

ARTÍCULOS DE ACTUALIZACIÓN

ALIMENTOS PROBIÓTICOS EN CHILE: ¿QUÉ CEPAS Y QUÉ PROPIEDADES SALUDABLES?

PROBIOTICS IN CHILE: WHICH ARE THE STRAINS AND WHAT ARE THEIR EFFECTS ON HUMAN HEALTH?

Paola Cáceres R. (1), Martín Gotteland R. (2)

(1) Carrera de Nutrición y Dietética, Facultad de Medicina,
Universidad Católica del Norte, Coquimbo, Chile.

(2) Laboratorio de Microbiología y Probióticos,
Instituto de Nutrición y Tecnología de los alimentos (INTA), Universidad de Chile, Santiago.

ABSTRACT

The market for probiotic foodstuffs is one of the most dynamic in the functional foods area. Eleven probiotic strains are currently available in the Chilean local market, mainly in dairy products and infant formulas. These strains are Lactobacillus casei CRL431, L. acidophilus NCFM, L. johnsonii NCC533 (La1), L. acidophilus La5, L. rhamnosus HN001 (DR20), L. rhamnosus GG, L. paracasei ST11, Bifidobacterium animalis spp. lactis 430, B. animalis spp. lactis DN173 010, B. longum BB536 and B. animalis spp. lactis Bb12, the later being used in several products under different brands. Taking into account that their health benefits are strain-specific, this article briefly presents the scientific evidence describing the different metabolic activities and their effects on human health, that support their use in human nutrition as probiotics.

Keys words: Probiotic, functional foods, Lactobacillus, Bifidobacterium, bioactive compounds.

Este trabajo fue recibido el 3 de Julio de 2009 y aceptado para ser publicado el 15 de Noviembre de 2009.

INTRODUCCIÓN

Los probióticos son microorganismos inoocuos que se incorporan a los alimentos y que, una vez ingeridos, sobreviven en el tubo digestivo del consumidor donde regulan la microbiota intestinal y ejercen efectos beneficiosos para su salud (1). Se diferencian de los prebióticos que son “componentes alimenticios no-vivos (principalmente fibras dietarias), cuyo consumo confiere un beneficio para la salud del huésped en asociación con la modulación de la microbiota”. Los probióticos son principalmente bacterias lácticas pertenecientes a los géneros *Lactobacillus* o *Bifidobacterium* que, en su mayoría, han sido aisladas a partir de deposiciones de individuos sanos. A estas bacterias se les realiza un proceso de selección (screening), evaluando su capacidad de resistir al pH ácido del estómago y a las enzimas digestivas y sales biliares del intestino, y de adherir al mucus

o a las células epiteliales intestinales, todas propiedades que favorecen su sobrevivencia y permanencia en el tubo digestivo (2). El proceso de selección también evalúa en estas cepas la existencia de actividades funcionales tales como actividades antioxidante, anti-inflamatoria, inmunostimulante, antitumoral, analgésica, antibacteriana, entre otros, que permiten a la cepa seleccionada modular funciones fisiológicas en el huésped y ejercer sus efectos saludables. Cabe destacar que dichas propiedades son cepa-específicas, es decir, que una cepa determinada ejerce sólo algunas de todas las propiedades descritas para los probióticos. Por ejemplo las propiedades funcionales de *L. rhamnosus GG*, *L. rhamnosus DR20* y *L. rhamnosus LCR35* son distintas a pesar de que estas tres cepas pertenezcan al mismo género (*Lactobacillus*) y a la misma especie (*rhamnosus*).

Los probióticos pueden ser considerados como “in-

gredientes funcionales” que se utilizan para ”funcionalizar” alimentos, es decir agregar una propiedad funcional definida que le otorga un valor agregado al producto. Los productos alimenticios que contienen probióticos entran, por lo tanto, en la categoría de “Alimentos funcionales”, pues entregan beneficios para la salud del consumidor, mas allá de los beneficios nutricionales del alimento que los contiene (3).

El mercado de los probióticos en el mundo está en plena expansión y presenta una de las mayores tasas de crecimiento dentro del mercado global de los “alimentos

funcionales” (4). El número de nuevos productos con probióticos aumenta cada año y, si bien el principal sector asociado al uso de probióticos sigue siendo el de los productos lácteos, los progresos de la microbiología y de la tecnología de alimentos (y en particular de los procesos de microencapsulación), están permitiendo la incorporación de estos microorganismos a productos tan variados como jugos, helados, cereales, y también mayonesa, chocolate y galletas (5).

Debido a que las propiedades probióticas son cepa-específicas, es importante tener bien rotulados estos

TABLA 1

Alimentos con probióticos comercializados en Chile.

Nombre del producto	Empresa	Tipo de alimento	Genero/Especies/cepa del probiótico incorporado	Empresa proveedora del probiótico
Super Calo	Calo	Bebida láctea	<i>L.casei</i> CRL431	Christian Hansen
Vilib	Colun	Bebida láctea	<i>L. acidophilus</i> NCFM	Danisco
Activia	Danone	Yogurt y bebida láctea	<i>B. animalis spp. lactis</i> DN173 010	Danone
Bio	Loncoleche	Leche y yogurt	<i>B. animalis spp. lactis</i> Bb12	Christian Hansen
BioOk	Loncoleche	Bebida láctea	<i>L.casei</i> CRL431	Christian Hansen
Chamyto	Nestle	Bebida láctea	<i>L. johnsonii</i> La1	Nestlé
Nan Pro 1 / Nan HA	Nestle	Fórmula láctea	<i>B. animalis spp. lactis</i> Bb12	Nestlé
Nan Pro 2 y 3; Nan 2 y 3	Nestlé	Fórmula láctea	<i>L. rhamnosus</i> GG y <i>B. longum</i> BB536	Nestlé
Nestum, Nestum Plus,	Nestlé	Cereal Infantil	<i>B. animalis spp. lactis</i> Bb12	Nestlé
Nestum Cerelac (1, 2, 3) Nido 1+, 3+ y 5+	Nestlé	Leche en polvo	<i>L. paracasei</i> ST11	Nestlé
Yoplait Bioplus	Quillayes	Yogurt	<i>L. acidophilus</i> La5 + <i>B. animalis spp. lactis</i> Bb12	Christian Hansen
Línea Next	Soprole	Yogurt, leche y bebida láctea	<i>B. animalis spp. lactis</i> Bb12	Christian Hansen
Uno al Día	Soprole	Bebida láctea	<i>L. rhamnosus</i> HN 001 (DR20)	Danisco
Kaiku	Surlat	Yogurt	<i>L. rhamnosus</i> GG + <i>B. animalis spp. lactis</i> 420	Valio/Danisco

productos con el nombre de la(s) cepa(s) presente(s) (no solo el nombre de género y especies) de tal manera que tanto los profesionales de la salud como los consumidores puedan diferenciar entre los distintos productos disponibles en función de la cepa que contienen.

En Chile, el primer producto alimenticio con probióticos fue el “Uno al día”, el cual fue lanzado al comercio el año 1998 por la empresa Soprole. Desde entonces, otros productos han salido en el mercado local de tal manera que en la actualidad, todas las principales empresas de productos lácteos del país tienen productos probióticos. La tabla 1 muestra los productos probióticos actualmente presentes en el mercado nacional, con el nombre de la empresa que los comercializa y el de aquella que produce la cepa presente en el producto, además del mensaje que apoya su comercialización.

