



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL  
ESTADO DE HIDALGO



Instituto de Ciencias Básicas e Ingenierías

**Probióticos y prebióticos, su uso en la prevención  
del cáncer de colon.**

*Trabajo de Investigación*

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

*Químico en Alimentos.*

PRESENTA:

**Germán Sánchez Hernández**

ASESOR:

Dra. María Angélica Gutiérrez Nava

Agosto, 2008



**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE HIDALGO  
INSTITUTO DE CIENCIAS BÁSICAS E INGENIERÍA  
LICENCIATURA EN QUÍMICA EN ALIMENTOS**

**M. en A. JULIO CÉSAR LEINES MEDÉCIGO,  
DIRECTOR DE CONTROL ESCOLAR  
DE LA U.A.E.H.,  
Presente:**

Por este conducto le comunico que el jurado asignado a el pasante de Licenciatura en Química en Alimentos **SÁNCHEZ HERNÁNDEZ GERMÁN**, quien presenta el trabajo de titulación **"PROBIÓTICOS Y PREBIÓTICOS: SU USO EN LA PREVENCIÓN DEL CÁNCER DE COLON"** después de revisar el trabajo en reunión de Sinodales ha decidido autorizar la impresión del mismo, hechas las correcciones que fueron acordadas.

A continuación se anotan las firmas de conformidad de los integrantes del Jurado:

Presidente	<b>Dra. Armida Zúñiga Estrada</b>
Primer vocal	<b>Dra. Angélica Gutiérrez Nava</b>
Segundo vocal	<b>Dr. Javier Castro Rosas</b>
Tercer vocal	<b>M. en C. Irais Sánchez Ortega</b>
Secretario	<b>Dra. Eva María Santos López</b>
Primer suplente	<b>Q. A. Israel Oswaldo Ocampo Salinas</b>
Segundo suplente	<b>Q. A. Andrés García Guerrero</b>

Sin otro particular, reitero a usted la seguridad de mi atenta consideración.

**ATENTAMENTE**  
"Amor, Orden y Progreso"  
Mineral de la Reforma Hidalgo, 31 de Julio de 2008.

\_\_\_\_\_  
**Q.A. Israel Oswaldo Ocampo Salinas**  
Coordinador Adjunto de la Licenciatura  
en Química en Alimentos

Este trabajo fue realizado  
bajo el proyecto PROMEP No. UAEHGO-PTC-329

A mi familia

A mis amigos  
Neri, Luis, Zaira, Edna, Magda, Susana, Perla, Jessi, Dulk

A Jenny

## Agradecimientos

Quiero dar las gracias a mi familia, por su inagotable paciencia y apoyo; no solo se cumple una meta en mi vida, si no un logro más en la de ellos.

A mis profesores, en especial a la Dra. Angélica por su ayuda, el tiempo y la atención prestados; gracias, por que además de los conocimientos impartidos en el aula, me llevo también lecciones de vida.

A mis compañeros y amigos, por haber compartido su tiempo; ya saben que en las buenas y en las malas estarán siempre conmigo.

*“Educación es lo que queda después de olvidar lo que se ha aprendido en la escuela”.*

*Albert Einstein*

## CONTENIDO

<b>Índice de tablas</b> .....	4
<b>Índice de figuras</b> .....	4
<b>Introducción</b> .....	5
<b>Justificación</b> .....	7
<b>Objetivos</b> .....	8
<b>OBJETIVO GENERAL</b> .....	8
<b>OBJETIVOS PARTICULARES</b> .....	8
<b>Capítulo 1 La microflora intestinal del hombre</b> .....	9
<b>1.1 Adquisición de la microflora intestinal</b> .....	9
<b>1.2 El TGI y la microflora.</b> .....	10
<b>1.3 Importancia de la flora intestinal</b> .....	14
<b>Capítulo 2 Probióticos</b> .....	16
<b>2.1 Un poco de historia</b> .....	16
<b>2.2 Requisitos que debe cumplir un probiótico</b> .....	18
<b>2.3 Microorganismos probióticos</b> .....	19
<b>2.3.1 Bifidobacterias</b> .....	19
<b>2.3.2 Lactobacilos</b> .....	22
<b>2.4 Efectos benéficos</b> .....	22
<b>2.4.1. Efectos nutricionales</b> .....	25
<b>2.4.1.1. Intolerancia a la lactosa</b> .....	25
<b>2.4.1.2 Reducción de los niveles de colesterol</b> .....	25
<b>2.4.2. Efectos protectores</b> .....	25
<b>2.4.2.1 Estimulación del sistema inmune</b> .....	25
<b>2.4.3. Efectos en patologías gastrointestinales</b> .....	26
<b>2.4.3.1 Diarrea aguda</b> .....	26
<b>2.4.3.2 Diarrea asociada a antibióticos</b> .....	26
<b>2.4.3.3 Diarrea del viajero</b> .....	26
<b>2.4.3.4 Enfermedad inflamatoria intestinal (colitis)</b> .....	27
<b>2.4.3.5 Infección por Helicobacter pylori</b> .....	27
<b>2.4.4. Efectos anticarcinogénicos</b> .....	27
<b>2.5 Desarrollo de alimentos probióticos</b> .....	28
<b>CAPÍTULO 3 Prebióticos</b> .....	30
<b>3.1 Fibra alimentaria</b> .....	30
<b>3.2 Oligosacáridos</b> .....	32
<b>3.3 Desarrollo de nuevos prebióticos</b> .....	36

