cuando se desarrollan enfermedades infecciosas, inflamatorias y alérgicas asociadas con una alteración del intestino.

La microbiota intestinal juega un rol central en la regulación del sistema inmune, en la regulación de la mucosa intestinal asociada al tejido linfático, que a su vez es muy importante para la sensibilización atópica.

Las recientes evidencias sugieren que la ingestión de ciertas cepas probióticas pueden ser eficaces para mediar efectos antialérgicos y aliviar síntomas de enfermedades atópicas.

Un resumen de los estudios sobre los prebióticos contra los trastornos atópicos es presentado en la Tabla 10.

Tabla 10. Estudios clínicos con probióticos probados para aliviar los síntomas de las enfermedades atópicas.

Diseño de estudio	Pacientes	Probiótico	Dosis	Conclusiones	Referencias
Doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo	230 niños menores de un año con alergia a leche de vaca.	<i>L. rhamnosus</i> GG o mezcla de cuatro probióticos (<i>L. rhamnosus</i> GG, <i>L. rhamnosus</i> LC 705, <i>Bb99</i> , <i>Propionibacterium JS</i>)	5×10^9 /día durante 4 semanas.	<i>L. rhamnosus</i> GG alivió los síntomas de alergia a la leche de vaca.	(Viljanen et al. 2005)
Doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo	53 niños entre 6 y 18 meses con dermatitis atópica.	<i>L. fermentum</i> PCC	3×10^9 dos veces por día, durante 8 semanas.	Mejora de la extensión y severidad de la dermatitis atópica	(Weston et al. 2005)
Doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo, estudio cruzado	Niños (edad promedio 4.6 meses) con dermatitis atópica.	<i>L. rhamnosus</i> 19070-2 y <i>L. reuteri</i> DSM 122 460		Cepas benéficas en el tratamiento de la dermatitis atópica. Efecto más pronunciado en pacientes con respuesta prueba cutánea positiva y aumento de los niveles de IgE..	(Rosenfeldt et al. 2003)
Doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo	Prenatal en las madres y postnatal durante 6 meses en sus hijos.	<i>L. rhamnosus</i> GG		<i>L. rhamnosus</i> GG fue eficaz en la prevención de la enfermedad atópica temprana en niños con alto riesgo	(Kalliomaki et al. 2001)
Aleatorizado, controlado con placebo	27 niños con eczema atópico con una edad promedio de 4.6 meses.	<i>L. rhamnosus</i> GG y <i>BB12</i> en las fórmulas extensamente hidrolizadas de suero	3×10^8 - 10^9 /g durante 2 meses.	Eficacia de probióticos para modificar la inflamación alérgica. Se observó una mejora significativa en la condición de la piel en los pacientes que recibieron fórmulas suplementadas con probióticos.	(Isolauri et al. 2000)

Doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo	38 adultos y adolescentes alérgicos a la madero de abedul.	<i>L. rhamnosus GG</i>	5x10 ⁹ /día, durante 6 meses (temporada de polen de abedul)	El tratamiento no alivia los síntomas durante la temporada de polen de abedul.	(Helin et al. 2002)
Controlado con placebo	15 niños con dermatitis atópica.	<i>B. breve M-16V</i>		Mejora significativa de los síntomas alérgicos.	(Hattori et al. 2003)

Aunque existe mucha evidencia que apoya la eficacia probiótica contra las enfermedades atópicas, sería recomendable que se realizaran más estudios de investigación de los mecanismos de la patogénesis de la enfermedad.

8.7.1 Infecciones del tracto urogenital

Más de 300 millones de mujeres en el mundo actualmente sufren de infecciones urogenitales, no sexualmente transmitidas, como la infección del tracto urinario (ITU), vaginosis bacteriana y vaginitis por levaduras. Aunque estándares de higiene se han mejorado durante los últimos 40 años, la incidencia de infecciones urogenitales se ha triplicado (Reid et al. 2003).

El tracto femenino urogenital es poblado predominantemente por *Lactobacillus*, similar al intestino grueso, actúa como una barrera contra microorganismos potencialmente patógenos. Algunos estudios indican que el número de especies predominantes de *Lactobacillus* en el tracto urogenital son *L. crispatum*, *L. iners*, *L. acidophilus*, *L. gasseri* y *L. delbrukii* que existe en números bajos (Burton et al. 2003).

Debido a todo esto, un cambio en la población de *Lactobacillus* es considerado una causa de la patogénesis de las infecciones urogenitales y antibióticos parecen contribuir esto. Tratamientos alternos han sido considerados como el uso de prebióticos.

El posible uso de probióticos contra infecciones urogenitales se basa en tres posibles mecanismos:

1. Incremento del número de *Lactobacillus* u otras bacterias probióticas desde el recto hasta la vagina.
2. Mejoramiento de la composición de la microbiota, por lo que los patógenos potenciales no infectan el tracto urogenital.
3. Mejoramiento de la inmunidad de la mucosa intestinal, por lo que también mejora la inmunidad vaginal.

8.8 Probióticos y cirugías gastrointestinales

En los últimos años, avances en la medicina y técnicas quirúrgicas han disminuido las complicaciones post-operación en cirugías gastrointestinales.

Entre las principales causas de las complicaciones post-operación se encuentra la interrupción de la barrera intestinal, aumentando la permeabilidad intestinal, el desequilibrio microbiano intestinal y el compromiso inmunológico del hospedero con las translocaciones bacterianas subsiguientes; donde la translocación es el paso de microorganismos viables desde el tracto gastrointestinal a los tejidos de los sitios extraintestinales (normalmente estériles, tales como los ganglios linfáticos mesentéricos y otros órganos internos), todo esto a través de la barrera de la mucosa (MacFie et al. 2006)(Gorski et al. 2006).

La translocación se considera un mecanismo fisiopatológico que es responsable de las complicaciones infecciosas en pacientes quirúrgicos.

Partiendo del supuesto que las complicaciones infecciosas en pacientes quirúrgicos a menudo se pueden originar a partir de microorganismos derivados del intestino, se considera que la microbiota intestinal puede ser una potencial alternativa para prevenir o tratar dichas infecciones.

La evidencia reciente y más relevante ha indicado el papel potencial de los probióticos en muchos tipos de cirugía gastrointestinal. Varios estudios sobre los probióticos y la resección hepática han demostrado efectos positivos, tales como una disminución de la incidencia de las infecciones postoperatorias, mejora de la calidad de vida de los pacientes, menor estancia en el hospital y disminución en la administración de antibióticos, algunos de los estudios más relevantes del rol de los probióticos en cirugías gastrointestinales se resumen en la Tabla 11.

Tabla 11. Resumen de los estudios sobre el efecto de los probióticos en cirugías gastrointestinales.

Procedimiento	Cepas	Duración del tratamiento	Resultados	Referencias
Cirugía abdominal mayor (n=90).	1×10^{09} <i>Lactobacillus plantarum</i> 299; fibra de avena.	4 días después de la operación.	La incidencia de las infecciones postoperatorias: 10% en el grupo con probióticos, 30% en el grupo convencional.	(Rayes et al. 2002)
El trasplante de hígado (n=66).	1×10^{10} cada uno: <i>Pediococcus pentosaceus</i> , <i>Leuconostoc mesenteroides</i> 77:1, <i>Lactobacillus paracasei paracasei</i> F19, <i>Lactobacillus plantarum</i> 2362. (Synbiotic 2000); 2,5 g de cada uno: b-glucano, la inulina, pectina m, y almidón resistente.	1 día antes de la operación, 14 días después de la operación.	La incidencia de infecciones postoperatorias: 48% en el grupo con fibras, el 3% en el grupo con probióticos y fibras.	(Rayes et al. 2005)
Hígado y vías biliares extrahepáticas resección del conducto (n=101).	4×10^{10} <i>Lactobacillus casei shirota</i> , 1×10^{10} <i>Bifidobacterium breve</i> ; galacto oligosacáridos (15g/día).	2 fin de semana antes de la cirugía, 14 días después de la operación.	La incidencia de infecciones postoperatorias: 30,0% en el grupo con cóctel simbiótico postoperatorio, 12,1% en el grupo con cóctel simbiótica preoperatoria p postoperatorio.	(Sugawara et al. 2006)
Hígado y vías biliares extrahepáticas resección del conducto (n=44).	1×10^8 <i>Bifidobacterium breve</i> , 1×10^8 <i>Lactobacillus</i> ; galacto oligosacáridos.	14 días después de la operación.	La incidencia de infecciones postoperatorias: 19% en el grupo con simbióticos, 52% en el grupo control.	(Kanazawa et al. 2005)
El trasplante de hígado (n=95).	1×10^9 <i>Lactobacillus plantarum</i> 299; fibra de avena.	12 días después de la operación.	La incidencia de las infecciones postoperatorias: 48% en el grupo con la descontaminación intestinal selectiva, 13% en el grupo con la fibra y los probióticos, 34% en el grupo con la fibra y muertos por calor <i>Lactobacillus plantarum</i> 299.	(Rayes et al. 2002)

Pancreatoduodenectomía (n=30).	1x10 ¹⁰ cada uno: <i>Bifidobacterium bifidum</i> , <i>Bifidobacterium infantis</i> , <i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Lactobacillus casei</i> , <i>Lactobacillus salivarius</i> , <i>Lactococcus lactis</i> .	7 días antes de la cirugía, 7 días después de la operación.	Los probióticos no influyeron en la translocación bacteriana, la permeabilidad intestinal, o la expresión de mediadores inflamatorios.	(Diepenhorst et al. 2011)
Pancreatoduodenectomía (n=64).	<i>Enterococcus faecalis</i> T-110, <i>Clostridium butyricum</i> A-A.	3 a 15 días antes de la operación, desde segundo día del postoperatorio hasta el alta hospitalaria.	La incidencia de infecciones postoperatorias: 23% en el grupo con probióticos, 53% en el grupo control.	(Nomura et al. 2007)
Pancreatoduodenectomía (n=80).	1x10 ¹⁰ cada uno: <i>Pediococcus pentosaceus</i> , <i>Leuconostoc mesenteroides</i> 77:1, <i>Lactobacillus paracasei</i> ssp. <i>paracasei</i> F19, <i>Lactobacillus plantarum</i> 2362 (Synbiotic 2000); 2,5 g de cada uno: b-glucano, la inulina, pectina, y almidón resistente.	1 día antes de la cirugía, 8 días después de la operación.	La incidencia de las infecciones postoperatorias: 2,5% en el grupo con bacterias ácido lácticas y fibras, 40% en el grupo con fibras.	(Rayes et al. 2005)

PERSPECTIVAS

A principios del siglo XXI estamos listos para explorar las contribuciones de la microbiota intestinal en la nutrición a nivel molecular. El uso de la tecnología libre de gérmenes y organismos modelo genético manipulables, junto con los enfoques de genómica funcional han introducido potentes sistemas experimentales para definir las contribuciones relativas de los factores del hospedero, la microbiota intestinal y la dieta en la configuración del entorno de alimentos del intestino. A pesar de la importancia de la microbiota intestinal en la nutrición humana y la fisiología, los componentes de la microbiota humana siguen estando aún no muy bien definidos. Los métodos moleculares, tales como la secuenciación de amplia gama de 16S rRNA sin duda, han facilitado la definición de la diversidad microbiana en el intestino.

La capacidad de definir la diversidad biológica en los seres humanos es un requisito previo para cualquier esfuerzo para diseñar, seguir e interpretar experimentos con probióticos, por lo que la capacidad para enumerar mejor la microbiota representa un primer paso en la mejora de la comprensión de las contribuciones moleculares de esta microbiota intestinal en la fisiología humana.

Para definir plenamente el propio potencial metabólico de un ser humano, será necesario definir el potencial metabólico de la microbiota. Este esfuerzo debe incluir el comienzo de un esfuerzo sistemático para secuenciar el microbioma en el intestino y para desarrollar métodos para el seguimiento de la expresión genética microbiana in vivo (en modelos de ratón genobióticos y más tarde en los seres humanos). Durante la historia evolutiva, los componentes de la microbiota del intestino han soportado una selección rigurosa para convertirse en "maestros químicos fisiológicos", es decir, que se han tenido que desarrollar estrategias químicas para regular el procesamiento de nutrientes en formas que beneficien a ellos y a nosotros. Mediante la identificación de estos genes de acogida, se debe ser capaz de identificar nuevas dianas moleculares y nuevas estrategias químicas

para manipular el procesamiento de los alimentos, su absorción y su utilización.

Es importante entender mejor la conexión entre los alimentos y la dinámica de los ecosistemas microbianos intestinales y la funcionalidad de los alimentos en la salud del hospedero. Esta comprensión nos proporcionará numerosas oportunidades para ilustrar cada vez mejor los mecanismos por los que la microbiota intestinal afecta a la homeostasis intestinal e inmune. Para lograr este objetivo, las técnicas de cultivo de anaerobios de alta resolución son necesarias para investigar las especies funcionales de microbiota intestinal y estimar el impacto de los nutrientes y las especies funcionales en la fisiología de acogida. Se ha descrito una técnica de cultivo anaeróbico de alto rendimiento en el medio “*gut microbiota*” o *GMM*. El uso de estas técnicas de cultivo anaerobias, permitirán que una proporción notable de la microbiota fecal humana que aún no se ha podido cultivar, ahora si pueda ser cultivada y en combinación con un modelo de ratón libre de gérmenes, podrán proporcionarnos un enfoque prometedor para investigar mejor los mecanismos de interacción entre el hospedero, estados fisiológicos, microbiota intestinal y componentes de los alimentos (por ejemplo, proteínas, lípidos, hidratos de carbono, hidratos de carbono no digeribles, probióticos, vitaminas y minerales).

Por otra parte, en muchos estudios la composición específica de cada individuo de la microbiota intestinal refleja las diferencias genéticas y ambientales de acogida. Sin embargo, estas diferencias ambientales se derivan de una combinación de muchos factores tales como la dieta, estilo de vida, edad, estado de salud y país de origen, como se vio a lo largo de este trabajo. Por lo tanto, los factores individuales en un entorno definido deben ser considerados y bien controlados para explorar completamente la correlación entre la microbiota intestinal, la fisiología de acogida, y la patología de las enfermedades.