Cabe destacar que además de estos alimentos, existen varios productos en venta en farmacias que contienen bacterias lácticas deshidratadas (generalmente por liofilización). Aunque algunas de ellas son probióticos

reconocidos, no son comercializados como tal sino como agentes restauradores de la microbiota (tabla 2).

El objetivo de este artículo es determinar las cepas probióticas actualmente adicionadas a los productos del comercio local, indicando las evidencias científicas que apoyan los efectos sobre la salud de cada una de ellas. Cabe destacar que sólo se hará alusión a las cepas presentes en los productos alimenticios actualmente comercializados en Chile.

Evidencias científicas que apoyan los efectos sobre la salud de las cepas probióticas comercializadas en Chile en alimentos

***Lactobacillus casei* CRL 431.** Esta cepa destaca por ser la única cepa probiótica de origen latinoamericano comercializada a nivel internacional. En efecto, ha sido aislada y caracterizada por el Centro de Referencia para Lactobacilos (CERELA), en Tucumán, Argentina. Esta cepa es utilizada en la LecheBio de Sancor en dicho país y actualmente se comercializa y distribuye por la

TABLA 2

Productos farmacéuticos con probióticos bacterianos actualmente comercializados en Chile.

Nombre del Producto	Empresa	Presentación	Género/Especies del Probiótico Incorporado	Indicación
Lactil	Laboratorio Chile	Sobres	<i>L. casei</i> spp. <i>rhamnosus</i> LCR 35	Trastornos intestinales que requieran de la inducción, mantenimiento o recuperación del bioequilibrio de la flora normal del intestino.
Lacteol Forte	MASTER	Sobres / capsulas	<i>L. acidophilus</i> LB termizado	Antidiarreico- reconstituyente de la flora
Bion 3	MERCK	Comprimido recubierto	<i>L. acidophilus</i> <i>B. bifidum</i> <i>B. longum</i>	Polivitaminico con minerales y probióticos
Bion –transit	MERCK	Capsulas	<i>L. plantarum</i> Lp299v	Alivio síntomas síndrome colon irritable
Biolactus	RIDER	Capsulas y sachets	<i>L. casei</i> spp. <i>rhamnosus</i> LCR 35	Restaurador y regulador de la flora intestinal
BioGaia	Recalcine	Gotas	<i>L. reuteri</i> ATCC 55730	Antidiarreico- reconstituyente de la flora
Gastrofloral	SILESIA	Capsulas	<i>E. nterococcus faecium</i> Cepa Cernelle 68	Antidiarreico- reconstituyente de la flora

firma internacional Christian Hansen. La mayoría de los estudios realizados con CRL 431 han sido en modelos animales, mostrando que esta cepa es capaz de estimular la inmunidad tanto local como sistémica y de inhibir el crecimiento de distintos enteropatógenos (6, 7).

Por otra parte, gracias a su actividad β -galactosidasa que permanece funcional en el tubo digestivo del ser humano, mejora la tolerancia a la lactosa en los individuos hipolactásicos (8). También se ha mostrado que el consumo de un producto comercial con *L. casei* CRL 431 y una cepa de *L. acidophilus* disminuye el sobrecrecimiento bacteriano a nivel intestinal en humanos (9). Esta propiedad la vuelve interesante para los individuos con síndrome de intestino irritable o en aquellos que consumen inhibidores de bomba de protones, situaciones que predisponen al sobrecrecimiento bacteriano.

En niños con gastroenteritis, el consumo del mismo producto permitió reducir significativamente el número de deposiciones, la duración de la diarrea y los episodios de vómitos, comparado con el placebo (10). Finalmente, se ha observado que la administración de *L. casei* CRL 431 aumenta la respuesta inmune a la vacuna oral antipolio en adultos sanos, sugiriendo un efecto adyuvante en la estimulación de la respuesta inmune intestinal (11).

***Lactobacillus acidophilus* La5.** Pocos estudios han sido realizados con La5 y la mayoría de ellos han asociado esta cepa con otras por lo cual es difícil evaluar su efecto per se. En asociación con *L. bulgaricus*, *B. lactis* Bb-12 y *S. thermophilus* y en presencia de oligofructosa, La5 modula la microbiota intestinal y disminuye la translocación bacteriana en pacientes colectomizados, sugiriendo que estas cepas contribuyen a estabilizar la función intestinal de barrera (12). En un ensayo clínico controlado por placebo y realizado en pacientes con colitis colagenosa, la administración de La5 y Bb12 por 12 semanas disminuyó significativamente la frecuencia de las deposiciones y el número de días con deposiciones líquidas por semana (13). El consumo de un yogurt con LA5 y Bb12 por sujetos colonizados por *H. pylori* disminuyó la actividad ureasa, indicando que este producto reducía la densidad del patógeno en el estómago; el consumo de este yogurt también aumentó la eficiencia del tratamiento antibiótico en sujetos colonizados por el patógeno (14, 15). Sin embargo, es probable que este efecto se deba principalmente a Bb12 puesto que sólo esta cepa pudo inhibir *H. pylori* en ensayos *in vitro*.

***Bifidobacterium lactis* 420.** En asociación con *L. acidophilus* 74-2, el consumo de un yogurt con *B. lactis* 420 por tres semanas (300g/d) en voluntarios sanos aumentó la actividad fagocítica de los neutrófilos, modulando por lo tanto la respuesta inmune celular inespecífica; disminuyó además, la trigliceridemia en un 11.6%

en estos sujetos (16). Por otra parte, el consumo por 8 semanas de *B. lactis* 420 junto con *L. paracasei* LPC-37 y *L. acidophilus* 74-2 aumentó la actividad fagocítica de los monocitos y granulocitos y el recuento de linfocitos CD57⁺ de sujetos sanos, mientras que en pacientes con dermatitis atópica, estos probióticos disminuyeron el recuento de linfocitos CD4⁺CD54⁺ y el índice de sintomatología de alergia (SCORAD) (17). Estudios *in vitro* han mostrado que esta cepa disminuye la expresión de la isoforma inducible de la ciclo-oxigenasa (cox2) mientras aumenta la expresión de su isoforma constitutiva, cox-1 en células intestinales humanas Caco-2 (18); este hallazgo es de particular interés pues estas enzimas ejercen un papel importante en la salud de la mucosa gastrointestinal, siendo la sobre-expresión de cox-2 asociada con patologías inflamatorias y tumorales.

***Bifidobacterium animalis* spp. *lactis* DN-173 010.**

Su presencia ha sido detectada en las deposiciones de voluntarios que consumían yogurt con esta cepa tanto por cultivo como por métodos moleculares (19). Varios estudios clínicos han sido realizados para evaluar el efecto de su consumo sobre el tránsito intestinal y el confort digestivo en humanos. Un ensayo clínico randomizado controlado y en doble ciego realizado en 36 mujeres sanas mostró que el consumo de 125g/d por 10 días de un yogurt con DN-173 010 redujo el tiempo de tránsito colónico, sin afectar la masa bacteriana fecal ni los ácidos biliares secundarios (20). El efecto sobre el tiempo de tránsito intestinal fue confirmado en otros ensayos clínicos (21, 22). En otro estudio realizado en 274 adultos que padecían de síndrome de intestino irritable con constipación, el consumo por seis semanas de un producto con DN-173010 mejoró significativamente la distensión abdominal y el índice de "Calidad de vida relacionada con la salud" comparado con el grupo control (23). Además, se observó un aumento de la frecuencia de deposiciones en el subgrupo de sujetos más constipados (<3 deposiciones/semana). Por otra parte varios estudios indican que esta cepa previene el desarrollo de lesiones preneoplásicas en modelos animales de tumor colónico y disminuye actividades enzimáticas procarcinogénicas (β -glucuronidasa) de la microbiota colónica (24). DN-173 010, además, disminuye la proliferación de la línea celular tumoral intestinal humana HT-29 y aumenta su diferenciación, dos parámetros celulares fuertemente asociados al proceso de tumorización (25). Estos estudios sugieren que el consumo de *B. lactis* DN-173 010 podría ser un factor protector frente al desarrollo de cáncer colo-rectal en el ser humano. Por otra parte el consumo de *B. lactis* DN-173 010 por dos semanas en voluntarios sanos disminuyó significativamente los niveles en saliva de *S. mutans*, un patógeno implicado

en el desarrollo de las caries dentales (26).