Como se observa a lo largo de todo el trabajo monográfico de actualización, existen numerosos estudios de alimentación en humanos que han demostrado

que la microbiota intestinal humana puede ser modulada con probióticos, dando resultados positivos para la salud contra enfermedades específicas. Sin embargo, aun existe una brecha en nuestro conocimiento que una los niveles elevados de probióticos con los efectos específicos de salud; y existe una comprensión limitada sobre los mecanismos de la actividad probiótica in vivo.

Por lo que se sugiere ahora seguir aplicando técnicas moleculares modernas de alta resolución sobre la base de la información filogenética codificada por el gen 16S rARN para seguir caracterizando la microbiota intestinal en diferentes estados de enfermedad.

Del mismo modo, la medición de la actividad in vivo es crucial en el desarrollo de cepas probióticas eficaces contra enfermedades particulares, especialmente teniendo en cuenta la especificidad de cada cepa probiótica como se reviso a lo largo del trabajo.

En Europa hay actualmente un esfuerzo concentrado para hacer frente a algunas de las lagunas en los conocimientos tanto sobre la eficacia médica y los mecanismos mediante los cuales los probióticos pueden mejorar la salud del hospedero. Usando una combinación de los sistemas in vitro, modelos animales de la enfermedad y los estudios sobre alimentación humana se tiene como objetivo desarrollar herramientas de gestión de la microbiota eficaces dirigidas específicamente a las enfermedades del CCR y obesidad. También se tiene como objetivo desarrollar y aplicar metodologías moleculares para estudiar mejor la diafonía entre la microbiota intestinal, células del hospedero y el desarrollo de las capacidades tecnológicas para la producción de nuevos y seguros probióticos.

Por otro lado, las diferencias entre los probióticos viables y no viables deben ser cuidadosamente evaluadas en los estudios in vitro y, especialmente, en los estudios en humanos. Es importante entender la correlación entre el consumo de alimentos con tales microorganismos y la microbiota intestinal nativa. Además, los efectos a largo plazo de cambios permanentes en la composición de la microbiota

en el intestino deben ser supervisados, ya que existen pocos datos sobre los efectos a largo plazo de los probióticos disponibles sobre la influencia en la microbiota intestinal u otras funciones de destino de los seres humanos.

En varias cepas probióticas su actividad debe definirse primero y compararse con otras cepas para justificar la razón para usar combinaciones de cepas. Además se debe de estudiar el resultado de la combinación de varias cepas y determinar si existe un efecto sinérgico o aditivo sobre la actividad, o si se puede también dar lugar a antagonismo entre diferentes cepas.

Por último, uno de los principales obstáculos que aún se tiene que superar no es sólo la falta de conocimiento en lo que respecta a los mecanismos de acción de los probióticos en sí, sino también de las enfermedades que son objeto. En la mayoría de los casos, la selección de probióticos es una conjetura informada. La comprensión de la patogénesis de las enfermedades complejas como el SII, CCR, obesidad, etc. facilitará la selección exitosa de los probióticos eficaces; así como la definición de una dosis mínima efectiva para una cepa probiótica específica ejerza un efecto de salud específico contra una enfermedad.

Diferentes condiciones pueden exigir diferentes dosis de probiótico que debe administrarse, además la duración del tratamiento y el vehículo de entrega también pueden ser diferentes. Parámetros de la enfermedad objetivo siempre deben ser cuidadosamente considerados como cuestiones relativas a la seguridad de probióticos.

Por lo que se requieren estudios adicionales no sólo para dilucidar los mecanismos de acción de los probióticos en diferentes condiciones, sino también en la etiología de las enfermedades a las que va dirigido, mientras que los estudios a gran escala, doble ciego controlados con placebo son esenciales para fundamentar sus afirmaciones sobre la eficacia de los probióticos.

Se debe de hacer un esfuerzo por la comunidad científica mexicana para empezar a abordar estos temas con ensayos y experimentos con población mexicana, ya que la gran mayoría de los estudios que existen actualmente son en población europea y estadounidense; y como se observó en el trabajo influye también el país de origen de la población en la microbiota intestinal presente en los individuos. Así que es necesario hacer dichos estudios para saber cuál es la composición microbiana intestinal característica de nuestra población, para poder tener una mejor herramienta de las posibles interacciones que pudieran existir entre nuestra microbiota y los probióticos. Y con esto poder extrapolar algunos beneficios a la salud por el uso de probióticos en la población mexicana. Por lo tanto, nuestra población comenzaría a hacer un mejor uso de esta tecnología aplicada a la mejora de la salud humana y con ello ir mejorando día a día la salud y la calidad de vida de nuestras generaciones futuras.

CONCLUSIONES

Actualmente la definición más comúnmente usada para los probióticos es “Microorganismos vivos que confieren beneficios en la salud del hospedero cuando se administran en una cantidad adecuada”

Basado en las investigaciones en el campo de los probióticos, llevado a cabo por numerosos estudios experimentales en animales y humanos en los últimos 15 años, se acepta cada vez más que la modulación de la microbiota intestinal del hospedero a través de la administración o el consumo de microorganismos probióticos proporcionan beneficios para la salud y constituyen un buen medio de prevención y remediación contra una gama de infecciones y trastornos intestinales. Dicha serie de beneficios para la salud atribuidos a los probióticos tienen distintos niveles de evidencia que apoyan a cada uno.

Por otra parte, es bien aceptado que no se puede extrapolar algún beneficio a la salud a todos los probióticos, ya que el beneficio se da por cepa específica.

La función de la microbiota intestinal (probióticos) tiene un impacto directo en la salud del intestino que es el órgano con más actividad inmunológica y es una posible entrada a posibles agentes patógenos externos. Las adhesinas, capsulas, biopelículas, endotoxinas, exotoxinas y los factores de virulencia, son mecanismos de patogenicidad que usan las bacterias para entrar al intestino, provocando la respuesta inmune específica frente a una infección. Frente a estos mecanismos, la microbiota intestinal actúa bloqueando los sitios de adhesión, con la competencia con nutrientes y la producción de sustancias inhibitorias, que impiden que las bacterias patógenas puedan colonizar el intestino y llevar a cabo el proceso de infección. La microbiota intestinal provee un importante estímulo para la maduración del sistema inmune y el desarrollo de sus funciones. La microbiota intestinal se puede controlar mediante la dieta, el cual es el principal factor.

Además la composición de la microbiota intestinal es también influenciada por enfermedades, factores genéticos, edad y país de origen.

Algunos de los beneficios de los probióticos que se han demostrado son:

- Reducción de los niveles totales de colesterol LDL, aunque el mecanismo por el cual los probióticos influyen en esto no está claramente entendido hasta el momento. Se ha pensado que es posible que algunos probióticos son capaces de asimilar el colesterol directamente y con esto se reduce el nivel de colesterol.
- Tomados en conjunto, algunos datos publicados sugieren que actualmente se producen cambios específicos en la microbiota intestinal en pacientes con sobrepeso u obesos y están positivamente vinculados con la adiposidad, la inflamación, y la glucosa o la homeostasis de los lípidos. Como por ejemplo el aumento de Bacteroides se ha correlacionado con la pérdida de peso corporal. Estos enfoques probióticos son muy útiles en la evaluación de la relevancia de los tipos específicos de bacterias en la aparición o en la degradación de patologías asociadas con la obesidad incluyendo la diabetes.
- Existen estudios que han demostrado que algunas cepas probióticas reducen los niveles de glucosa en la sangre, promueven la función cardíaca, reducen la resistencia a la insulina, revierten eficazmente las funciones cerebrales deterioradas en los niveles de rendimiento cognitivo y sus mecanismos sinápticos causados por la diabetes mellitus en ratas alimentadas con una dieta con alto contenido en fructosa o con estreptozotocina. Se tendría que realizar ahora estudios en humanos con dichas cepas probióticas para realmente demostrar dicho efecto en los seres humanos.
- La microbiota intestinal juega un papel importante en la patología de la EII, aunque con todos los avances logrados hasta la fecha, si la alteración de la microbiota intestinal es la causa o el resultado de la EII es todavía poco clara. Se necesitan más estudios para investigar cómo la microbiota

intestinal afecta a las citoquinas inflamatorias, que a su vez alteran la composición de la microbiota. Con la creciente comprensión de la patogénesis de la EII, el conocimiento detallado de la microbiota intestinal en la salud y la enfermedad podrán eventualmente desarrollar nuevos métodos terapéuticos tales como el trasplante de la microbiota fecal o la manipulación de la microbiota intestinal de pacientes con EII.

- Otras evidencias recientes sugieren que la ingestión de ciertas cepas probióticas pueden ser eficaces para mediar efectos antialérgicos y aliviar síntomas de enfermedades atópicas.
- Por otro lado algunos estudios recientes han indicado el papel potencial de los probióticos en muchos tipos de cirugía gastrointestinal. Varios estudios sobre los probióticos y la resección hepática han demostrado efectos positivos, tales como una disminución de la incidencia de las infecciones postoperatorias, mejora de la calidad de vida de los pacientes, menor estancia en el hospital y disminución en la administración de antibióticos.

Por último se puede concluir que se necesita utilizar un enfoque basado en la evidencia y sistemático para la evaluación de la eficacia médica de probióticos para apoyar las recomendaciones de salud pública para las condiciones específicas de salud y para ello sería necesario el soporte de apoyo financiero público y privado para fomentar el desarrollo de actividades de colaboración multidisciplinarios y para hacer frente a la amplitud de los temas de investigación que se van a generar respecto a los probióticos y salud humana.

ANEXO A.

Cepas probióticas comercializadas en alimentos

Cepa	Marca	Fabricante
<i>Bifidobacterium animalis</i> DN 173010	Activia	Danone
<i>Bifidobacterium animalis lactis</i> Bb-12	Befiene	Chr. Hansen
<i>Bifidobacterium breve</i> Yakult		Yakult
<i>Bifidobacterium infantis</i> 35624	Align	Procter and Gamble
<i>Bifidobacterium lactis</i> HNO19 (DR 10)	Howaru™ Bifido	Danisco
<i>Bifidobacterium longum</i> BB536	Bioflorin	Morinaga Milk Industry
<i>Enterococcus</i> LAB SF 68		Cerbios-Pharma
<i>Escherichia coli</i> Nissle 1917	Mutaflor	Ardeypharm
<i>Lactobacillus acidophilus</i> LA-5		Chr. Hansen
<i>Lactobacillus acidophilus</i> NCFM		Danisco
<i>Lactobacillus casei</i> DN-114 001	Actimel, DanActive	Danone
<i>Lactobacillus casei</i> CRL431		Chr. Hansen
<i>Lactobacillus casei</i> F19	Yakult	Arla Foods
<i>Lactobacillus casei shirota</i>		Yakult
<i>Lactobacillus johnsonii</i> La1 (Lj1)	LC1 Normejerier	Nestlé
<i>Lactococcus lactis</i> L1A		
<i>Lactobacillus plantarum</i> 299v	GoodBelly ProViva	NextFoods Probi
<i>Lactobacillus reuteri</i> ATTC 55730	Reuteri Vifit	BioGaia Biologics
<i>Lactobacillus rhamnosus</i> ATCC 53013 (LGG)		Valio
<i>Lactobacillus rhamnosus</i> LB21	Verum	Normejerier
<i>Lactobacillus salivarius</i> UCC118		
<i>Saccharomyces cerevisiae</i> (boulardii) lio	DiarSafe	Wren Laboratories
	Ultralevure	Biocodex
<i>Lactobacillus acidophilus</i> CL 1285 y <i>Lactobacillus casei</i> Lbc80r	Bio K+	Bio K+ International
<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GR-1 y <i>Lactobacillus reuteri</i> RC-14	FemDophilus	Chr. Hansen
<i>Streptococcus thermophilus</i> , <i>Lactobacillus</i> spp. y <i>Bifidobacterium</i> spp.	VSL#3	Sigma-Tau Pharmaceuticals, Inc.
<i>Lactobacillus helveticus</i> R0052 y <i>Lactobacillus rhamnosus</i> R0011	A'Biotica	Institut Rosell

Cepa	Marca	Fabricante
<i>Lactobacillus spp.</i>	Gastro Protect	Nestlé
<i>Lactobacillus spp.</i>	Chamyto	
<i>Lactobacillus spp.</i>	Bene Gastro	Danone
<i>Bacillus spp.</i>	Flora	
<i>Lactobacillus casei</i>	Lala cult	LALA
<i>Lactobacillus casei</i>	Bio 4	
<i>Bifidobacterium</i>	Bio Balance	

ANEXO B.

Proveedores de prebióticos

Compañía	Descripción	URL
Abaran Materias Primas S.L.	Producción de Inulina	www.afca-aditivos.org
Comercial Química Massó S.A.	Producción de lactulosa, Lactoferrina y péptidos	www.cqmasso.com
GTC Nutrition	Producción de FOS derivados de caña de azúcar	www.gtcnutrition.com
Innova Food S.L.	Producción de Inulina y FOS derivados de la achicoria	www.innovafood.net
Megafarma S.A. de C.V.	Producción de Inulina y FOS derivados de la achicoria	www.megafarma.com.mx
National Starch	Almidón de maíz	www.hi-maze.com
Orafti	Producción de BeneoSynergyl que contiene inulina y oligofructosa	www.orafiti.com
Solvay	Producción de lactulosa	www.solvay.com
Sensus	Producción de Inulina y FOS	www.sensus.us

ANEXO C.

Glosario

Absorción. La absorción consiste en el paso de los productos obtenidos a través de la pared intestinal. La absorción se realiza principalmente en el intestino delgado (en el intestino grueso hay absorción de solo algunas sustancias).