Lactobacillus rhamnosus HN001. Contrariamente a la mayoría de los probióticos, *L. rhamnosus* HN001 (también llamado DR20) es una cepa que fue aislada en Nueva Zelanda a partir de queso Cheddar. Estudios *in vitro* y en modelos animales han mostrado su capacidad de interferir con microorganismos patógenos tales como *salmonella* o *E. coli* enterotoxigénico (27) y su presencia a nivel fecal ha sido confirmada en voluntarios sanos luego de ser consumido en un producto lácteo (28). Sin embargo, la mayoría de la información disponible sobre los efectos de esta cepa en humanos se refiere a su capacidad de reforzar las defensas del individuo, más particularmente en sujetos con inmunosupresión leve. En efecto, varios ensayos clínicos realizados en adultos mayores han mostrado en forma reiterada que el consumo de productos con DR20 estimula la actividad citotóxica de las células NK (Natural-Killer), las cuales están involucradas en la defensa del organismo frente a tumores e infecciones virales, y la actividad fagocítica de los monocitos y neutrófilos provenientes de la sangre periférica (29-32); dicho efecto es aún mayor en los sujetos de más de 70 años, es decir, en aquellos con mayor grado de inmunosupresión.

Recientemente se realizó un ensayo clínico en 382 pre-escolares de Santiago para evaluar el efecto protector del consumo de HN001 frente a episodios de infección respiratoria aguda durante los meses de invierno en el año 2006. Si bien no se observaron cambios en la incidencia, duración e intensidad de los episodios de infección respiratoria, se observó en un subgrupo de niños, una mayor concentración de inmunoglobulinas-A secretoras en las deposiciones, indicando la capacidad de esta cepa de estimular el sistema inmune local (33). Finalmente la administración de HN001 a madres con antecedentes de atopía durante el periodo de gestación y luego a los lactantes durante 6 meses resultó en una menor prevalencia de eczema comparado con aquellos que recibieron el placebo (34).

Lactobacillus johnsonii NCC 533. También denominado La1, es una de las cepas probióticas más estudiadas. Se adhiere a células intestinales principalmente gracias a su ácido lipoteicoico (27) y permanece vivo en el tubo digestivo del consumidor, donde puede modular la microbiota intestinal, como lo ha mostrado un estudio realizado en voluntarios chilenos (35).

El genoma de La1 ha sido recientemente descrito indicando que este microorganismo posee varias características que lo describen más adaptado al intestino delgado que al colon (36). Resulta interesante su capacidad de sintetizar fructooligosacáridos de alto peso molecular tipo inulina (37), fenómeno que podría explicar su ca-

pacidad (similar a la de los prebióticos) de estimular el crecimiento de bifidobacterias en el colon, como ya ha sido mostrado en humanos (35, 38).

La1 inhibe tanto el crecimiento como la adhesión a células intestinales de un gran número de enteropatógenos incluyendo al parásito *Giardia lamblia* y a la bacteria *Helicobacter pylori*, un patógeno que coloniza específicamente el estómago del ser humano (27). Este último efecto es probablemente mediado por la producción de ácido láctico, H₂O₂, bacteriocinas y/o por la expresión extracelular de la proteína de estrés térmico GroEL capaz de agregar *H. pylori* (39, 40). Ensayos clínicos realizados en escolares colonizados en Santiago muestran que La1 interfiere con *H. pylori*, reduciendo la densidad gástrica del patógeno (41). Dicho efecto requiere del consumo regular del probiótico, pues los niños tienden a recolonizarse rápidamente después de haber terminado de consumir el probiótico (42). En adultos, el consumo de La1 disminuye la inflamación gástrica causada por el patógeno (43).

Por otra parte el efecto de La1 sobre la inmunidad también ha sido estudiado; la administración de este probiótico por tres semanas aumenta la actividad fagocítica de leucocitos circulantes, efecto que permanece durante las 6 semanas posteriores al cese de su ingesta (44). La1 también aumenta en forma moderada los niveles circulantes de IgA (45). Dichos efectos antibacterianos e inmunoestimulantes podrían explicar la menor tasa de infección y el mejor estado nutricional observados en ancianos de más de 70 años hospitalizados y que recibieron nutrición enteral con La1 por 12 semanas (5,7% vs 17,3% en el grupo control) (46). Dos ensayos clínicos realizados en pacientes con enfermedad de Crohn no pudieron demostrar un efecto protector del consumo de La1 (2x10⁹-10¹⁰ UFC/día) frente a la recurrencia endoscópica de la enfermedad (47, 48).

Lactobacillus acidophilus NCFM. De origen humano, aislada en los años 70 en la Universidad de Carolina del Norte (E.U.), es una de las primeras cepas probióticas caracterizadas. Sus propiedades y efectos sobre la salud han sido descritos en más de 75 publicaciones y su genoma ha sido recientemente secuenciado (49, 50). Su permanencia en el tubo digestivo podría ser favorecida por su capacidad de adherencia a las células epiteliales intestinales (51). Produce peróxido de hidrógeno (H₂O₂) y bacteriocinas que inhiben el crecimiento de patógenos tales como *S. typhimurium*, *S. aureus*, *E. coli*, *L. monocytogenes* y *C. albicans* (27, 52). Dichas actividades antimicrobianas permitirían a NCFM modular la composición de la microbiota y disminuir el riesgo de infección gastrointestinal y de diarrea. Goldin et al en los años 80 mostraron que el

consumo de NCFM disminuye aquellas poblaciones bacterianas del colon involucradas en la expresión de actividades enzimáticas procarcinogénicas azoreductasa, nitroreductasa y β -glucuronidasa (53). NCFM ejerce además un efecto protector en modelos animales de cáncer colónico (54). *L. acidophilus* NCFM posee una actividad β -galactosidasa que permanece activa en el intestino; esta actividad facilita la digestión de la lactosa y disminuye la sintomatología digestiva en los sujetos hipolactásicos que consumen productos lácteos con este probiótico (55). La administración de NCFM estimula la producción de IgA secretoras en ratones (56). Más novedoso es la observación reciente que NCFM tiene actividad analgésica, la cual se traduce en una reducción de la hipersensibilidad visceral abdominal. En efecto, Rousseau et al. (57) han mostrado por primera vez, que NCFM aumenta en forma dosis-dependiente y hasta en un 40% el umbral de dolor en un modelo animal de hipersensibilidad visceral, lo que equivale al efecto obtenido con 1 mg/kg de morfina administrado por vía subcutánea. Dicho efecto analgésico se debería a que este probiótico estimula en más de 50 veces la expresión de receptores de tipo opioide y canabinoide implicados en la regulación del sistema nociceptivo (del dolor) a nivel intestinal. Hasta el momento, *L. acidophilus* NCFM es el único probiótico para el cual ésta propiedad ha sido descrita. Podría explicar el efecto aliviador de ciertas cepas probióticas en individuos con hipersensibilidad visceral tales como aquellos con síndrome de intestino irritable, pero también en lactantes con cólicos y en niños con dolor abdominal recurrente.