Acetato. Un acetato es una sal o éster del ácido acético. El anión acetato es $[C_2H_3O_2]^-$ que es un carboxilato y es la base conjugada del ácido acético. El ion acetato está formado por la desprotonación del ácido acético: $CH_3COOH \rightleftharpoons CH_3COO^- + H^+$

Ácido graso de cadena corta. Los ácidos grasos de cadena corta son un subgrupo de ácidos grasos con cadenas carbonadas de menos de seis carbonos. Su volatilidad se debe a la corta cadena carbón que poseen. Algunos ejemplos de ácidos grasos de cadena corta son: ácido acético, ácido propiónico, ácido isobutírico, ácido butírico, ácido isovalérico, ácido valérico, ácido caproico.

Ácido lipoteicoico. Los ácidos teicoicos son polímeros de glicerol o ribitol unidos mediante enlaces fosfodiéster. Estos ácidos se encuentran en la pared celular de las bacterias Gram-positivas. Las unidades combinadas compuestas de ácidos teicoicos y lípidos se denominan ácidos lipoteicoicos. Los ácidos teicoicos están cargados negativamente y por lo tanto contribuyen a la carga negativa de la pared celular, además proporcionan soporte estructural a la pared celular.

Ácidos biliares. Los ácidos biliares son compuestos de 24 átomos de carbono dihidroxilados o trihidroxilados, que derivan del colesterol. Los ácidos biliares más importantes son el ácido cólico y el quenodeoxicólico que son sintetizados en el hígado y secretados como sus conjugados con glicina o taurina, en el intestino delgado.

Ácidos gástricos. El jugo gástrico es un líquido incoloro o ligeramente colorido, turbio, acuoso y ácido, que es producido en el estómago como un fluido digestivo. Es una mezcla de secreciones de varias células epiteliales especializadas tanto superficiales como de las glándulas gástricas. Su composición química consiste en agua, ácido clorhídrico, trazas de cloruro de potasio, cloruro de sodio, bicarbonato, enzimas y moco.

Adenomas de colon. Son protrusiones del epitelio glandular. Configuran neoplasias que por definición tienen a la displasia como característica principal.

Adhesión. La adhesión es la propiedad de la materia mediante la cual se une y se plasma en una superficie y se mantiene unida mediante fuerzas intermoleculares.

Aditivo alimentario. Cualquier sustancia permitida que, sin tener propiedades nutritivas, se incluya en la formulación de los productos y que actúe como estabilizante, conservador o modificador de sus características organolépticas, para favorecer ya sea su estabilidad, conservación, apariencia o aceptabilidad.

Administración intrapleural. Es una administración de anestésicos locales entre la pleura parietal y pleura visceral. Esta técnica fue descrita por Kalheim y Reiestad en 1984.

Aglicona cancerígena. Agrupamiento no glucídico de un heterósido. Es el compuesto sin azúcares que queda tras reemplazar por un átomo de hidrógeno el grupo glicosil de un glucósido.

El aglicona se presenta bajo la forma de alcohol de fenol o de una sustancia que contenga nitrógeno y azufre.

Alergia. Una Alergia es una reacción la cual es conocida como 'reacción extraña'. Se trata de una hipersensibilidad a una partícula o sustancia (alérgenos) que si se inhala, ingiere o toca produce unos síntomas característicos.

Alimento. Cualquier sustancia o producto, sólido, semisólido, natural o transformado que proporciona al organismo elementos para su nutrición.

Almidón. El almidón es un polisacárido de reserva alimenticia predominante en las plantas, constituido por glucosa en sus dos formas poliméricas: amilosa y amilopectina.

Aminoácido. Un aminoácido es una molécula orgánica con un grupo amino (-NH₂) y un grupo carboxilo (-COOH).

Antagonismo. Interacción entre organismos o sustancias que causan la pérdida de actividad de uno de ellos, como la acción de los antibióticos frente a las bacterias.

Antibiótico. Un antibiótico es una sustancia secretada por un microorganismo, que tiene la capacidad de afectar a otros microorganismos.

Bacteria anaerobia. Teniendo en cuenta la tolerancia al oxígeno las bacterias anaerobias se clasifican en: Anaerobias estrictas que crecen en atmósferas con una tensión de oxígeno inferior a 0.5%. Anaerobias aerotolerantes que toleran el oxígeno hasta un 8% pero son incapaces de utilizarlo para su metabolismo. La tolerancia al oxígeno de éstas bacterias está dada por la presencia de enzimas superóxido dismutasa (SOD), catalasa y peroxidasa que catalizan la conversión de radicales superóxido a peróxido de hidrógeno menos tóxico y a oxígeno molecular. Anaerobios Facultativos que no necesitan oxígeno para su desarrollo normal, pero si está presente lo pueden utilizar metabólicamente, es decir que crecen bajo condiciones tanto aeróbicas como anaeróbicas utilizando el oxígeno como aceptor final de electrones. Microaerofilicas que crecen en presencia de tensiones de oxígeno mínimas y lo metabolizan utilizándolo como aceptor final de electrones. Necesitan atmósfera de CO₂.

Bacteria Gram-negativa. Son aquellas bacterias que NO se tiñen de azul oscuro o violeta por la tinción de Gram, y lo hacen de un color rosado tenue. Esta característica está ligada a la estructura de la pared celular, por lo que refleja un tipo natural de organización bacteriana. Las bacterias Gram-negativas presentan dos membranas lipídicas entre las que se localiza una fina pared celular de peptidoglicano. Al ser la pared fina, no retiene el colorante durante la tinción de Gram.

Bacteria Gram-positiva. Son aquellas bacterias que se tiñen de azul oscuro o violeta por la tinción de Gram. Esta característica Química está ligada a la estructura de la pared celular. La pared celular de las bacterias Gram-positivas comprende la membrana citoplasmática y una pared celular compuesta por una gruesa capa de peptidoglucano, que rodea a la anterior. La pared celular se une a la membrana citoplasmática mediante moléculas de ácido lipoteicoico. La capa de peptidoglucano confiere una gran resistencia a estas bacterias y es la responsable de retener el tinte durante la tinción de Gram.

Bacteria. Las bacterias son microorganismos unicelulares que presentan un tamaño entre 0,5 y 5µm, por lo general y diversas como cocos, bacilos y espirilos. Las bacterias son procariotas y, por lo tanto, a diferencia de las células eucariotas (de animales, plantas, hongos, etc.), no tienen el núcleo definido ni presentan, en general, orgánulos membranosos internos. Generalmente poseen una pared celular compuesta de peptidoglucano. Muchas bacterias disponen de flagelos o de otros sistemas de desplazamiento y son móviles.

Bacteriocina. Una bacteriocina es una toxina proteica sintetizada por una bacteria con el fin de inhibir el crecimiento de bacterias similares o de cepas cercanas. Aunque existe controversia al respecto, muchas veces son consideradas como antibióticos de corto espectro. Son muy diversas estructural, fisiológica y ecológicamente. A continuación se presenta la clasificación de estos compuestos propuesta por Ness en 1996 en base a las características bioquímicas y genéticas:

Clase I.- Lantibióticos.- Son péptidos pequeños activos a nivel de membrana y que contienen algunos aminoácidos poco comunes como lantionina, b-metil-lantionina y dihidroalanina que se forman debido a modificaciones posteriores al proceso de la traducción. La formación de aminoácidos no comunes se explica por la deshidratación de los aminoácidos serina y treonina, con la posterior adición de los átomos de azufre de la cisteína a los dobles enlaces de los deshidroaminoácidos. Un ejemplo bien conocido de estas bacteriocinas es la nisina.

Clase II.- No lantibióticos.- Son bacteriocinas de peso molecular variable, que contienen aminoácidos regulares. En este grupo se pueden identificar tres subclases: Clase IIa.- Son péptidos activos contra *Listeria*, tienen la secuencia consenso en la región N-terminal TGNGVXC y sus representantes característicos son la pediocina PA-1 y la sakacina P. Clase IIb.- Son formadores de complejos de poración que consisten de dos péptidos diferentes. Ambos péptidos son necesarios para una mejor actividad antimicrobiana. En este grupo se encuentran la lactococcina G y las plantaricinas EF y JK. Clase IIc.- péptidos pequeños, termoestables, no modificados y que se transportan mediante péptidos líder. En esta subclase solamente se reportan las bacteriocinas divergicina A y acidocina B.

Clase III.- Son péptidos grandes mayores de 30 kDa, en esta clase se encuentran las helveticinas J y V, acidofilicina A, lactacinas A y B.

Barrera epitelial. En los tejidos epiteliales, las células están estrechamente unidas entre sí formando láminas continuas que tiene distintas características: No están vascularizados, por ello se nutren por difusión. La matriz extracelular entre las células epiteliales es escasa. Como regla general, debajo de todo epitelio siempre hay tejido conectivo (la lámina basal). Los epitelios es el único tejido que deriva de las tres capas blastodérmicas. Por otra parte, las células epiteliales soportan las tensiones mecánicas, por medio de los distintos componentes del citoesqueleto que forman una red en el citoplasma de cada célula epitelial. Para transmitir la tensión mecánica de una célula a las siguientes, estos filamentos están unidos a proteínas transmembrana ubicadas en sitios especializados de la membrana celular. Estas proteínas se asocian, en el espacio intercelular, ya sea con proteínas similares de la membrana de las células adyacentes, o con proteínas propias de la lámina basal subyacente.

Bioactivo. Tipo de sustancia química que se encuentra en pequeñas cantidades en las plantas y ciertos alimentos (como frutas, verduras, nueces, aceites y granos integrales). Los compuestos bioactivos cumplen funciones en el cuerpo que pueden promover la buena salud.

Biomolécula. Las biomoléculas son las moléculas constituyentes de los seres vivos. Los seis elementos químicos o bioelementos más abundantes en los seres vivos son el carbono, hidrógeno, oxígeno, nitrógeno, fósforo y azufre (C, H, O, N, P, S) representando alrededor del 99% de la masa de la mayoría de las células, con ellos se crean todo tipos de sustancias o biomoléculas (proteínas, aminoácidos, neurotransmisores). Estos cuatro elementos son los principales componentes de las biomoléculas debido a que: Permiten la formación de enlaces covalentes entre ellos, compartiendo electrones, debido a su pequeña diferencia de electronegatividad. Estos enlaces son muy estables, la fuerza de enlace es directamente proporcional a las masas de los átomos unidos. Permiten a los átomos de carbono la posibilidad de formar esqueletos tridimensionales $-C-C-C-$ para formar compuestos con número variable de carbonos. Permiten la formación de enlaces múltiples (dobles y triples) entre C y C; C y O; C y N. Así como estructuras lineales ramificadas cíclicas, heterocíclicas, etc. Permiten la posibilidad de que con pocos elementos se den una enorme variedad de grupos funcionales (alcoholes, aldehídos, cetonas, ácidos, aminas, etc.) con propiedades químicas y físicas diferentes.

Butirato. Es un sustrato energético del epitelio del colon, regula múltiples procesos celulares y se ha descrito como un posible agente terapéutico frente al cáncer colorrectal.

Consumidor. Persona física o moral que adquiere o disfruta como destinatario final a los productos alimenticios y bebidas no alcohólicas preenvasadas.

Duodeno. Es la primera parte del intestino delgado, recibe el quimo mezclado con el ácido gástrico y pepsina directamente desde el estómago a través del píloro. Sigue un trayecto, en su mayoría secundariamente retroperitoneal, en forma de C alrededor de la cabeza del páncreas.

Fibra dietética. Son los polímeros de hidratos de carbono con tres o más unidades monoméricas, que no son hidrolizadas por las enzimas endógenas del intestino delgado humano y que pertenecen a las categorías siguientes: Polímeros de hidratos de carbono comestibles que se encuentran naturalmente en los alimentos en la forma en que se consumen; Polímeros de hidratos de carbono obtenidos de materia prima alimentaria por medios físicos, enzimáticos o químicos, y que se haya demostrado que tienen un efecto fisiológico benéfico para la salud; Polímeros de hidratos de carbono sintéticos que se haya demostrado que tienen un efecto fisiológico benéfico para la salud.

GPR41 y GPR43 (vías de señalización). GPR41 y GPR43 se activan por cadena corta de ácidos grasos tales como el ácido propiónico, ácido butírico, y ácido pentanoico. Ambos de estos receptores se expresan en niveles más altos en el tejido adiposo y las células inmunes, pero también se encuentran expresados en las células neuroendocrinas del intestino. La activación de GPR41 y GPR43 está involucrada en la adipogénesis y la producción de leptina por adiposo tejido. GPR41 intestinal juega un papel fundamental en la homeostasis de la energía y, así como el control de los comportamientos de alimentación a través de la liberación de activado de las hormonas intestinales tales como PYY.

Íleon. Tercera parte del intestino delgado, finaliza en la unión ileocecal, la unión entre el íleon y el ciego. Constituye aproximadamente tres quintas partes de la sección intraperitoneal del intestino delgado. El íleon terminal usualmente se apoya en la pelvis desde la que asciende para finalizar en la cara media del ciego.

IMC. Es el índice de masa corporal que es una medida de asociación entre el peso y la talla de un individuo, también se conoce como índice de Quetelet. Se calcula según la expresión matemática: $IMC = \text{masa} / \text{estatura}^2$ donde la masa o peso se expresa en kilogramos y la estatura en metros, El valor obtenido no es constante, sino que varía con la edad y el sexo. También depende de otros factores como son las proporciones de tejidos muscular y adiposo.

In vitro. Se refiere a una técnica para realizar un determinado experimento en un tubo de ensayo o generalmente en un ambiente controlado fuera de un organismo vivo. La fecundación in vitro es un ejemplo ampliamente conocido.

In vivo. Significa "que ocurre o tiene lugar dentro de un organismo". En ciencia, in vivo se refiere a experimentación hecha dentro o en el tejido vivo de un organismo vivo, por oposición a uno parcial o muerto. Pruebas con animales y los ensayos clínicos son formas de investigación in vivo.

Ingrediente alimenticio. Cualquier sustancia o producto, incluidos los aditivos, que se emplee en la fabricación, elaboración, preparación o tratamiento de un alimento o bebida no alcohólica y esté presente en el producto final, transformado o no.

Inmunoglobulina. Los anticuerpos son también conocidos como inmunoglobulinas, abreviado Ig son glicoproteínas del tipo gamma globulina. Pueden encontrarse de forma soluble en la sangre u otros fluidos corporales, disponiendo de una forma idéntica que actúa como receptor de los linfocitos B y son empleados por el sistema inmunitario para identificar y neutralizar elementos extraños tales como bacterias, virus o parásitos.

Interferón. Los interferones son unas proteínas producidas naturalmente por el sistema inmunitario de la mayoría de los animales como respuesta a agentes patógenos, tales como virus y células cancerígenas. Los interferones son glicoproteínas de la clase de las citocinas. Reciben su nombre

debido a su capacidad para interferir en la replicación de los virus en las células hospedadoras. Se unen a receptores en la superficie de las células infectadas, activando diferentes vías de señalización en las que participan diversas proteínas antivirales (como la PKR), para impedir la replicación de una amplia variedad de virus de ARN y ADN. Cumplen, además, otras funciones: activan células inmunes, como los macrófagos y las células NK; incrementan el reconocimiento de células cancerígenas o infecciones al dinamizar la presentación de antígenos a los linfocitos T y, finalmente, incrementan la capacidad de las células sanas para resistir a nuevas infecciones víricas. Ciertos síntomas como el dolor muscular y la fiebre están relacionados con la producción de interferones durante la infección. Existen tres familias de interferones: tipo α o interferón de leucocitos (células blancas de la sangre), el tipo β o interferón del fibroblasto (que son las células del tejido conectivo), esta familia

Interleucina. Son proteínas solubles de bajo peso molecular que ejecutan múltiples funciones vinculadas al crecimiento celular, inmunidad, diferenciación tisular, inflamación, etc. Además de las células del sistema inmunitario, estas citocinas son producidas por diferentes tipos celulares durante la activación de la inmunidad innata y adquirida. Son el principal medio de comunicación intracelular ante una invasión microbiana. Las citocinas sirven para iniciar la respuesta inflamatoria, y para definir la magnitud y naturaleza de la respuesta inmunitaria específica. Se conocen en la actualidad no menos de 33 interleucinas, las cuales difieren entre sí tanto desde el punto de vista químico como del biológico. Mientras algunas de ellas (IL-4, IL-10, IL-11) presentan esencialmente efectos favorables, otras (IL-1, IL-6, IL-8), paralelamente a su función defensiva, pueden también ser deletéreas para el organismo. Algunas clases son: IL-1: producida por macrófagos, y células epiteliales induce reacción de fase aguda y la activación y reconocimiento por parte de linfocitos T y macrófagos del lugar donde se desarrolla la respuesta inmunitaria. IL-2: producida por linfocitos Th1, estimula el crecimiento y la diferenciación de la respuesta de los linfocitos T. IL-3: producida por linfocitos Th2, estimula las células madre de la médula ósea. IL-4: relacionada con la proliferación de linfocitos B, mastocitos y linfocitos T. Tiene un importante papel en las reacciones alérgicas. IL-5: producida por linfocitos T y mastocitos, estimula el crecimiento y proliferación de eosinófilos. IL-6: segregada por macrófagos, participa en reacciones de fase aguda, también estimula el crecimiento y diferenciación de tanto linfocitos T como linfocitos B. IL-7: glucoproteína con masa molecular de 2.5000, secretada por las células del estroma del timo, del bazo y de la médula ósea, que funciona como un factor de crecimiento para los precursores de células T y B. IL-8: producida por monocitos, macrófagos, queratinocitos, fibroblastos y células endoteliales, su función es atraer a neutrófilos y linfocitos vírgenes, así como movilizar, activar y provocar la desgranulación de neutrófilos. También estimula la angiogénesis. IL-9: una linfocina polipeptídica glicosilada, con un peso molecular de 30.000 a 40.000. Secretada por células T activadas por IL-2, y tiene efectos in vitro promotores de crecimiento sobre las células cebadas. También puede coestimular a las células T junto con IL-2 o IL-4, y puede estimular en potencia a progenitores hematopoyéticos. IL-10: llamada antes factor inhibidor de la síntesis de citoquina; proteína con masa molecular de 18.000, producida por células Th2 células T CD8, monocitos, queratinocitos y células B activadas. Inhibidor de macrófagos y células dendríticas activadas por lo tanto participa en el control de reacciones inmunitarias innatas e inmunidad celular y expresión de moléculas del CMH clase II. IL-12: se llamó factor de maduración de linfocito citotóxico o factor estimulador de célula NK; sintetizado predominantemente por células B y macrófagos. La producción de la IL-12 por los macrófagos activados se suprime por la IL-4 y la IL-10. Promueve la proliferación de linfocitos T y células NK activados, aumentando en esta última célula la actividad lítica. Es un inductor potente de la producción de interferón gamma por las células T y NK en reposo o activadas. Induce selectivamente la diferenciación de linfocitos Th0 en Th1, pero suprime las funciones dependientes de Th2, como la producción de IL-4, IL-10 y anticuerpos de IgE. Producción de GM-CSF. IL-13: producido por linfocitos CD4 (TH2), NK y mastocitos. Cambio de isotipo a IgE en LB, aumenta producción de moco en células epiteliales y la síntesis de colágeno de los fibroblastos y macrófagos. IL-14: mediadora entre las células plasmáticas y el citoplasma. IL-15: mediadora del crecimiento de las células T (linfocitos CD8+ de memoria), proliferación de linfocitos NK. IL-16: citocina derivada de los linfocitos T que actúa como quimiotáctico específico de eosinófilos. IL-17: producido por linfocitos, aumenta síntesis de quimioquinas en células endoteliales y macrófagos. Síntesis de GM-CSF y G-CSF. IL-18: producida por linfocitos NK y

linfocitos T; síntesis de interferón gamma. IL-23: producido por macrófagos y células dendríticas, mantenimiento de los linfocitos T productores de IL-17. IL-27: producido por macrófagos y células dendríticas, inhibe linfocitos TH1. Síntesis de interferón-gamma en linfocitos NK.

Intestino delgado. El intestino delgado es la parte del Aparato Digestivo que se inicia en el extremo distal del estómago y acaba en el ciego del colon. Se divide en tres porciones: duodeno, yeyuno e íleon. La principal función del intestino delgado es la absorción de los nutrientes necesarios para el cuerpo humano y para el cuerpo de otros animales. En el cuerpo humano, mide aproximadamente 3 m de largo en una persona viva, pero se extiende hasta alcanzar cerca de 7-8 m cuando la persona muere, debido a la pérdida de tonicidad muscular. Se localiza entre dos esfínteres: el pilórico, y el esfínter ileocecal, que lo comunica con el intestino grueso.

Intestino grueso. El intestino grueso es la penúltima porción del tubo digestivo, formada por el ciego, el colon, el recto y el canal anal. El intestino delgado se une al intestino grueso en el abdomen inferior derecho a través de la válvula ileocecal. El intestino grueso es un tubo muscular de aproximadamente un metro y medio de largo. La primera parte del intestino grueso se llama ciego. El intestino grueso continúa absorbiendo agua y nutrientes minerales de los alimentos y sirve como área de almacenamiento de las heces.

Pirosecuenciación. También conocida como secuenciación 454, de 454 Life Sciences, es una tecnología de determinación de secuencia de ADN a gran escala, aplicable a genomas completos, mediante luminiscencia. A diferencia del sistema de Sanger, es capaz de resolver 67.000 bases cada hora, el método 454 puede determinar la secuencia de 20 millones en 4,5 horas, lo cual abarata enormemente el coste del proceso.

Receptores PRRs. Son un tipo de receptores que reconocen patrones moleculares específicos asociados a patógenos (PAMPs) tales como virus, bacterias, hongos y parásitos. Además, este tipo de receptores se encuentran involucrados también en la detección de señales peligrosas endógenas gracias al reconocimiento de patrones asociados a peligro (DAMPs). Cuando estos PAMPs o DAMPs son reconocidos por los PRRs, se desencadena una respuesta inflamatoria innata en la que se segregan citocinas/quimiocinas, se liberan péptidos antimicrobianos y células fagocíticas son reclutadas. Las principales familias de PRRs son: 1. TLRs que son proteínas transmembrana de tipo I, con un dominio extracelular rico en leucinas y una cola citoplasmática que contiene un receptor conservado Toll/IL-1 (TIR). Reconocen una gran variedad de PAMPs, desde bacterias, hongos, parásitos, virus e incluso componentes lipídicos de la pared celular como lipopolisacáridos y lipopéptidos, componentes de proteínas microbianas como flagelina y ácidos nucleicos como ssRNA o dsDNA con CpG. Inician vías de señalización gracias al reclutamiento de distintas moléculas que contienen el dominio TIR: MyD88, TIRAP, TRIF y TRAM, las cuales concluyen con la activación de los FT: NF-kB y AP-1 y por consiguiente, la producción de citocinas inflamatorias, quimiocinas e interferones de tipo I. 2. NLRs que son receptores intracelulares que reconocen patrones citoplasmáticos moleculares asociados a patógenos y/o señales de peligro endógenas. Poseen una estructura caracterizada por la presencia de repeticiones ricas en leucinas (LRRs) que participan en la detección microbiana, un dominio conservado de unión a nucleótidos (NATCH/NOD) y una región N-terminal encargada de interacciones proteína-proteína. 3. RLRs que forman una familia de helicasas citoplasmáticas de RNA, las cuales son críticas para respuestas antivirales. Cuando son activados, se produce la transcripción de genes que codifican para interferones y otras citocinas. 4. CDS que son sensores citosólicos de dsDNA exógenos, cuya activación conduce a la inducción de interferones y/o producción de citocinas pro-inflamatorias. 5. CLRs que comprenden una gran familia de proteínas que actúan como receptores fagocíticas de hidratos de carbono de distintos patógenos. Estos receptores están implicados en el reconocimiento de hongos y en la modulación de la respuesta inmune innata mediante la presentación de antígenos a los linfocitos T. 6. Inflamasomas que son complejos multiproteicos ensamblados por NLRs encargados de la activación de la caspasa -1, lo cual se consigue tras la maduración autoproteolítica del inflamasoma, conduciendo finalmente a la secreción de citocinas pro-inflamatorias. Poseen un papel central en la inmunidad innata mediante la detección y réplica frente a componentes bacterianos, señales de peligro y DNA citoplasmático potencialmente

peligroso. **8. Autofagia** estas vías son importantes para la eliminación de componentes no deseados en el interior de las células como orgánulos dañados, patógenos intracelulares e incluso para reciclar el material citoplasmático y mantener así, la homeostasis celular. Se ha demostrado que la autofagia interactúa con PRRs tales como TLR, NLRs y RLRs y así regular la inflamación.

Sensibilización atópica. El término atopía fue acuñado por Coca en 1923 para calificar a aquellas enfermedades raras como lo eran la rinitis alérgica, el eccema y el asma. La condición de atopía está principalmente ligada a la presencia de ciertos alelos especialmente del sistema MHC y a una síntesis exagerada de IgE. Los atópicos se caracterizan por responder a antígenos denominados alérgenos dando origen a diversas manifestaciones clínicas.

Sistema inmunológico. Es aquel conjunto de estructuras y procesos biológicos en el interior de un organismo que le protege contra enfermedades identificando y matando células patógenas y cancerosas. Detecta una amplia variedad de agentes, desde virus hasta parásitos intestinales y necesita distinguirlos de las propias células y tejidos sanos del organismo para funcionar correctamente. El sistema inmunitario se encuentra compuesto principalmente por leucocitos, linfocitos, otros leucocitos, anticuerpos, células T, citoquinas, macrófagos, neutrófilos, entre otros componentes que ayudan a su funcionamiento. El sistema inmunitario protege los organismos de las infecciones con varias líneas de defensa de especificidad creciente. Las más simples son las barreras físicas, que evitan que patógenos como bacterias y virus entren en el organismo. Si un patógeno penetra estas barreras, el sistema inmunitario innato ofrece una respuesta inmediata, pero no específica. El sistema inmunitario innato existe en todas las plantas y animales. Sin embargo, si los agentes patógenos evaden la respuesta innata, los vertebrados poseen una tercera capa de protección, que es el sistema inmunitario adaptativo. Aquí el sistema inmunitario adapta su respuesta durante la infección para mejorar el reconocimiento del agente patógeno. La información sobre esta respuesta mejorada se conserva aún después de que el agente patógeno es eliminado, bajo la forma de memoria inmunológica, y permite que el sistema inmunitario adaptativo desencadene ataques más rápidos y más fuertes si en el futuro el sistema inmunitario detecta este tipo de patógeno.

Sustancia endógena. Se tratan de sustancias producidas por el propio organismo que, a su vez deben estar reguladas por un mecanismo de retroalimentación para evitar excesos o deficiencias, pues un desequilibrio implica alteraciones.

Tejido linfático. El sistema linfático es la estructura anatómica que transporta la linfa unidireccionalmente hacia el corazón, y es parte del aparato circulatorio. En el ser humano, está compuesto por los vasos linfáticos, los ganglios, los órganos linfáticos o linfoides (el bazo y el timo), los tejidos linfáticos (como la amígdala, las placas de Peyer y la médula ósea) y la linfa; Sus funciones básicas son : El mantenimiento del equilibrio osmolar en el "tercer espacio", contribuye de manera principal a formar y activar el sistema inmunitario, controla la concentración de proteínas en el intestino, el volumen del líquido intersticial y su presión.

Th1/Th17 respuestas tolerantes. Se denominan células colaboradoras a las células encargadas de coordinar la respuesta inicial frente a los patógenos, y se denomina células reguladoras a las células que velan por el respeto de la integridad de lo propio y, una vez controlada la infección, desmontan la respuesta. Se conocen 3 tipos de células colaboradoras que coordinan respuestas frente a parásitos intracelulares: el TH1 (linfocito T helper), el helmintos (TH2) y las bacterias de crecimiento extracelular y hongos (TH17). La hiperfunción de las TH17 está asociada a enfermedades como la artritis reumatoide debido a la hipersecreción de la citocina con mayor efecto proinflamatorio. Las células TH1, TH2 y TH17, además de colaboradoras, tienen funciones supresoras de las otras respuestas, ya que son mutuamente antagónicas.