***Bifidobacterium animalis* spp. *lactis* Bb12.** Es una de las cepas más ampliamente utilizada en el mundo. Además de su uso en productos lácteos, ha sido incorporada también en leche en polvo y en fórmulas infantiles; en algunos productos Bb12 viene junto con otras cepas probióticas del género *Lactobacillus* como LA5 o LGG. Existe un gran número de estudios que avalan las propiedades de Bb12, muchos de ellos en recién nacidos y en prematuros, lo cual apoya la inocuidad de esta cepa (58). En prematuros con antibioterapia, la administración de este probiótico resultó en una mayor ganancia de peso comparado con los niños del grupo control, además de una menor concentración de calprotectina fecal (un marcador de inflamación), una mayor concentración fecal de IgAs y de ácidos grasos volátiles y un pH fecal más ácido (59). Este probiótico contribuye además, a regular la microbiota intestinal en estos niños (60). Estas observaciones podrían explicar los resultados de ensayos clínicos que muestran que la administración de Bb12 previene la enterocolitis necrotizante en prematuros de muy bajo peso (61). Por otra

parte, las propiedades inmunoestimulantes de Bb12 tanto local como sistémicas han sido confirmadas en varios estudios (62). Dichas propiedades podrían explicar su efecto positivo en niños con alergia; la suplementación de fórmulas hidrolizadas con *B. lactis* Bb12 resulta en una recuperación más temprana que en aquellos que recibían la fórmula control sin probióticos (2 meses vs. 6 meses) (63). Varios estudios con Bb12 sugieren también un efecto preventivo moderado frente al desarrollo de diarrea aguda en niños incluyendo la causada por rotavirus (64-67). Por otra parte, el consumo de cereales fermentados con Bb12 por adultos mayores residentes de hogares normalizó su función digestiva, comparado con un grupo placebo (68)

***Lactobacillus rhamnosus* GG.** Es, de lejos, el probiótico mejor estudiado, con más de 100 ensayos clínicos publicados que han estudiado sus efectos sobre la salud. Numerosos estudios han evaluado los efectos de LGG sobre la diarrea. Un metanálisis realizado a partir de 8 ensayos randomizados (988 niños) que analizó el efecto de LGG en el tratamiento de la diarrea aguda, mostró que LGG no afectaba el volumen de deposición emitida pero disminuía significativamente la duración de los episodios de diarrea (-1.1 día), particularmente en aquellos producidos por rotavirus (-2.1 días), además de disminuir el riesgo de diarrea >7 días (RR=0.25) y la duración de hospitalización (-0.58 día) (69). Otros dos metanálisis concluyeron que LGG también podía ejercer un efecto preventivo de la diarrea (diarrea asociada a antibióticos y diarrea del viajero) (70, 71). Dicho efecto podría deberse a las propiedades antibacterianas (27) o inmunoestimulantes de LGG. Cabe destacar, sin embargo, que LGG no ejerce un efecto inhibitorio frente a *H. pylori*; no obstante, suministrado simultáneamente con el tratamiento antibiótico, tiende a disminuir los efectos adversos asociados a su administración (40)

LGG ha sido probado en el manejo nutricional de pacientes con enfermedades inflamatorias crónicas del tubo digestivo o con alergia. La administración diaria de LGG junto con mesalazina a pacientes con colitis ulcerosa, no redujo el riesgo de recaída pero aumentó la duración del período de remisión comparado con la administración de mesalazina sola (72). En pacientes con enfermedad de Crohn, un metanálisis realizado a partir de 7 ensayos clínicos concluyó que LGG no afecta ni el riesgo de recaída ni la duración de la remisión en estos pacientes (73).

Por otra parte, la administración perinatal de LGG en lactantes con antecedentes familiares de atopia redujo la incidencia de eczema atópico durante sus 4 primeros años de vida comparado con aquellos que no recibieron el probiótico (RR=0.57, [0.33-0.97]) (74). El consumo

de LGG por niños alérgicos reduce la intensidad de la sintomatología y también modula el sistema inmune, aumentando la concentración de IgAs a nivel intestinal y disminuyendo los niveles fecales de marcadores de la inflamación como TNF- α y α 1-antitripsina (75). El efecto de LGG en estas patologías podría deberse al hecho que modula el perfil Th1/Th2 de las poblaciones de linfocitos y de las citoquinas liberadas por estas, (76) y/o porque estabiliza la función gastrointestinal de barrera limitando el paso de antígenos y otras macromoléculas desde el lumen hacia la mucosa (77). El efecto del consumo de un yogurt con LGG también ha sido evaluado en 59 mujeres con constipación, mostrando un efecto aliviador de los síntomas digestivos adversos asociados al incremento de la ingesta de fibra (78). Cabe destacar que LGG, sin embargo, no fermenta la lactosa por lo cual no mejora la tolerancia a la lactosa en sujetos hipolactásicos.

El consumo de LGG en pacientes con fibrosis quística afecta tanto la severidad de la inflamación intestinal como el dolor abdominal; este probiótico además, disminuye la incidencia y duración de la infección por *Pseudomonas*, y mejora la función pulmonar y la ganancia de peso en estos sujetos. (79). En relación con este punto, el efecto protector de LGG frente a episodios de infección respiratoria aguda ha sido evaluado en 571 niños de 18 jardines infantiles en Finlandia. Comparado con el grupo placebo, los niños que recibían el probiótico tuvieron menos días de ausencia al jardín por la enfermedad (4.9 vs 5.8 días, $p=0.03$), una disminución del 17% de los niños que padecieron de otitis como complicación de la infección respiratoria y del número de días con tratamiento antibiótico (80). Este efecto podría deberse a que LGG puede interferir con la presencia de potenciales patógenos (*S. aureus*, *S. pneumoniae* y estreptococos beta-hemolíticos) en el tracto respiratorio superior (81).

Finalmente, también se ha estudiado el efecto a largo plazo del consumo de LGG sobre el riesgo de caries dentales, mediante un ensayo randomizado, controlado realizado durante 7 meses en 18 jardines infantiles en Finlandia (82). La salud oral y la concentración de *S. mutans* fueron evaluadas en los niños al inicio y al final de este período. El riesgo de caries dentales fue 44% menor en el grupo que recibía el probiótico (OR=0.56, $p=0.01$) así como también fueron menores los recuentos del patógeno en estos niños, indicando que LGG puede tener beneficios sobre la salud bucal.

***Lactobacillus paracasei* NCC2461 (ST11)**. La mayoría de los estudios publicados con ST11 se han sido realizado en modelos animales. Muestran que esta cepa estimula poblaciones de linfocitos CD4+ productoras de TGF β y de IL-10, citoquinas involucradas en los

fenómenos de tolerancia oral a antígenos (83). En un modelo animal de hipersensibilidad visceral inducida por antibiótico en ratón, ST 11 también atenúa la sensación de dolor (84); sin embargo, la modulación de los receptores opioides o endocannabinoides no fue evaluada con esta cepa. Por otra parte, administrado simultáneamente con ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga y prebióticos, ST11 revierte el efecto negativo del estrés neonatal sobre el crecimiento y la función intestinal de barrera (85).