Toxina. Es una sustancia venenosa producida por células vivas u organismos, como animales, plantas, bacterias y otros organismos biológicos. Las toxinas pueden ser pequeñas moléculas, péptidos, o proteínas capaces de causar enfermedad cuando entran en contacto con, o son absorbidos por, tejidos del cuerpo, interactuando con los macromoléculas biológicas como enzimas

o receptores celulares. Las toxinas varían enormemente en su severidad, que va de un efecto breve y leve (como en el caso de un aguijón de abeja) hasta mortal casi de inmediato (como en la toxina botulínica).

Tracto gastrointestinal. El tracto gastrointestinal, también llamado tracto digestivo, o canal alimentario, es el sistema de órganos consumen alimentos, los digieren para extraer energía y nutrientes y expulsar los residuos que quedan. Las principales funciones del tracto gastrointestinal son la ingestión, la digestión, la absorción y la excreción. El tracto gastrointestinal superior consiste en: la boca, la faringe, el esófago y el estómago. La boca contiene la mucosa bucal, la cual contiene las desembocaduras de las glándulas salivales, la lengua y los dientes. Detrás de la boca se encuentra la faringe, la cual conduce a un tubo muscular vacío, el esófago. La peristalsis toma lugar, la cual es la contracción de los músculos para propulsar la comida hacia abajo en el esófago el cual se extiende a través del pecho y atraviesa el diafragma para alcanzar el estómago. El estómago, conduce al intestino delgado. El tracto gastrointestinal superior aproximadamente corresponde a los derivados del intestino anterior, con la excepción de la primera parte del duodeno. Esto ayuda a la digestión y a mantener el cuerpo caliente.

UFC. Recuento de las colonias Tras la incubación, se observan las colonias bacterianas sobre la superficie del agar. Cada colonia representa a una unidad formadora de colonia (UFC). Usualmente una UFC se corresponde con una célula viable.

Vaginitis por levaduras. Es un proceso inflamatorio de la mucosa vaginal que por lo general suele acompañarse de un aumento en la secreción vaginal. Dicha inflamación es causada principalmente por la alteración del equilibrio de la flora vaginal habitual que está presente en la vagina y cuya función es la de regular el pH vaginal y con ello la presencia de bacterias y otros microorganismos en el epitelio vaginal. La etiología más frecuente de este tipo de inflamación es la infecciosa y los síntomas más frecuentes el aumento de la secreción o flujo vaginal intenso y el prurito genital.

Vaginosis bacteriana. Este trastorno se denomina así porque no hay ningún microorganismo como el único responsable. Se caracteriza clínicamente por secreción maloliente asociada con un aumento importante de la cantidad de anaerobios estrictos con una disminución simultánea de la cantidad de lactobacilos vaginales normales.

Valor nutricional. Conjunto de nutrimentos que posee el alimento. El valor nutricional se refiere a los nutrimentos que aportan cada alimento y en que cantidades lo hacen. El aporte de nutrimentos dado es el producto de su composición nutrimental y de la cantidad que se ingiera de dicho alimento, de este modo cabe la posibilidad de cuantificar este valor conociendo las 2 variables.

Válvula ileocecal. Se encuentra a nivel de la unión ileocecal, es una invaginación del íleon en el ciego y que impide el reflujo del material contenido en el ciego hacia el íleon. El extremo inferior del íleon se abre en la parte medial y posterior del intestino grueso en el punto de unión del ciego con el colón. La válvula está cerrada normalmente por el tono de su musculatura y se abre periódicamente. Está constituida por una verdadera invaginación en el ciego de las tunicas mucosas y musculares circular del íleon.

Yeyuno. Comienza en la flexura duodenyeyunal donde el tracto alimentario reanuda su trayecto intraperitoneal. Constituye aproximadamente dos quintas partes de la sección intraperitoneal del intestino delgado. La mayor parte del yeyuno se sitúa en el cuadrante superior izquierdo del compartimiento inframesocólico.

REFERENCIAS

Alliet P., Scholtens P., Raes M., Hensen K., Jongen H., Rummens J. L., et al. 2007 Effect of Prebiotic Galacto-oligosaccharide, Long-chain Fructooligosaccharide Infant Formula on Serum Cholesterol and Triacylglycerol Levels. *Nutrition*. 23: 719–723.

Antunes L.C., Han J., Ferreira R.B., Lolic P., Borchers C.H. and Finlay B.B. 2011 Effect of Antibiotic Treatment on the Intestinal Metabolome. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 55: 1494–1503.

Apella M.C., Gonzalez S.N., Nader de Macias M.E. et al. 1992 In Vitro Studies on the Growth of *Shigella Sonnei* by *Lactobacillus Casei* and *L. Acidophilus*. *Journal of Applied Bacteriology*. 73: 480–483.

Armougom F., Henry M., Vialettes B., Raccach D. and Raoult D. 2009 Monitoring Bacterial Community of Human Gut Microbiota Reveals an Increase in *Lactobacillus* in Obese Patients and Methanogens in Anorexic Patients. *PLoS One*. 4(9): e7125.

Artis D. 2008 Epithelial-cell Recognition of Commensal Bacteria and Maintenance of Immune Homeostasis in the Gut. *Nature Reviews Immunology*. 8: 411–420.

Arvola T., Laiho K., Torkkeli S., Mykkanen H., Salminen S., Maunula L. and Isolauri E. 1999 Prophylactic *Lactobacillus GG* Reduces Antibiotic-associated Diarrhea in Children with Respiratory Infections: A Randomized Study. *Pediatrics*. 104: e64.

Atarashi K., Tanoue T., Shima T., Imaoka A., Kuwahara T., Momose Y., et al. 2011 Induction of Colonic Regulatory T Cells by Indigenous *Clostridium* Species. *Science*. 331: 337–341.

Aybo A.D., Angelo I.A. and Shahani K.M. 1980 Effect of Ingesting *Lactobacillus Acidophilus* Milk Upon Fecal Flora and Enzyme Activity in Humans. *Milch Wissenschaft*. 35: 730–733.

Backhed F., Manchester J.K., Semenkovich C.F. and Gordon J.I. 2007 Mechanisms Underlying the Resistance to Diet-induced Obesity in Germ-free Mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*. 104: 979–984.

Bakker Zierikzee A.M., Tol E.A., Kroes H., Alles M.S., Kok F.J. and Bindels J.G. 2006 Faecal SIgA Secretion in Infants Fed on Pre- or Probiotic Infant Formula. *Pediatric Allergy and Immunology*. 17: 134–140.

Baricault L., Denariáz G., Hourí J.J. et al. 1995 Use of HT-29, a Cultured Human Colon Cancer Cell Line, to Study the Effect of Fermented Milks on Colon Cancer Cell Growth and Differentiation. *Carcinogenesis*. 16: 245–252.

Barnes M.J. and Powrie F. 2011 The Gut's *Clostridium* Cocktail. *Science*. 331: 289–290.

Barreateau H., Delattre C. and Michaud P. 2006 Production of Oligosaccharides as Promising New Food Additive Generation. *Food Technology and Biotechnology*. 44: 323–33.

Basu S., Paul D. K., Ganguly S., Chatterjee M. and Chandra P.K. 2008 Efficacy of High-dose *Lactobacillus Rhamnosus GG* in Controlling Acute Watery Diarrhoea in Indian Children: a Randomized Controlled Trial. *Journal of Clinical Gastroenterology*. 43(3): 208–213.

Benson A.K., Kelly S.A., Legge R., Ma. F.R., Low S.J., Kim J., et al. 2010 Individuality in Gut Microbiota Composition Is a Complex Polygenic Trait Shaped by Multiple Environmental and Host Genetic Factors. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*. 107: 189–338.

Bernard Dugas, Annick Mercenier, Irene Lenoir-Wijnkoop, Cécile Arnaud, Nathalie Dugas and Eric Postaire. 2000 Immunity and Probiotics. *Trends Immunology Today*. 20(9): 387–390.

Biagi E., Nylund L., Candela M., Ostan R., Bucci L., Pini E., et al. 2010 Through Ageing, and Beyond: Gut Microbiota and Inflammatory Status in Seniors and Centenarians. *PLoS One*. 5(5): 10667–10679.

Biasco G., Paganelli G.M., Brandi G. et al. 1991 Effect of *Lactobacillus Acidophilus* and *Bifidobacterium Bifidum* on Rectal Cell Kinetics and Fecal pH. *Italian Journal of Gastroenterology*. 23: 142.

Boehm G., Stahl B., Jelinek J., Knol J., Miniello V. and Moro G.E. 2005 Prebiotic Carbohydrates in Human Milk and Formulas. *International Journal of Paediatrics*. 94: 18–21.

Bosscher D. 2009 Fructan Prebiotics Derived from Inulin. *Prebiotics and Probiotics Science and Technology*. 163–206.

Bukowska H., Pieczul Mroz J., Jastrzebska M., Chelstowski, K. and Naruszewicz M. N.d. Decrease in Fibrinogen and LDL-cholesterol Levels Upon Supplementation of Diet with *Lactobacillus Plantarum* in Subjects with Moderately Elevated Cholesterol. *Atherosclerosis*. 137(437-438): 1998.

Burton J.P., Cadieux P. and Reid G. 2003 Improved Understanding of the Bacterial Vaginal Microflora of Women before and after Probiotic Instillation. *Applied and Environmental Microbiology*. 69: 97–101.

Campbell J.M., Fahey J.R.G.C. and Wolf B.W. 1997 Selected Indigestible Oligosaccharides Affect Large Bowel Mass, Cecal and Fecal Short-chain Fatty Acids, pH and Microflora in Rats. *Journal of Nutrition*. 127: 130–136.

Casburn-Jones A.C. and Farthing M.J. 2004 Management of Infectious Diarrhoea. *Gut-BMJ Journals*. 53(2): 296–305.

Challa A., Rao D.R., Chawan C.B. and Shackelford L. 1997 *Bifidobacterium Longum* and Lactulose Suppress Azoxymethane-induced Colonic Aberrant Crypt Foci in Rats. *Carcinogenesis*. 18: 517–521.

Chang B.J., Park S.U., Jang Y.S., Ko S.H., Joo N.M., Kim S.I., et al. 2011 Effect of Functional Yogurt NY-YP901 in Improving the Trait of Metabolic Syndrome. *European Journal of Clinical Nutrition*. 65: 1250–1255.

Claesson M.J., Cusack S., O'Sullivan O., Greene Diniz R., Weerd H., Flannery E., et al. 2011 Composition, Variability, and Temporal Stability of the Intestinal Microbiota of the Elderly. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*. 108: 4586–4591.

Collado M.C., Derrien M., Isolauri E., de Vos W.M. and Salminen S. 2007 Intestinal Integrity and *Akkermansia Muciniphila*, a Mucin-degrading Member of the Intestinal Microbiota Present in Infants, Adults, and the Elderly. *Applied and Environmental Microbiology*. 73: 7767–7770.

Collado M.C., Isolauri E., Laitinen K. and Salminen S. 2008 Distinct Composition of Gut Microbiota During Pregnancy in Overweight and Normal-weight Women. *American Journal of Clinical Nutrition*. 88: 894–899.

Coppa G.V., Zampini L., Galeazzi T. and Gabrielli O. 2006 Prebiotics in Human Milk: a Review. *Digestive and Liver Disease*. 38: 291–294.

Courtin C.M., Swennen K., Verjans P., Delcour J.A. 2009 Heat and pH Stability of Prebiotic Arabinoxyloligosaccharides, Xyloligosaccharides and Fructooligosaccharides. *Food Chemistry*. 112: 831–837.

Davari S, Talaei SA, Alaei H, Salami M. 2013 Probiotics Treatment Improves Diabetes-induced Impairment of Synaptic Activity and Cognitive Function: Behavioral and Electrophysiological Proofs for Microbiome-gut-brain Axis. *Neuroscience*. 287–296.

De Filippo C., Cavalieria D., Di Paolab M., Ramazzottic M., Poulletd J.B., Massartd S., et al. 2010 Impact of Diet in Shaping Gut Microbiota Revealed by a Comparative Study in Children from Europe and Rural Africa. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*. 107: 14691–14697.

Delattre C., Michaud P., Courtois B. and Courtois J. 2005 Oligosaccharides Engineering from Plants and Algae Applications in Biotechnology and Therapeutics. *Minerva Biotechnology*. 17: 107–117.

Delzenne NM, Williams CM 2002 Prebiotics and Lipid Metabolism. *Current Opinion in Lipidology* 13(1): 61–67.

Demigné C., Jacobs H., Moundras C., Davicc, M.J., Horcajad, M.N., Bernalier, et al. 2008 Comparison of Native or Reformulated Chicory Fructans, or Nonpurified Chicory, on Rat Cecal Fermentation and Mineral Metabolism. *European Journal of Nutrition*. 47: 366–374.

Diepenhorst G.M., van Ruler O., Besselink M.G., van Santvoort H.C., Wijnandts P.R., Renooij W., et al. 2011 Influence of Prophylactic Probiotics and Selective Decontamination on Bacterial Translocation in Patients Undergoing Pancreatic Surgery: a Randomized Controlled Trial. *Shock - LWW Journals*. 35: 9–16.

Dimitris Charalampopoulos and Robert A. Rastall 2012 Prebiotics in Foods. *Current Opinion in Biotechnology-Journal*. 23: 187–191.

Domínguez A., Vázquez L., Ramos G. 2009 Revisión Del Papel de Los Oligosacáridos Prebióticos En La Prevención de Infecciones Gastrointestinales. *Archivos Latinoamericanos de Nutrición* 59(4): 358–368.

DOMOKOS, M., JAKUS, J., SZEKER, K., CSIZINSZKY, R., CSIKO, GY., 2010 Butyrate-induced Cell Death and Differentiation Are Associated with Distinct Patterns of ROS in HT29-derived Human Colon Cancer Cells. *Digestive Diseases and Sciences*. 55: 920–930.

Dunne C., O'Mahony L., Murphy L., Thornton G., Morrissey D., O'Halloran S., et al. 2001 In Vitro Selection Criteria for Probiotic Bacteria of Human Origin: Correlation with in Vivo Findings. *American Journal of Clinical Nutrition*. 73(2): 386–392.

Eamonn M.M. Quigley. 2010 Prebiotics and Probiotics; Modifying and Mining the Microbiota. *Pharmacological Research* 61: 213–218.

Eckburg P.B., Bik E.M., Bernstein C.N., Purdom E., Dethlefsen L., Sargent M., et al. 2005 Diversity of the Human Intestinal Microbial Flora. *Science*. 200: 1635–1638.

Eisenberg Sh. 1991 Plasma Lipoprotein. Structure, Composition, Classification and Metabolism. In *Primary Hyperlipoproteinemias*. New York: Steiner and Shafrin. Mc. Graw Hill Inc.

Emerging Risk Factors Collaboration, Seshasai SR, Kaptoge S, Thompson A, Di Angelantonio E, Gao P, Sarwar N, Whincup PH, Mukamal KJ, Gillum RF, Holme I, Njølstad I, Fletcher A, Nilsson P, Lewington S, Collins R, Gudnason V, Thompson SG, Sattar N, Selvin E, Hu FB, Danesh J. 2011 Diabetes Mellitus, Fasting Glucose, and Risk of Cause-specific Death. *New England Journal of Medicine* 9: 829–841.

Erika Isolauri, Seppo Salminen and Arthur C. Ouwehand 2004 Probiotics. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology* 18(2): 299–313.

Fahey Jr. G.C., Barry K.A. and Swanson K.S. 2008 Age-related Changes in Nutrient Utilization by Companion Animals. *Annual Review of Nutrition*. 28: 425–445.

Faith JJ., McNulty N.P., Rey F.E. and Gordon J.I. N.d. Predicting a Human Gut Microbiota's Response to Diet in Gnotobiotic Mice. *Science*. 333(101-103): 2011.

Fallani M., Amarri S., Uusijarvi A., Adam R., Khanna S., Aguilera M., et al. 2011 Determinants of the Human Infant Intestinal Microbiota after the Introduction of First Complementary Foods in Infant Samples from Five European Centres. *Microbiology*. 157: 1385–1392.

Fang W.F. and Strobel H.W 1978 Activation of Carcinogens and Mutagens by Rat Colon Mucosa. *Cancer Research*. 38: 2939–2944.

FAO/WHO 2002 Expert Consultation. Guidelines for the Evaluation of Probiotics in Food.

Ferrer M., Ruiz A., Lanza F., Haange S.B., Oberbach A., Till H., et al. 2012 Microbiota from the Distal Guts of Lean and Obese Adolescents Exhibit Partial Functional Redundancy Besides Clear Differences in Community Structure. *Environmental Microbiology*. 2: 3.

Frank D.N., Amand A.L.S., Feldman R.A., Boedeker E.C., Harpaz N. and Pace N.R. 2007 Molecular phylogenetic Characterization of Microbial Community Imbalances in Human Inflammatory Bowel Diseases. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*. 104: 137–142.

Fuller R. 1991 Probiotics in Human Medicine. *Gut-BMJ Journals*. 32: 432–442.

Furet J.P., Kong L.C., Tap J., Poitou C., Basdevant A., Bouillot J.L., et al. 2010 Differential Adaptation of Human Gut Microbiota to Bariatric Surgery-induced Weight Loss: Links with Metabolic and Low-grade Inflammation Markers. *Diabetes*. 59: 3049–3057.

Ganzle M.G. 2012 Enzymatic Synthesis of Galacto-oligosaccharides and Other Lactose Derivatives (hetero-oligosaccharides) from Lactose. *International Dairy Journal*.(22): 116–122.

Gibson G.R. and Macfarlane G.T. 1994 Intestinal Bacteria and Disease. *Human Health-the Contribution of Microorganisms*. London. 215–219.

Gibson G.R. and Roberfroid M.B. 1995 Dietary Modulation of the Human Colonic Microbiota: Introducing the Concept of Prebiotics. *Journal of Nutrition*. 125: 1401–1412.

Gibson G.R., Probert, H.M., Van Loo J.A. E. and Roberfroid M.B. 2004 Dietary Modulation of the Human Colonic Microbiota: Updating the Concept of Prebiotics. *Nutrition Research Reviews*. 17: 257–259.

Gobel R.J., Larsen N., Jakobsen M., Molgaard C. and Michaelsen K.F. 2012 Probiotics to Obese Adolescents; RCT Examining the Effects on Inflammation and Metabolic Syndrome. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 105–112.

Goldin B.R. and Gorbach S.L. 1984 The Effect of Milk and Lactobacillus Feeding on Human Intestinal Bacterial Enzyme Activity. *American Journal of Clinical Nutrition*. 39: 756–761.

Goodman A.L., Kallstrom G., Faith J.J., Reyes A., Moore A., Dantas G., et al. 2011 Extensive Personal Human Gut Microbiota Culture Collections Characterized and Manipulated in Gnotobiotic Mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*. 108: 6252–6257.

Gopal P.K., Prasad J., Smart J. and Gill H.S. 2001 In Vitro Adherence Properties of Lactobacillus Rhamnosus DR20 and Bifidobacterium Lactis DR10 Strains and Their Antagonistic Activity Against an Enterotoxigenic Escherichia Coli. *International Journal of Food Microbiology* 67: 207–216.

Gorski A., Wazna E., Dabrowska B.W., Dabrowska K., Switala-Jelen K. and Miedzybrodzki R. 2006 Bacteriophage Translocation. *FEMS Immunology and Medical Microbiology*. 46: 313–319.

Gosselink M.P., Schouten W.R. and Van Lieshout L.M. 2004 Delay of the First Onset of Pouchitis by Oral Intake of the Probiotic Strain Lactobacillus Rhamnosus GG. *Diseases of the Colon and Rectum*. 47: 876–884.

Groniund MM, Lehtonen OP, Eerola E, Kero P. 1999 Fecal Microflora in Healthy Infants Born by Different Methods of Delivery: Permanent Changes in Intestinal Flora after Cesarean Delivery. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 128: 19–25.

Guarner F. 2007 A Prebiotic in Inflammatory Bowel Diseases. *British Journal of Nutrition*. 98(1): 85–89.

Harmsen HJ, Wildeboer-Veloo AC, Raangs GC, Wagendorp AA, Klijn N, Bindels JG, Welling GW. 2000 Analysis of Intestinal Flora Development in Breast-fed and Formula-fed Infants by Using Molecular Identification and Detection Methods. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 30(1): 61–67.

Harrison 2006 Sección 4. Fundamentos de La Terapéutica de Las Enfermedades Bacterianas. *In Principios de Medicina Interna*. 16th edition Pp. 80–91. McGraw-Hill.

Hattori K., Yamamoto A., Sasai M., Taniuchi S., Kojima T., Kobayashi Y., Iwamoto H., Namba K. and Yaeshima, T. 2003 Effects of Administration of Bifidobacteria on Fecal Microflora and Clinical Symptoms in Infants with Atopic Dermatitis. *Japanese Journal of Allergology*. 52: 20–30.

Havenaar R. and Huis In't Veld M.J.H. 1992 Lactic Acid Bacteria in Health and Disease: Probiotics a General View. Elsevier Applied Science Publishers. 1: 115–123.

Helin T., Haahtela S. and Haahtela T. 2002 No Effect of Oral Treatment with an Intestinal Bacterial Strain, Lactobacillus Rhamnosus (ATCC 53103), on Birch-pollen Allergy: A Placebo-controlled Double-blind Study. *Allergy*. 57: 243–246.

Hoarau C., Lagaraine C., Martin L., Velge Roussel F. and Lebranchu Y. 2006 Supernatant of Bifidobacterium Breve Induces Dendritic Cell Maturation, Activation, and Survival through a Toll-like Receptor 2 Pathway. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 117: 696–702.

Hooper L.V. and Macpherson A.J. 2010 Immune Adaptations That Maintain Homeostasis with the Intestinal Microbiota. *Nature Reviews Immunology*. 10: 159–169.

Hsieh FC, Lee CL, Chai CY, Chen WT, Lu YC, Wu CS 2013 Oral Administration of Lactobacillus Reuteri GMNL-263 Improves Insulin Resistance and Ameliorates Hepatic Steatosis in High Fructose-fed Rats. *Nutrition & Metabolism* 10(1): 10–35.

Hsu C.K., Liao J.W., Chung Y.C., Hsieh C.P. and Chan Y. C. 2004 Xylooligosaccharides and Fructooligosaccharides Affect the Intestinal Microbiota and Precancerous Colonic Lesion Development in Rats. *Journal of Nutrition*. 134: 1523–1528.

Isolauri E. and Salminen S. 2008 Probiotics: Use in Allergic Disorders: a Nutrition, Allergy, Mucosal Immunology, and Intestinal Microbiota (NAMI) Research Group Report. *Journal of Clinical Gastroenterology*. 42(2): 91–96.

Isolauri E., Arvola T., Sutas Y., Moilanen E. and Salminen S. 2000 Probiotics in the Management of Atopic Eczema. *Clinical and Experimental Allergy*. 30: 1604–1610.

Jarchum I., Liu M., Lipuma L. and Pamer E.G.. 2011 Toll-like Receptor 5 Stimulation Protects Mice from Acute *Clostridium Difficile* Colitis. *Infection and Immunity*. 79: 1498–1503.

Joseph Rafter. 2003 Probiotics and Colon Cancer. *Best Practice and Research Clinical Gastroenterology*. 17(5): 849–859.

Jumpertz R., Le D.S., Turnbaugh P.J., Trinidad C., Bogardus C., Gordon J.I., et al. 2011 Energy-balance Studies Reveal Associations Between Gut Microbes, Calorie Load, and Nutrient Absorption in Humans. *American Journal of Clinical Nutrition*. 94: 58–65.

K.G.M.M. Alberti, P.Z. Zimmet 2007 Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and Its Complications. Part 1: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetic Medicine* 15(7): 539–553.

Kadooka Y., Sato M., Imaizumi K., Ogawa A., Ikuyama K., Akai Y., et al. 2010 Regulation of Abdominal Adiposity by Probiotics (*Lactobacillus Gasseri* SBT2055) in Adults with Obese Tendencies in a Randomized Controlled Trial. *European Journal of Clinical Nutrition*. 64: 636–643.

Kalliomaki M., Salminen S., Arvilommi H., Kero P., Koskinen P. and Isolauri E. 2001 Probiotics in Primary Prevention of Atopic Disease: A Randomized Placebocontrolled Trial. *The Lancet Oncology-Journal-Elsevier*. 357: 1076–1079.

Kamlesh Singh, Basavaraj Kallali, Ajay Kumar and Vidhi Thaker. 2011 Probiotics: A Review. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*. 287–290.

Kanazawa H., Nagino M., Kamiya S., Komatsu S., Mayumi T., Takagi K., et al. 2005 Synbiotics Reduce Postoperative Infectious Complications: a Randomized Controlled Trial in Biliary Cancer Patients Undergoing Hepatectomy. *Langenbeck's Archives of Surgery*. 390: 104–113.

Karlsson C.L., Onnerfalt J., Xu J., Molin G., Ahrne S. and Thorngren Jerneck K. 2012 The Microbiota of the Gut in Preschool Children with Normal and Excessive Body Weight. *International Journal of Obesity*. 25: 103–108.

Kaser A., Zeissig S. and Blumberg R.S. 2010 Inflammatory Bowel Disease. *Annual Review of Immunology*. 28: 573–621.

Kinnebrew M.A., Ubeda C., Zenewicz L.A., Smith N., Flavell R.A. and Pamer E.G. 2010 Bacterial Flagellin Stimulates Toll-like Receptor 5-dependent Defense Against Vancomycin-resistant *Enterococcus* Infection. *International Journal of Infectious Diseases*. 201: 534–543.

Klewicki R. 2007 The Stability of Gal-polyols and Oligosaccharides During Pasteurization at a Low pH. *LWT- Food Science and Technology-Journal* 40: 1249–1265.

Koen Venema 2012 Intestinal Fermentation of Lactose and Prebiotic Lactose Derivatives, Including Human Milk Oligosaccharides. *International Dairy Journal*. 22: 123–140.

KOLIDA. S., SAULNIER D.M., and GIBSON G.R. 2006 Gastrointestinal Microflora: Probiotics. *Advances in Applied Microbiology*. 59: 187–219.

Kos B. 2001 Probiotic Concept: In Vitro Investigations with Chosen Lactic Acid Bacteria. PhD Thesis, Faculty of food Technology and biotechnology, University of Zagreb.

Kotowska M., Albrecht P. and Szajewska H. 2005 *Saccharomyces Boulardii* in the Prevention of Antibiotic-associated Diarrhoea in Children: A Randomized Doubleblind Placebo-controlled Trial. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 21: 583–590.

Kulkarni N. and Reddy B.S. 1994 Inhibitory Effect of *Bifidobacterium Longum* Cultures on the Azoxymethane-induced Aberrant Crypt Foci Formation and Fecal Bacterial β Glucuronidase. *Proceedings of the Society of Experimental Biology and Medicine*. 207: 278–283.

Laitinen K., Poussa T. and Isolauri E. 2009 Nutrition, Allergy, Mucosal Immunology and Intestinal Microbiota Group. Probiotics and Dietary Counselling Contribute to Glucose Regulation During and after Pregnancy: a Randomised Controlled Trial. *British Journal of Nutrition*. 101: 1679–1687.

Langlands S.J., Hopkins M.J., Coleman N. and Cummings J. H. 2004 Prebiotic Carbohydrates Modify the Mucosa Associated Microflora of the Human Large Bowel. *Gut-BMJ Journals*. 53: 1610–1616.

Latvala S., Pietila T.E., Veckman V., Kekkonen R.A., Tynkkynen S., Korpela R., et al. 2008 Potentially Probiotic Bacteria Induce Efficient Maturation but Differential Cytokine Production in Human Monocyte-derived Dendritic Cells. *World Journal of Gastroenterology*. 36: 5570–5583.

Leber B., Tripolt N.J., Blattl D., Eder M., Wascher T.C., Pieber T.R., et al. 2012 The Influence of Probiotic Supplementation on Gut Permeability in Patients with Metabolic Syndrome: An Open Label, Randomized Pilot Study. *European Journal of Clinical Nutrition*. 8: 1038–1041.