***Bifidobacterium longum* BB536**. Un ensayo clínico randomizado, controlado y en doble ciego evaluó el efecto del consumo de un yogurt con *B. longum* BB536 (2x100g /día) (o de su respectivo control) en 40 sujetos con alergia al polen de cedro por 14 semanas. El producto disminuyó significativamente los síntomas oculares y redujo (pero no significativamente) los síntomas nasales y faríngeos $p = 0.044$). A las 4 semanas de tratamiento se observó un aumento de los niveles circulantes de IFN γ y una disminución de los niveles de IgE específicos (86). Estos resultados se confirmaron por otros ensayos clínicos; podrían deberse a la modulación del balance de los linfocitos Th, probablemente mediante la activación del receptor de la inmunidad innata TLR9 (Toll Like Receptor-9) por secuencias de dinucleótidos CpG del DNA bacteriano de BB536 (87). Por otra parte un estudio en 6 voluntarios sanos mostró que el consumo de un yogurt con BB536 (250 ml/d) por 2 semanas aumentaba la proporción de bifidobacterias y de lactobacilos en la microbiota fecal así como los niveles de ácidos grasos volátiles, mientras que los niveles de clostridia y de sustancias potencialmente tóxicas como el amonio, el indol y el p-cresol disminuían, contribuyendo a la generación de un ambiente colónico más sano (88).

En suma, en la actualidad existen en Chile distintos productos probióticos comercialmente disponibles, que se diferencian entre sí por la(s) cepa(s) que contienen. Las actividades de los probióticos son cepa-específicas lo que explica la variabilidad de sus efectos sobre la salud del ser humano. Dichos efectos deben ser apoyados por evidencias científicas que incluyan especialmente ensayos clínicos, pero que aporten también información sobre sus mecanismos de acción. Como lo resume la tabla 3, el consumo de probióticos puede ser de utilidad para reducir el riesgo de diarrea, disminuir la severidad de alergia, aliviar la sintomatología digestiva en sujetos con síndrome de intestino irritable, mejorar la tolerancia a la lactosa en sujetos hipolactásicos, y estimular la inmunidad en sujetos con inmunodeficiencia moderada, por lo cual su consumo regular representa un beneficio para la salud del consumidor.

TABLA 3

Principales beneficios sobre la salud de las cepas probióticas disponibles en Chile.

Beneficios para la salud	<i>L. rhamnosus</i> GG	<i>L. johnsonii</i> NCC533 (La1)	<i>L. acidophilus</i> NCFM	<i>L. acidophilus</i> La5	<i>L. casei</i> CRL431	<i>L. rhamnosus</i> HN001 (DR20)	<i>L. paracasei</i> NCC2461 (ST11)	<i>B. lactis</i> Bb12	<i>B. lactis</i> DNI73010	<i>B. lactis</i> 420	<i>B. longum</i> BB536
Digestión de la lactosa	No	-	Si	-	Si	-	-	-	-	-	-
Inmuno-estimulante	Si	Si	Si	-	Si	Si	Si (modelo animal)	Si	-	Si	Si
Antibacteriano	Si	Si	Si	-	Si	Si	-	Si	-	-	-
Antidiarreico	Si	-	Si	Si (colitis colagenosa)	Si	-	Si	Si	-	-	-
Constipación/ tránsito intestinal	-	-	-	-	-	-	-	Si	Si	-	-
Anti-inflamatorio	Si	Si	-	-	-	-	-	-	-	Si	-
Función intestinal de barrera	Si	-	-	Si	-	-	Si (modelo animal)	-	-	-	-
Anti-alérgico	Si	-	-	-	-	Si	Si (modelo animal)	Si	-	Si	Si
Anti-carcinogénico	Si	-	Si	-	-	-	-	-	Si	-	Si
Anti- <i>H. pylori</i>	No	Si	-	Si (con Bb12)	-	-	-	Si (con La5)	-	-	-
Analgésicos	-	-	Si	-	-	-	Si (modelo animal)	-	-	-	-

RESUMEN

El mercado de los productos probióticos es uno de los más dinámicos del rubro de los alimentos funcionales. En Chile actualmente, 11 cepas probióticas están siendo comercializadas en alimentos, principalmente en productos lácteos y fórmulas y alimentos infantiles. Se trata de *Lactobacillus casei* CRL431, *L. acidophilus* NCFM, *L. johnsonii* NCC533 (La1), *L. acidophilus* La5, *L. rhamnosus* HN001 (DR20), *L. rhamnosus* GG, *L. paracasei* ST11, *Bifidobacterium animalis* spp. *lactis* 430, *B. animalis* spp. *lactis* DN173 010, *B. longum* BB536 y de *B. animalis* spp. *lactis* Bb12, la cual, a diferencia de las otras, está presente en varios productos de distintas marcas. Tomando en cuenta que los beneficios de los probióticos son cepa-específicos, este artículo presenta en forma resumida las evidencias científicas que describen las distintas actividades de estas cepas y sus efectos sobre la salud y que apoyan, por lo tanto, su uso como probióticos.

Palabras clave: Probióticos, alimentos funcionales, *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, compuestos bioactivos.

Dirigir la correspondencia a:

Profesor
Martin Gotteland
Laboratorio de Microbiología y Prebióticos
INTA, Universidad de Chile
El Líbano 5524
Macul
Santiago, Chile
Teléfono: 56-2-978 1468
Fax: 56-2-221 4030
E-mail: mgottela@inta.cl

BIBLIOGRAFÍA

- Schrezenmeir J, de Vrese M. Probiotics, prebiotics, and synbiotics: approaching a definition. *Am J Clin Nutr* 2001; 73(2 Suppl): 361S-364S.
- Jacobsen CN, Rosenfeldt Nielsen V, Hayford AE, Møller PL, Michaelsen KF, Paerregaard A, Sandström B, Tvede M, Jakobsen M. Screening of probiotic activities of forty-seven strains of *Lactobacillus* spp. by in vitro techniques and evaluation of the colonization ability of five selected strains in humans. *Appl Environ Microbiol* 1999; 65: 4949-56.
- Position of the American Dietetic Association: Functional foods. *J Am Diet Assoc* 2004; 104: 814-26.
- Saxelin M. Probiotic formulations and applications, the current probiotics market, and changes in the marketplace: a European perspective. *Clin Infect Dis* 2008; 46 Suppl 2: S76-9.
- Proceedings from the 4th International Congress on Probiotics, Prebiotics and New Foods, September 2007, Rome, Italy. *J Clin Gastroenterol* 2008; 42 Suppl 3 Pt 2: S155-236.
- Galdeano CM, Perdigón G. The probiotic bacterium *Lactobacillus casei* induces activation of the gut mucosal immune system through innate immunity. *Clin Vaccine Immunol* 2006;13: 219-26.
- Gonzalez S, Apella MC, Romero NC, Nader de Macias ME, Oliver G. Inhibition of enteropathogens by lactobacilli strains used in fermented milks. *J Food Protect* 1993; 56: 773-76.
- Gaón D, Doweck Y, Gómez Zavaglia A, Ruiz Holgado A, Oliver G. Lactose digestion by milk fermented with *Lactobacillus acidophilus* and *Lactobacillus casei* of human origin. *Medicina (B Aires)* 1995; 55: 237-42.
- Gaon D, Garmendia C, Murrielo NO, de Cucco Games A, Cerchio A, Quintas R, González SN, Oliver G. Effect of *Lactobacillus* strains (*L. casei* and *L. acidophilus* Strains cerela) on bacterial overgrowth-related chronic diarrhea. *Medicina (B Aires)* 2002; 62: 159-63.
- Gaón D, García H, Winter L, Rodríguez N, Quintás R, González SN, Oliver G. Effect of *Lactobacillus* strains and *Saccharomyces boulardii* on persistent diarrhea in children. *Medicina (B Aires)* 2003; 63: 293-8.
- de Vrese M, Rautenberg P, Laue C, Koopmans M, Herremans T, Schrezenmeir J. Probiotic bacteria stimulate virus-specific neutralizing antibodies following a booster polio vaccination. *Eur J Nutr* 2005; 44: 406-13.
- Reddy BS, Macfie J, Gatt M, Larsen CN, Jensen SS, Leser TD. Randomized clinical trial of effect of synbiotics, neomycin and mechanical bowel preparation on intestinal barrier function in patients undergoing colectomy. *Brit J Surg* 2007; 94: 546-54.
- Wildt S, Munck LK, Vinter-Jensen L, Hanse BF, Nordgaard-Lassen I, Christensen S, Avnstroem S, Rasmussen SN, Rumessen JJ. Probiotic treatment of collagenous colitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial with *Lactobacillus acidophilus* and *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis*. *Inflamm Bowel Dis* 2006; 12: 395-401.
- Sheu BS, Cheng HC, Kao AW, Wang ST, Yang YJ, Yang HB, Wu JJ. Pretreatment with *Lactobacillus*- and *Bifidobacterium*-containing yogurt can improve the efficacy of quadruple therapy in eradicating residual *Helicobacter pylori* infection after failed