Lewis S., Brazier J., Beard D., Nazem N. and Proctor D. 2005 Effects of Metronidazole and Oligofructose on Faecal Concentrations of Sulphate Reducing Bacteria and Their Activity in Human Volunteers. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 40: 1296–1303.

Lewis S., Burmeister S. and Brazier, J 2005 Effect of the Prebiotic Oligofructose on Relapse of *Clostridium Difficile* Associated Diarrhoea: a Randomized, Controlled Study. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 3: 442–448.

Lewis S.J., Potts, L.F. and Barry, R.E. 1998 The Lack of Therapeutic Effect of *Saccharomyces Boulardii* in the Prevention of Antibiotic-related Diarrhoea in Elderly Patients. *Journal of Infection*. 36: 171–174.

Ley R.E., Turnbaugh P.J., Klein S. and Gordon J.I. 2006 Microbial Ecology: Human Gut Microbes Associated with Obesity. *Nature*. 444: 1022–1023.

Li M., Wang B., Zhang M., Rantalainen M., Wang S., Zhou H., et al. 2008 Symbiotic Gut Microbes Modulate Human Metabolic Phenotypes. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*. 105: 2117–2122.

Lidbeck A, Geltner Allinger U., Orrhage K.M. et al. 1991 Impact of *Lactobacillus Acidophilus* Supplements on the Faecal Microflora and Soluble Faecal Bile Acids in Colon Cancer Patients. *Microbial Ecology in Health and Disease*. 4: 81–88.

Lilly., D. M. and Stillwell R.H. 1965 Probiotics: Growth Promoting Factors Produced by Microorganisms. *Science*. 147: 747–748.

Lin CH, Lin CC, Shibu MA, Liu CS, Kuo CH, Tsai FJ, Tsai CH, Hsieh CH, Chen YH, Huang CY. 2013 Oral Lactobacillus Reuteri GMN-32 Treatment Reduces Blood Glucose Concentrations and Promotes Cardiac Function in Rats with Streptozotocin-induced Diabetes Mellitus. *British Journal of Nutrition*. 1–8.

Lin Y.P., Thibodeaux C.H., Peña J.A., Ferry G.D. and Versalovic J. 2008 Probiotics: Lactobacillus Reuteri Suppress Proinflammatory Cytokines via c Jun. *Inflammatory Bowel Diseases-LWW Journals*. 14: 1068–1083.

Long SS, Swenson RM. 1977 Development of Anaerobic Fecal Flora in Healthy Newborn Infants. *Journal of Pediatrics*. 91(2): 298–301.

Lourens A. and Vijoen B.C. 2001 Yogurt as Probiotic Carrier Food. *International Dairy Journal*. 11: 1–17.

MacFie J., Reddy B.S., Gatt M, Jain P.K., Sowdi R., Mitchell C.J. 2006 Bacterial Translocation Studied in 927 Patients over 13 Years. *British Journal of Surgery* 93: 87–93.

Mai V., McCrary Q.M., Sinha R. and Gleib M. 2009 Associations Between Dietary Habits and Body Mass Index with Gut Microbiota Composition and Fecal Water Genotoxicity: An Observational Study in African American and Caucasian American Volunteers. *Journal of Nutrition*. 8: 49–57.

Maloy K.J. and Powrie F. 2011 Intestinal Homeostasis and Its Breakdown in Inflammatory Bowel Disease. *Nature*. 474: 298–306.

Manichanh C., Rigottier-Gois L., Bonnaud E., Gloux K., Pelletier E., Frangeul L., et al. 2006 Reduced Diversity of Faecal Microbiota in Crohn's Disease Revealed by a Metagenomic Approach. *Gut-BMJ Journals*. 55: 205–211.

Maria Isabel T.D., Correia M.D., Ph.D., Juliana C. Liboredo R.D., M.Sc., Marcella L.D. and Consoli R.D. 2012 The Role of Probiotics in Gastrointestinal Surgery. *Nutrition* 28: 230–234.

Mariat D., Firmesse O., Levenez F., Guimaraes V.D., Sokol H., Dore J., et al. 2009 The Firmicutes/Bacteroidetes Ratio of the Human Microbiota Changes with Age. *BMC Microbiology*. 9: 123.

Marteau P., Flourie B., Pochart P., Chastang C., Desjeux J. F. and Rambaud J. C. 1990 Effect of the Microbial Lactase Activity in Yogurt on the Intestinal Absorption of Lactose-an in Vivo Study in Lactase-deficient Humans. *British Journal of Nutrition*. 64: 71–79.

McFarland L.V. 1994 A Randomized Placebo-controlled Trial of Saccharomycesboulardii in Combination with Standard Antibiotics for Clostridium-difficile-disease. *The Journal of the American Medical Association*. 271: 1913–1918.

Million M., Maraninchi M., Henry M., Armougom F., Richet H., Carrieri P., et al. 2012 Obesity-associated Gut Microbiota Is Enriched in Lactobacillus Reuteri and Depleted in Bifidobacterium animalis and Methanobrevibacterium smithii. *International Journal of Obesity*. 36: 817–825.

Modler G.W., McKellar R.C. and Yaguchi M. 1990 Bifidobacteria and Bifidogenic Factors. *Canadian Institute of Food Science and Technology Journal*. 23: 29–41.

Montagne L., R. Toullec and J. P. Lallès 2000 Calf Intestinal Mucin: Isolation, Partial Characterization, and Measurement in Ileal Digesta with an Enzyme-linked Immunosorbent Assay. *Journal of Dairy Science*.(83): 507–517.

Montagne, L., R. Toullec, M. Formal and J. P. Lallès. 2000 Influence of Dietary Protein Level and Origin on the Flow of Mucin Along the Small Intestine of the Preruminant Calf. *Journal of Dairy Science*.(83): 2820–2828.

Munukka E., Wiklund P., Pekkala S., Volgyi E., Xu L., Cheng S., et al. 2012 Women with and Without Metabolic Disorder Differ in Their Gut Microbiota Composition. *International Journal of Obesity*. 20: 1082–1087.

Mushinski M. 2006 Average Charges for Uncomplicated Cesarean and Vaginal Deliveries. *New England Journal of Medicine* 75: 27–36.

Nadal I., Santacruz A., Marcos A., Warnberg J., Garagorri M., Moreno .LA., et al. 2009 Shifts in Clostridia, Bacteroides and Immunoglobulin-coating Fecal Bacteria Associated with Weight Loss in Obese Adolescents. *International Journal of Obesity*. 33: 758–767.

Nakamura Y., Nosaka S., Suzuki M., Nagafuchi S., Takahashi T., Yajima T., et al. 2004 Dietary Fructooligosaccharides Up-regulate Immunoglobulin A Response and Polymeric Immunoglobulin Receptor Expression in Intestines of Infant Mice. *Clinical Experimental Immunology*. 137: 52–58.

Ng S.C., Hart A.L., Kamm M.A., Stagg A.J., Knight S.C. 2009 Mechanism of Action on Probiotics: Recent Advances. *Inflammatory Bowel Diseases-LWW Journals*. 15(2): 300–310.

Niedzielin K., Kordecki H. and Birkenfeld B. 2001 A Controlled, Double-blind, Randomized Study on the Efficacy of Lactobacillus Plantarum 299v in Patients with Irritable Bowel Syndrome. *European Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 13: 1143–1147.

Nomura T., Tsuchiya Y., Nashimoto A., Yabusaki H., Takii Y., Nakagawa S., et al. 2007 Probiotics Reduce Infectious Complications after Pancreaticoduodenectomy. *Hepatogastroenterology* 54: 661–663.

Ohman L., Lindmark A.C., Isaksson S., Posserud I., Strid H., Sjövall H., et al. 2009 B-cell Activation in Patients with Irritable Bowel Syndrome (IBS). *Neurogastroenterology and Motility*. 21(6): 644–650.

Orrhage K., Sillerstrom E., Gustafsson J.A. et al. 1994 Binding of Mutagenic Heterocyclic Amines by Intestinal and Lactic Acid Bacteria. *Mutation Research*. 311: 239–248.

Ouwehand A.C. and Salminen S.J. 1998 The Health Effects of Cultured Milk Products with Viable and Non-viable Bacteria. *International Dairy Journal*. 8: 749–756.

Oyetayo V.O., Oyetayo F.L. 2005 Potential of Probiotics as Biotherapeutic Agents Targeting the Innate Immune System. *African Journal of Biotechnology*. 4(2): 123–127.

Parker R. B. 1974 Probiotics, the Other Half of the Antibiotic Story. *Animal Nutrition and Health (JournalSeek)*. 29: 4–8.

Patil M.B., Reddy N. 2006 Bacteriotherapy and Probiotics in Dentistry. *KSDJ*. 2: 98–102.

Payne A.N., Chassard C., Zimmermann M., Müller P., Stinca S. and Lacroix C. 2011 The Metabolic Activity of Gut Microbiota in Obese Children Is Increased Compared with Normal-weight Children and Exhibits More Exhaustive Substrate Utilization. *Nutrition and Diabetes*. 1: e12.

Pereira D.I. and Gibson, G.R. 2002 Effects of Consumption of Probiotics and Prebiotics on Serum Lipid Levels in Humans. *Critical Reviews of Biochemistry and Molecular Biology*. 37: 259–281.

Playne M.J., Crittenden R. 1996 Commercially Available Oligosaccharides. *Bulletin International Dairy Federation*. 313: 10–22.

Pool Zobel B.L, Neudecker C., Domizlaff I. et al. 1996 Lactobacillus and Bifidobacterium Mediated Antigenotoxicity in the Colon of Rats. *Nutrition in Cancer*. 26: 365–380.

Pool Zobel B.L. 2005 Inulintype Fructans and Reduction in Colon Cancer Risk: Review of Experimental and Human Data. *British Journal of Nutrition*. 1: 73–90.

Qiang X., YongLie C. and QianBing W. 2009 Health Benefit Application of Functional Oligosaccharides. *Carbohydrate Polymers*. 77: 435–441.

Rayes N., Hansen S., Seehofer D., Muller A.R., Serke S., Bengmark S., et al. 2002 Early Enteral Supply of Fiber and Lactobacilli Versus Conventional Nutrition: a Controlled Trial in Patients with Major Abdominal Surgery. *Nutrition* 18: 609–615.

Rayes N., Seehofer D., Hansen S., Boucsein K., Muller A.R., Serke S., et al. 2002 Early Enteral Supply of Lactobacillus and Fiber Versus Selective Bowel Decontamination: a Controlled Trial in Liver Transplant Recipients. *Transplantation - LWW Journals*. 74: 123–127.

Rayes N., Seehofer D., Theruvath T., Mogl M., Langrehr J.M., Nussler N.C., et al. 36-41 Effect of Enteral Nutrition and Synbiotics on Bacterial Infection Rates after Pylorus-preserving Pancreatoduodenectomy: a Randomized, Double-blind Trial. *Annals of Surgery - LWW Journals*.(246). 2007.

Rayes N., Seehofer D., Theruvath T., Schiller R.A., Langrehr J.M., Jonas S., et al. 2005 Supply of Pre- and Probiotics Reduces Bacterial Infection Rates after Liver Transplantationda Randomized, Double-blind Trial. *American Journal of Transplantation*. 5: 125–130.

Reddy G.V., Friend B.A., Shahani K.M. and Farmer R.E. 1983 Antitumor Activity of Yogurt Components. *Journal of Food Protection*. 46: 8–11.

Rehman A., Lepage P., Nolte A., Hellmig S., Schreiber S. and Ott S.J. 2010 Transcriptional Activity of the Dominant Gut Mucosal Microbiota in Chronic Inflammatory Bowel Disease Patients. *Journal of Medical Microbiology*. 59: 1114–1122.

Reid G. and Bruce A.W. 2003 Urogenital Infections in Women: Can Probiotics Help? *Postgraduate Medical Journal*. 79: 428–432.

Reid G., Cook R.L. and Bruce A.W. 1987 Examination of Strains of Lactobacilli for Properties That May Influence Bacterial Interference in the Urinary Tract. *Journal of Urology*. 138: 330–335.

Roberfroid M. 2007 Prebiotics: The Concept Revisited. *Journal of Nutrition*. 137: 830–837.
2010 Prebiotic Effects. Metabolic and Health Benefits. *British Journal of Nutrition*. 43–63.

ROMBEAU, J.L., REILLY, K.J. & ROLANDELLI, R.H. 1995 Short-chain Fatty Acids in Intestinal Surgery: Rationale and Clinical Implications. In: Cummings JH, Rombeau JL, Sakata T (eds) *Physiological and Clinical Aspects of Short-chain Fatty Acids*. Cambridge University Press, Great Britain: 401–425.

Roos R. and Preedy V.R. 2010 *Bioactive Foods in Promoting Health: Probiotics and Prebiotics*. London: Academic Press. 385–387.

Rosenfeldt V., Benfeldt E., Nielsen S. D., Mickaelsen K. F., Jeppesen D. L. and Valerius N.H. 2003 Effect of Probiotic Lactobacillus Strains in Children with Atopic Dermatitis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 111: 389–395.

Rosenfeldt V., Michaelsen K.F., Jakobsen M., Larsen C.N., Moller P.L., Tvede M., et al. 2002 Effect of Probiotic Lactobacillus Strains on Acute Diarrhoea in a Cohort of Non Hospitalized Children Attending Day-care Centers. *Pediatric Infectious Disease Journal*. 21: 417–419.

Rowland I.R. and Grasso P. 1975 Degradation of N-nitrosamines by Intestinal Bacteria. *Applied Microbiology*. 29: 7–12.

Rowland I.R., Rumney C.J., Coutts J.T. and Lievense L.C. 1998 Effect of Bifidobacterium Longum and Inulin on Gut Bacterial Metabolism and Carcinogen-induced Aberrant Crypt Foci in Rats. *Carcinogenesis*. 19: 281–285.

Saad N., Delattre C., Urdaci M., Schmitter J.M. and Bressollier P. 2013 An Overview of the Last Advances in Probiotic and Prebiotic Field. *LWT- Food Science and Technology-Journal* 50: 1–16.

Saavedra J.M. 1995 Microbes to Fight Microbes: a Not so Novel Approach to Controlling Disease. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 21: 125–129.

Saavedra J.M., Bauman N.A., Oung I., Perman J.A. and Yolken R.H. 1994 Feeding of Bifidobacterium Bifidum and Streptococcus Thermophilus to Infants in Hospital for Prevention of Diarrhoea and Shedding of Rotavirus. *Lancet*. 344: 1046–1049.

Sadrzadeh Yeganeh H., Elmadfa I., Djazayeri A., Jalali M., Heshmat R. and Chamary M. 2010 The Effects of Probiotic and Conventional Yoghurt on Lipid Profile in Women. *British Journal of Nutrition*. 103: 1778–1783.

Saiful Islam K.B., Fukiya S., Hagio M., Fujii N., Ooka T., Ogura Y., et al. 2011 Bile Acid Is a Host Factor That Regulates the Composition of the Cecal Microbiota in Rats. *Gastroenterology*. 141: 1773–1781.

Salminen S. 1996 Uniqueness of Probiotic Strains, IDF. *Nutrition Action Healthletter*. 5: 16–18.

Salminen S., Bouley M.C., Boutron-Ruault M.C., Cummings J., Franck A., Gibson G., Isolauri E., Moreau M.C., Roberfroid M. and Rowland I. 1998 Functional Food Science and Gastrointestinal Physiology and Function. *Journal of Nutrition*. 1: 147–171.

Salminen S., Ouwehand A., Benno Y. and Lee Y.K. 1999 Probiotics: How Should They Be Defined? *Trends in Food Science & Technology*. 10: 107–110.

Salminen S., Von Wright A., Morelli L., Marteau P., Brassart D., De Vos W.M., et al. 1998 Demonstration of Safety of Probiotics-a Review. *International Journal of Food Microbiology*. 44: 93–106.

Samuel B.S., Shaito A., Motoike T., Rey F.E., Backhed F., Manchester J.K., et al. 2008 Effects of the Gut Microbiota on Host Adiposity Are Modulated by the Short-chain Fatty-acid Binding G Protein-coupled Receptor, Gpr41. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*. 105: 16767–16772.

Sanders M.E., Tompkins T., Heimbach J. T. and Kolida S. 2004 Weight of Evidence Needed to Substantiate a Health Effect for Probiotics and Prebiotics. *Regulatory Considerations in Canada, EU and U.E. Journal of Nutrition*. 44(5): 303–310.

Sangwan V., Tomar S.K., Singh R.R.B., Singh A.K. and Ali B. 2011 Galactooligosaccharides: Novel Components of Designer Foods. *Journal of Food Science*. 76: 103–11.

Santacruz A., Collado M.C., Garcia Valdes L., Segura M.T., Martin Lagos J.A., Anjos T., et al. 2010 Gut Microbiota Composition Is Associated with Body Weight, Weight Gain and Biochemical Parameters in Pregnant Women. *British Journal of Nutrition*. 104: 83–92.

Santacruz A., Marcos A., Warnberg J., Marti A., Martin Matillas M., Campoy C., et al. 2009 Interplay Between Weight Loss and Gut Microbiota Composition in Overweight Adolescents. *International Journal of Obesity*. 17: 1906–1915.

Sanz Y., Santacruz A. and Gauffin P. 2010 Gut Microbiota in Obesity and Metabolic Disorders. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*. 69: 434–441.

Schiffrin E.J., Rochat F., Link Amster H. et al. 1995 Immunomodulation of Human Blood Cells Following the Ingestion of Lactic Acid Bacteria. *Journal of Dairy Science*. 78: 491–496.

Schwartz A., Taras D., Schafer K., Beijer S., Bos N.A., Donus C., et al. 2010 SCFA in Lean and Overweight Healthy Subjects. *International Journal of Obesity*. 18: 190–195.

Sekine K., Kawashima T. and Hashimoto Y. 1994 Comparison of the TNF- α Levels Induced by Human-derived *Bifidobacterium Longum* and Rat-derived *Bifidobacterium Animalis* in Mouse Peritoneal Cells. *Bifidobacteria Microflora*. 13: 79–89.

Sekine K., Toida T., Saito M. et al. 1985A New Morphologically Characterized Cell Wall Preparation (whole Peptidoglycan) from *Bifidobacterium Infantis* with a Higher Efficacy on the Regression of an Established Tumor in Mice. *Cancer Research*. 45: 1300–1307.

Semova I., Carten J.D., Stombaugh J., Mackey L.C., Knight R., Farber S.A., et al. 2012 Microbiota Regulate Intestinal Absorption and Metabolism of Fatty Acids in the Zebrafish. *Cell Host and Microbe*. 12: 277–288.

Servin Alain L. and Coconnier Marie-Helene 2003 Adhesion of Probiotic Strains to the Intestinal Mucosa and Interaction with Pathogens. *Best Practice and Research Clinical Gastroenterology*. 17(5): 741–754.

Shahani K.M. and Ayebo A.D. 1980 Role of Dietary Lactobacilli in Gastrointestinal Microecology. *American Journal of Clinical Nutrition*. 33: 2448–2457.

Shenderov B.A. 2011 Probiotic (symbiotic) Bacterial Languages. *Anaerobe* 17: 490–495.

Sil, D.B., Davis A., Vulevic J., Tzortzis G. and Gibson G. R. 2009 Clinical Trial: The Effects of a Trans-galactooligosaccharide Prebiotic on Faecal Microbiota and Symptoms in Irritable Bowel Syndrome. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. 29: 508–518.

Silk D.B., Davis A., Vulevic J., Tzortzis G. and Gibson G. R. 2009 Clinical Trial: The Effects of a Trans-galactooligosaccharide Prebiotic on Faecal Microbiota and Symptoms in Irritable Bowel Syndrome. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. 29: 508–518.

Smith P.M. and Garrett W.S. 2011 The Gut Microbiota and Mucosal T Cells. *Microbiology*. 2: 111.

Sokol H., Seksik P., Furet J.P., Firmesse O., Nion Larmurier I., Beaugerie L., et al. 2009 Low Counts of *Faecalibacterium Prausnitzii* in Colitis Microbiota. *Inflammatory Bowel Diseases-LWW Journals*. 15: 1183–1189.

Sokol H., Seksik P., Rigottier Gois L., Lay C, Lepage P., Podglajen I., et al. 2006 Specificities of the Fecal Microbiota in Inflammatory Bowel Disease. *Inflammatory Bowel Diseases-LWW Journals*. 12: 106–111.

Sugawara G., Nagino M., Nishio H., Ebata T., Takagi K., Asahara T., et al. 2006 Perioperative Synbiotic Treatment to Prevent Postoperative Infectious Complications in Biliary Cancer Surgery: a Randomized Controlled Trial. *Annals of Surgery - LWW Journals*. 244: 706–714.

Sugita T. and Togawa M. 1994 Efficacy of Lactobacillus Preparation Biolactis Powder in Children with Rotavirus Enteritis. *Japanese Journal of Pediatrics*. 47: 2755–2762.

Surawicz C.M., Elmer G.W., Speelman P., McFarland L.V., Chinn J. and Vanbelle G. 1989 Prevention of Antibiotic-associated Diarrhea by *Saccharomyces-boulardii*-a Prospective-study. *Gastroenterology*. 96: 981–988.

Thea Scantlebury Manning and Glenn R. Gibson. 2004 Prebiotics. *Best Practice and Research Clinical Gastroenterology*. 18(2): 287–298.

Thomas M.R., Litin S.C., Osmon D.R., Corr A.P., Weaver A.L. and Lohse C.M. 2001 Lack of Effect of Lactobacillus GG on Antibiotic-associated Diarrhea: A Randomized, Placebo-controlled Trial. *Mayo Clinic Proceedings-Journal*. 76: 883–889.

Tien M.T., Girardin S.E., Regnault B., Le Bourhis L., Dillies M.A., Coppée J.Y., et al. 2006 Anti-inflammatory Effect of Lactobacillus Casei on Shigella-infected Human Intestinal Epithelial Cells. *Journal of Immunology*. 176: 1128–1237.

Torres D.P.M., Goncalves M.D.F., Teixeira .JA., Rodrigues L.R. 2010 Galacto Oligosaccharides: Production, Properties, Applications, and Significance as Prebiotics. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*. 9: 438–454.

Turnbaugh P.J., Hamady M., Yatsunencko T., Cantarel B.L., Duncan A., Ley R.E., et al. 2009 A Core Gut Microbiome in Obese and Lean Twins. *Nature*. 457: 480–484.

Turnbaugh P.J., Ley R.E., Mahowald M.A., Magrini V., Mardis E.R. and Gordon J.I. 2006 An Obesity-associated Gut Microbiome with Increased Capacity for Energy Harvest. *Nature*. 444: 1027–1031.

Turnbaugh P.J., Ridaura V.K., Faith J.J., Rey F.E., Knight R. and Gordon J.I. 2009 The Effect of Diet on the Human Gut Microbiome: a Metagenomic Analysis in Humanized Gnotobiotic Mice. *Science Translational Medicine*. 1: 6–14.

Vandenbergh P.A. 1993 Lactic Acid Bacteria, Their Metabolic Products and Interference with Microbial Growth. *FEMS Microbiology Reviews*. 12: 221–238.

Vanderhoof J.A., Whitney D.B., Antonson D.L., Hanner T.L., Lupo J.V. and Young R.J. 1999 Lactobacillus GG in the Prevention of Antibiotic-associated Diarrhea in Children. *Journal of Pediatrics*. 135: 564–568.

Vergin F. 1954 Anti-und Probiotika. *Hippokrates*. 25: 116–119.

Viljanen M., Savilahti E., Haahtela T., Juntunen-Backman K., Korpela R., Poussa T., Tuure T. and Kuitunen M. 2005 Probiotics in the Treatment of Atopic Eczema/dermatitis Syndrome in Infants: A Double-blind Placebo-controlled Trial. *Allergy* 60: 494–500.

Voragen A.G.J. 1998 Technological Aspects of Functional Foodrelated Carbohydrates. Trends in Food Science and Technology. 9: 328–335.

Vulevic J., Drakoularakou A., Yaqoob P., Tzortzis G. and Gibson, G.R. 2008 Modulation of the Fecal Microflora Profile and Immune Function by a Novel Trans-galactooligosaccharide Mixture (B-GOS) in Healthy Elderly Volunteers. American Journal of Clinical Nutrition. 88: 1438–1446.

WÄCHTERSCHÄUSER, A. & STEIN, J. 2000 Rationale for the Luminal Provision of Butyrate in Intestinal Diseases. European Journal of Nutrition. 39: 164–171.

Wang J., Sun B., Cao Y., Tian Y. 2009 Enzymatic Preparation of Wheat Bran Xylooligosaccharides and Their Stability During Pasteurization and Autoclave Sterilization at Low pH. Carbohydrate Polymers. 77: 816–821.

Wang K.Y., Li S.N., Liu C.S., Perng D.S., Su Y.C., Wu D.C., et al. 2005 Effects of Ingesting Lactobacillus- and Bifidobacterium-containing Yogurt in Subjects with Colonized Helicobacter Pylori. American Journal of Clinical Nutrition. 81: 939–940.

Weisburger J.H. and Wynder E.L. 1987 Etiology of Colorectal Cancer with Emphasis on Mechanism of Action and Prevention. Important Advances in Oncology. 197–220.

Weston S., Halbert A. and Prescott S.L. 2005 Effects of Probiotics on Atopic Dermatitis: A Randomised Controlled Trial. Archives of Disease in Childhood - BMJ Journals. 90(9): 892–897.

Woodard G.A., Encarnacion B., Downey J.R., Peraza J., Chong K., Hernandez Boussard T., et al. 2009 Probiotics Improve Outcomes after Roux-en-Y Gastric Bypass Surgery: a Prospective Randomized Trial. Journal of Gastrointestinal Surgery. 13: 1198–1204.

Wu G.D., Chen J., Hoffmann C., Bittinger K., Chen Y., Keilbaugh S.A., et al 2011 Linking Long-term Dietary Patterns with Gut Microbial Enterotypes. Science. 334: 105–108.

Xiaofei Xu, Pingping Xu, Chungwah Ma., Jian Tang and Xuewu Zhang. 2013 Gut Microbiota, Host Health, and Polysaccharides. Biotechnology Advances. 31: 318–337.

Xiong Y., Miyamoto N., Shibata K., Valasek M.A., Motoike T., Kedzierski R.M., et al. 2004 Short-chain Fatty Acids Stimulate Leptin Production in Adipocytes through the G Protein-coupled Receptor GPR41. Proceedings of the National Academy of Sciences USA. 101: 1045–1050.

Yolanda Sanza, Reza Rastmanesh and Carlo Agostonic. 2013 Understanding the Role of Gut Microbes and Probiotics in Obesity: How Far Are We? Pharmacological Research 69: 144–155.

Zhang H., DiBaise J.K., Zuccolo A., Kudrna D., Braidotti D.Y., Parameswaran P., et al. 2009 Human Gut Microbiota in Obesity and after Gastric Bypass. Proceedings of the National Academy of Sciences USA. 106: 2365–2370.

Zhang L., Li N., Caicedo R. and Neu J. 2005 Alive and Dead Lactobacillus Rhamnosus GG Decrease Tumor Necrosis Factor- α -induced Interleukin-8 Production in Caco-2 Cells. Journal of Nutrition. 35: 1752–1756.

Zhang X.B. and Ohta Y. 1993 Microorganisms in the Gastrointestinal Tract of the Rat Prevent Absorption of the Mutagen-carcinogen 3-amino-1,4-dimethyl-5H-pyrido[4,3-b]indole. Canadian Journal of Microbiology. 39: 841–845.

Zupancic M.L., Cantarel B.L., Liu Z., Drabek E.F., Ryan K.A., Cirimotich S., et al. 2012 Analysis of

the Gut Microbiota in the Old Order Amish and Its Relation to the Metabolic Syndrome. PLoS One. 7: e43052.