- triple therapy. *Am J Clin Nutr* 2006; 83: 864-9.
15. Wang KY, Li SN, Liu CS, Perng DS, Su YC, Wu DC, Jan CM, Lai CH, Wang TN, Wang WM. Effects of ingesting *Lactobacillus*- and *Bifidobacterium*-containing yogurt in subjects with colonized *Helicobacter pylori*. *Am J Clin Nutr* 2004; 80: 737-41.
 16. Klein A, Friedrich U, Vogelsang H, Jahreis G. *Lactobacillus acidophilus* 74-2 and *Bifidobacterium animalis* subsp *lactis* DGCC 420 modulate unspecific cellular immune response in healthy adults. *Eur J Clin Nutr* 2008; 62: 584-93.
 17. Roessler A, Friedrich U, Vogelsang H, Bauer A, Kaatz M, Hipler UC, Schmidt I, Jahreis G. The immune system in healthy adults and patients with atopic dermatitis seems to be affected differently by a probiotic intervention. *Clin Exp Allergy* 2008; 38: 93-102.
 18. Nurmi JT, Puolakkainen PA, Rautonen NE. *Bifidobacterium lactis* sp. 420 up-regulates cyclooxygenase (Cox)-1 and down-regulates Cox-2 gene expression in a Caco-2 cell culture model. *Nutr Cancer* 2005; 51: 83-92.
 19. Collado M.C., Y. Moreno, J.M. Cobo, J.A. Mateos, M. Hernandez. Molecular detection of *Bifidobacterium animalis* DN-173 010 in human feces during fermented milk administration. *Food Res Int* 2006; 39: 530-535.
 20. Marteau P, Cuillerier E, Méance S, Gerhardt MF, Myara A, Bouvier M, Bouley C, Tondou F, Bomme-laer G, Grimaud JC. *Bifidobacterium animalis* strain DN-173 010 shortens the colonic transit time in healthy women: a double blind, randomized, controlled study. *Alim Pharmacol Ther* 2002; 16: 587-593.
 21. Méance S, Cayuela C, Turchet P, Raimondi A, Lucas C, Antoine JM. A fermented milk with a *Bifidobacterium* probiotic strain DN-173 010 shortened oro-fecal gut transit time in elderly. *Microbiol Ecol Health Dis* 2001; 13: 217-222.
 22. Bouvier M, Méance S, Bouley C, Berta JL, Grimaud JC. Effect of consumption of a milk fermented by the probiotic strain *Bifidobacterium animalis* DN-173 010 on colonic transit time in healthy humans. *Bioscience Microflora* 2001; 20: 43-48.
 23. Guyonnet D, Chassany O, Ducrotte P, Picard C, Mouret M, Mercier CH, Matuchansky C. Effect of a fermented milk containing *Bifidobacterium animalis* DN-173 010 on the health-related quality of life and symptoms in irritable bowel syndrome adults in primary care. A multicentre, randomized, double-blind, controlled trial. *Alim Pharmacol Therap* 2007; 26: 475-486.
 24. Abdelali H, Cassand P, Soussotte V, Daubeze M, Bouley C, Narbonne JF. Effect of dairy products on initiation of precursor lesions of colon cancer in rats. *Nutr Cancer* 1995; 24: 121-32.
 25. Baricault L, Denariar G, Hourri JJ, Bouley C, Sapin C, Trugnan G. 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* 1995; 16: 245-52.
 26. Caglar E, Sandalli N, Twetman S, Kavaloglu S, Ergeneli S, Selvi S. Effect of yogurt with *Bifidobacterium* DN-173 010 on salivary mutans streptococci and lactobacilli in young adults. *Acta Odontol Scand* 2005; 63: 317-20.
 27. Servin A. Antagonistic activities of lactobacilli and bifidobacteria against microbial pathogens. *FEMS Microbiol Rev* 2004; 28: 405-40.
 28. Tannock G W, Munro K, Harmsen H J M, Welling G W, Smart J, Gopal P K. Analysis of the fecal microflora of human subjects consuming a probiotic product containing *Lactobacillus rhamnosus* DR20. *Appl Environ Microbiol* 2000; 66: 2578-2588.
 29. Gill H, Rutherford KJ, Cross ML. Dietary probiotic supplementation enhances natural killer cell activity in the elderly: an investigation of age-related immunological changes. *J Clin Immunol* 2001; 21: 264-271.
 30. Gill HS, Cross ML, Rutherford KJ, Gopal PK. Dietary probiotic supplementation to enhance cellular immunity in the elderly. *Br J Biomed Sci* 2001; 58: 94-96.
 31. Gill H S, Rutherford K J, Prasad J, Gopal P K. Enhancement of natural and acquired immunity by *Lactobacillus rhamnosus* (HN001), *Lactobacillus acidophilus* (HN017) and *Bifidobacterium lactis* (HN019). *Br J Nutr* 2000; 83: 167-176.
 32. Sheih Y-H, Chiang B-L, Wang L-H, Liao C-K, Gill H S. Systemic immunity-enhancing effects in healthy subjects following dietary consumption of the lactic acid bacterium *Lactobacillus rhamnosus* HN001. *J Am Coll Nutr* 2001; 20: 149-156.
 33. Cáceres P, Montes S, Vega N, Cruchet S, Brunser O, Gotteland M. El consumo regular de *L. rhamnosus* HN001 mejora la inmunidad intestinal pero no previene las infecciones respiratorias agudas en niños. *Rev Chil Nutr* 2008; 35: 336.
 34. Wickens K, Black PN, Stanley TV, Mitchell E, Fitzharris P, Tannock GW, Purdie G, Crane J; Probiotic Study Group. A differential effect of 2 probiotics in the prevention of eczema and atopy: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin*

- Immunol 2008;122: 788-94.
35. Garrido D, Suau A, Pochart P, Cruchet S, Gotteland M. Modulation of the fecal microbiota by the intake of a *Lactobacillus johnsonii* La1-containing product in human volunteers. *FEMS Microbiol Lett* 2005; 248: 249-56.
 36. Pridmore RD, Berger B, Desiere F, Vilanova D, Barretto C, Pittet AC, Zwahlen MC, Rouvet M, Altermann E, Barrangou R, Mollet B, Mercenier A, Klaenhammer T, Arigoni F, Schell MA. The genome sequence of the probiotic intestinal bacterium *Lactobacillus johnsonii* NCC 533. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004; 101: 2512-7.
 37. Anwar M, Kralj S, van der Maarel M, Dijkhuizen L. The probiotic *Lactobacillus johnsonii* NCC 533 produces high-molecular-mass inulin from sucrose by using an inulosucrase enzyme. *Appl Environ Microbiol* 2008; 74: 3426-33.
 38. Brunser O, Figueroa G, Gotteland M, Haschke-Becher E, Magliola C, Rochat F, Cruchet S, Palfra-man R, Gibson G, Chauffard F, Haschke F. Effects of probiotic or prebiotic supplemented milk formulas on fecal microbiota composition of infants. *Asia Pac J Clin Nutr* 2006; 15: 368-76.
 39. Bergonzelli GE, Granato D, Pridmore RD, Marvin-Guy LF, Donnicola D, Corthésy-Theulaz IE. GroEL of *Lactobacillus johnsonii* La1 (NCC 533) is cell surface associated: potential role in interactions with the host and the gastric pathogen *Helicobacter pylori*. *Infect Immun* 2006; 74: 425-34.
 40. Gotteland M, Brunser O, Cruchet S. Systematic review: are probiotics useful in controlling gastric colonization by *Helicobacter pylori*? *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23:1077-86.
 41. Cruchet S, Obregon MC, Salazar G, Diaz E, Gotteland M. Effect of the ingestion of a dietary product containing *Lactobacillus johnsonii* La1 on *Helicobacter pylori* colonization in children. *Nutrition* 2003; 19: 716-21.
 42. Gotteland M, Andrews M, Toledo M, Muñoz L, Caceres P, Anziani A, Wittig E, Speisky H, Salazar G. Modulation of *Helicobacter pylori* colonization with cranberry juice and *Lactobacillus johnsonii* La1 in children. *Nutrition* 2008; 24: 421-6.
 43. Felley CP, Corthésy-Theulaz I, Rivero JL, Sipponen P, Kaufmann M, Bauerfeind P, Wiesel PH, Brassart D, Pfeifer A, Blum AL, Michetti P. Favourable effect of an acidified milk (LC-1) on *Helicobacter pylori* gastritis in man. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001;13: 25-9.
 44. Schiffrin EJ, Brassart D, Servin AL, Rochat F, Donnet-Hughes A. Immune modulation of blood leukocytes in humans by lactic acid bacteria: criteria for strain selection. *Am J Clin Nutr* 1997; 66: 515S-520S.
 45. Marteau P, Vaerman JP, Dehennin JP, Bord S, Brassart D, Pochart P, Desjeux JF, Rambaud JC. Effects of intrajejunal perfusion and chronic ingestion of *Lactobacillus johnsonii* strain La1 on serum concentrations and jejunal secretions of immunoglobulins and serum proteins in healthy humans. *Gastroenterol Clin Biol* 1997; 21: 293-8.
 46. Fukushima Y, Miyaguchi S, Yamano T, Kaburagi T, Iino H, Ushida K, Sato K. Improvement of nutritional status and incidence of infection in hospitalised, enterally fed elderly by feeding of fermented milk containing probiotic *Lactobacillus johnsonii* La1 (NCC533). *Br J Nutr* 2007; 98: 969-77.
 47. Van Gossum A, Dewit O, Louis E, de Hertogh G, Baert F, Fontaine F, DeVos M, Enslin M, Paintin M, Franchimont D. Multicenter randomized-controlled clinical trial of probiotics (*Lactobacillus johnsonii*, LA1) on early endoscopic recurrence of Crohn's disease after ileo-caecal resection. *Inflamm Bowel Dis* 2007;13: 135-42.
 48. Marteau P, Lémann M, Seksik P, Laharie D, Colombel JF, Bouhnik Y, Cadiot G, Soulé JC, Bourreille A, Metman E, Lerebours E, Carbonnel F, Dupas JL, Veyrac M, Coffin B, Moreau J, Abitbol V, Blum-Sperisen S, Mary JY. Ineffectiveness of *Lactobacillus johnsonii* LA1 for prophylaxis of postoperative recurrence in Crohn's disease: a randomised, double blind, placebo controlled GETAID trial. *Gut* 2006; 55: 842-7.
 49. Sanders ME, Klaenhammer TR. Invited review: the scientific basis of *Lactobacillus acidophilus* NCFM functionality as a probiotic. *J Dairy Sci* 2001; 84: 319-31.
 50. Altermann E, Russell WM, Azcarate-Peril MA, Barrangou R, Buck BL, McAuliffe O, Souther N, Dobson A, Duong T, Callanan M, Lick S, Hamrick A, Cano R, Klaenhammer TR. Complete genome sequence of the probiotic lactic acid bacterium *Lactobacillus acidophilus* NCFM. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005; 102: 3906-12.
 51. Greene JD y Klaenhammer TR. Factors involved in adherence of lactobacilli to human Caco-2 cells. *Appl Environ Microbiol* 1994; 60: 4487-94.
 52. Wagner RD, Pierson C, Warner T et al. Biotherapeutic effects of probiotic bacteria on candidiasis in immunodeficient mice. *Infect Immun* 1997; 65: 4165-72.
 53. Goldin BR, Swenson L, Dwyer J, Sexton M, Gorbach SL. Effect of diet and *Lactobacillus acidophi-*

- lus supplements on human fecal bacterial enzymes. *J Natl Cancer Inst* 1980; 64: 255-61.
54. Varcoe JJ, Krejcarek G, Busta F, Brady L. Prophylactic feeding of *Lactobacillus acidophilus* NCFM to mice attenuates overt colonic hyperplasia. *J Food Prot* 2003; 66: 457-65.
 55. Kim H.S. and S.E. Gilliland. *Lactobacillus acidophilus* as a dietary adjunct for milk to aid lactose digestion in humans. *J Dairy Science* 1983; 66: 959-66.
 56. Tejada-Simon MV, Lee JH, Ustunol Z, Pestka JJ. Ingestion of yogurt containing *Lactobacillus acidophilus* and *Bifidobacterium* to potentiate immunoglobulin A responses to cholera toxin in mice. *J Dairy Sci* 1999; 82: 649-60.
 57. Rousseaux C, Thuru X, Gelot A, et al. *Lactobacillus acidophilus* modulates intestinal pain and induces opioid and cannabinoid receptors. *Nat Med* 2007; 13: 35-7.
 58. Saavedra JM, Abi-Hanna A, Moore N, Yolken, RH. 2004. Long-term consumption of infant formulas containing live probiotic bacteria: tolerance and safety. *Am J Clin Nutr* 2004; 79: 261-267.
 59. Mohan R, Koebnick C, Schildt J, Mueller M, Radke M, Blaut M. Effects of *Bifidobacterium lactis* supplementation on body weight, fecal pH, acetate, lactate, calprotectin and IgA in preterm infants. *Pediatr Res* 2008; 64: 418-22.
 60. Mohan R, Koebnick C, Schildt J, Schmidt S, Mueller M, Possner M, Radke M, Blaut M. Effects of *Bifidobacterium lactis* BB12 supplementation on intestinal microbiota of preterm infants: a double-blind placebo controlled randomized study. *J Clin Microbiol* 2006; 44: 4025-31
 61. Bin-Nun A, Bromiker R, Wilschanski M, Kaplan M, Rudensky B, Caplan M, Hammerman C. Oral probiotics prevent necrotizing enterocolitis in very low birth weight neonates. *J Pediatr* 2005; 147: 192-196.
 62. Schiffrin, E.J., Brassart, D., Servin, A.L., Rochat, F., Donnet-Hughes, A. Immune modulation of blood leucocytes in humans by lactic acid bacteria: criteria for strain selection. 1997. *Am J Clin Nutr* 66: 515S-520S.
 63. Isolauri, E., Arvola, T., Sutas, Y., Moilanen, E., Salminen, S. Probiotics in the management of atopic eczema. *Clin Exp Allergy* 2000; 30: 1604-1610.
 64. Mao M, Yu T, Xiong Y, Wang Z, Liu H, Gotteland M, Brunser O. Effect of a lactose-free milk formula supplemented with bifidobacteria and streptococci on the recovery from acute diarrhoea. *Asia Pac J Clin Nutr* 2008; 17: 30-4.
 65. Chouraqui JP, Van Egroo LD, Fichot MC. Acidified milk formula supplemented with *Bifidobacterium lactis*: Impact on infant diarrhea in residential care settings. *J Pediatr Gastroent Nutr* 2004; 38: 288-292.
 66. Saavedra, J.M., Bauman, N.A., Oung, I., Perman, J.A., Yolken, R.H. Feeding of *Bifidobacterium bifidum* and *Streptococcus thermophilus* to infants in hospital for prevention of diarrhea and shedding of rotavirus. *The Lancet* 1994, 344: 1046-1049.
 67. Sullivan Å, Barkholt L, Nord CE. *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium lactis* and *Lactobacillus F19* prevent antibiotic-associated ecological disturbances of *Bacteroides fragilis* in the intestine. *J Antimicrob Chemother* 2003; 52, 308-311.
 68. Pitkala KH, Strandberg TE, Finne Soveri UH, Ouwehand AC, Poussa T, Salminen S. Fermented cereal with specific bifidobacteria normalizes bowel movements in elderly nursing home residents. A randomized, controlled trial. *J Nutr Health Aging* 2007; 11: 305-11.
 69. Szajewska H, Skórka A, Ruszczyński M, Gieruszczak-Białek D. Meta-analysis: *Lactobacillus GG* for treating acute diarrhoea in children. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25: 871-81.
 70. Sazawal S, Hiremath G, Dhingra U, Malik P, Deb S, Black RE. Efficacy of probiotics in prevention of acute diarrhoea: a meta-analysis of masked, randomised, placebo-controlled trials. *Lancet Infect Dis* 2006; 6: 374-82.
 71. Szajewska H, Ruszczyński M, Radzikowski A. Probiotics in the prevention of antibiotic-associated diarrhea in children: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Pediatr* 2006; 149: 367-372.
 72. Zocco MA, dal Verme LZ, Cremonini F, Piscaglia AC, Nista EC, Candelli M, Novi M, Rigante D, Cazzato IA, Ojetti V, Armuzzi A, Gasbarrini G, Gasbarrini A. Efficacy of *Lactobacillus GG* in maintaining remission of ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23: 1567-74.
 73. Rolfe VE, Fortun PJ, Hawkey CJ, Bath-Hextall F. Probiotics for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; (4): CD004826.
 74. Kalliomäki M, Salminen S, Poussa T, Arvilommi H, Isolauri E. Probiotics and prevention of atopic disease: 4-year follow-up of a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 1869-71.
 75. Viljanen M, Kuitunen M, Haahtela T, Juntunen-Backman K, Korpela R, Savilahti E. Probiotic effects on faecal inflammatory markers and on faecal IgA in food allergic atopic eczema/dermatitis

- syndrome infants. *Pediatr Allergy Immunol* 2005; 16: 65-71.
76. Ghadimi D, Fölster-Holst R, de Vrese M, Winkler P, Heller KJ, Schrezenmeier J. Effects of probiotic bacteria and their genomic DNA on TH1/TH2-cytokine production by peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) of healthy and allergic subjects. *Immunobiology* 2008; 213: 677-92.
 77. Gotteland M, Cruchet S, Verbeke S. Effect of *Lactobacillus* ingestion on the gastrointestinal mucosal barrier alterations induced by indometacin in humans. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15: 11-7.
 78. Hongisto SM, Paaajanen L, Saxelin M, Korpela R. A combination of fibre-rich rye bread and yoghurt containing *Lactobacillus* GG improves bowel function in women with self-reported constipation. *Eur J Clin Nutr* 2006; 60: 319-24.
 79. Bruzzese E, Raia V, Spagnuolo MI, Volpicelli M, De Marco G, Maiuri L, Guarino A. Effect of *Lactobacillus* GG supplementation on pulmonary exacerbations in patients with cystic fibrosis: a pilot study. *Clin Nutr* 2007; 26: 322-8.
 80. Hatakka K, Savilahti E, Pönkä A, Meurman JH, Poussa T, Näse L, Saxelin M, Korpela R. Effect of long term consumption of probiotic milk on infections in children attending day care centres: double blind, randomised trial. *Brit Med J* 2001; 322: 1327.
 81. Glück U, Gebbers JO. Ingested probiotics reduce nasal colonization with pathogenic bacteria (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, and beta-hemolytic streptococci). *Am J Clin Nutr* 2003; 77: 517-20.
 82. Näse L, Hatakka K, Savilahti E, Saxelin M, Pönkä A, Poussa T, Korpela R, Meurman JH. Effect of long-term consumption of a probiotic bacterium, *Lactobacillus rhamnosus* GG, in milk on dental caries and caries risk in children. *Caries Res* 2001; 35: 412-20.
 83. von der Weid T, Bulliard C, Schiffrin EJ. Induction by a lactic acid bacterium of a population of CD4(+) T cells with low proliferative capacity that produce transforming growth factor beta and interleukin-10. *Clin Diagn Lab Immunol* 2001; 8: 695-701.
 84. Verdú EF, Bercik P, Verma-Gandhu M, Huang XX, Blennerhassett P, Jackson W, Mao Y, Wang L, Rochat F, Collins SM. Specific probiotic therapy attenuates antibiotic induced visceral hypersensitivity in mice. *Gut* 2006; 55: 182-90.
 85. García-Ródenas CL, Bergonzelli GE, Nutten S, Schumann A, Cherbut C, Turini M, Ornstein K, Rochat F, Corthésy-Theulaz I. Nutritional approach to restore impaired intestinal barrier function and growth after neonatal stress in rats. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006; 43: 16-24.
 86. Xiao JZ, Kondo S, Yanagisawa N, Takahashi N, Odamaki T, Iwabuchi N, Iwatsuki K, Kokubo S, Togashi H, Enomoto K, Enomoto T. Effect of probiotic *Bifidobacterium longum* BB536 in relieving clinical symptoms and modulating plasma cytokine levels of Japanese cedar pollinosis during the pollen season. A randomized double-blind, placebo-controlled trial. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2006; 16: 86-93.
 87. Takahashi N, Kitazawa H, Shimosato T, Iwabuchi N, Xiao JZ, Iwatsuki K, Kokubo S, Saito T. An immunostimulatory DNA sequence from a probiotic strain of *Bifidobacterium longum* inhibits IgE production in vitro. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2006; 46: 461-9.
 88. Ogata T, Kingaku M, Yaeshima T, Teraguchi S, Fukuwatari Y, Ishibashi N, Hayasawa H, Fujisawa T, Iino H. Effect of *Bifidobacterium longum* BB536 yogurt administration on the intestinal environment of healthy adults. *Microb Ecol Health Dis* 1999; 11: 41-6.