<b>CAPÍTULO 4 Simbióticos .....</b>	<b>37</b>
<b>4.1 Interacción prebióticos-flora intestinal.....</b>	<b>39</b>
<b>CAPÍTULO 5 Cáncer .....</b>	<b>42</b>
<b>5.1 Proceso carcinogénico.....</b>	<b>43</b>
<b>5.2 Factores de riesgo. ....</b>	<b>44</b>
<b>5.3 Alimentación y cáncer .....</b>	<b>46</b>
<b>5.4 Cáncer de colon .....</b>	<b>47</b>
<b>5.4.1 Formación de cáncer de colon.....</b>	<b>47</b>
<b>5.4.2 Incidencia en México.....</b>	<b>48</b>
<b>5.4.3 Prevención.....</b>	<b>48</b>
<b>CAPÍTULO 6 Probióticos y prebióticos en la prevención del cáncer.....</b>	<b>50</b>
<b>6.1 Probióticos vs cáncer .....</b>	<b>50</b>
<b>6.1.1 Mecanismos de acción propuestos .....</b>	<b>53</b>
<b>6.2 Prebióticos vs cáncer .....</b>	<b>56</b>
<b>6.3 Simbióticos vs cáncer .....</b>	<b>58</b>
<b>Conclusión.....</b>	<b>59</b>
<b>REFERENCIAS.....</b>	<b>61</b>



## Índice de tablas

<b>Tabla 1</b> Factores en el hospedero que pueden determinar niveles de población de microflora en varias regiones del TGI .....	13
<b>Tabla 2</b> Descripción y características de los géneros de bacterias anaerobias numéricamente predominantes en el intestino grueso humano. ....	13
<b>Tabla 3</b> Clasificación taxonómica del genero <i>Bifidobacterium</i> .....	21
<b>Tabla 4</b> Clasificación taxonómica del genero <i>Lactobacillus</i> .....	22
<b>Tabla 5</b> Productos lácteos y farmacéuticos que contienen microorganismos probióticos, que se comercializan actualmente en México. ....	29
<b>Tabla 6</b> Fuentes naturales de prebióticos .....	33
<b>Tabla 7</b> Métodos de extracción de algunos oligosacáridos .....	34
<b>Tabla 8</b> Probióticos, prebióticos y simbióticos comúnmente utilizados .....	38
<b>Tabla 9</b> Principales tipos de cáncer que se presentan en la población .....	42
<b>Tabla 10</b> Papel protector de probióticos en ratas en estudios de modelo de carcinogénesis del colon. ....	53
<b>Tabla 11</b> Mecanismos potenciales de la actividad anti-carcinogénica inducida por probióticos. ....	56

## Índice de figuras

<b>Figura 1</b> Regiones del intestino grueso humano con la actividad bacteriana correspondiente y las diferencias fisiológicas .....	12
<b>Figura 2</b> Efectos benéficos reportados posterior al consumo de probióticos. ....	24
<b>Figura 3</b> Clasificación de la fibra dietética. ....	31
<b>Figura 4</b> Estructura química de la inulina: oligofruktosa parcialmente hidrolizada .....	35
<b>Figura 5</b> Principales factores precursores de lesiones neoplásicas (Barcelo, 1996).....	45

## Introducción

El ritmo de vida tan agitado que existe hoy en día en los países desarrollados, hace que cada vez se tome menos en cuenta la calidad de los alimentos que componen la dieta, además de que se han agregado factores como el tabaco, el alcohol y la falta de ejercicio. Todo esto, tiene como consecuencia, el deterioro de las funciones de nuestro organismo, alterando principalmente el funcionamiento del sistema digestivo y con ello el balance de la flora gastrointestinal.

Se sabe que la dieta juega un papel importante en la salud humana y en el desarrollo de muchas enfermedades, como el cáncer. Estudios epidemiológicos indican que entre el 10 y el 70 % de todos los cánceres humanos en países desarrollados están asociados con la dieta (Barcelo, 1996). Además se ha observado que existe una alta correlación entre el tipo de cáncer y la ingesta de determinados alimentos (Hakama y col., 1996).

A nivel mundial, el cáncer es la segunda causa de muerte detrás de las enfermedades cardíacas. Sin embargo, las muertes por enfermedades cardiovasculares están disminuyendo, mientras que las muertes por cáncer van en aumento. Se estima que a lo largo del siglo XXI, el cáncer será la primera causa de muerte en los países desarrollados (OMS, 2006).

El cáncer colorrectal es la tercer forma más común de cáncer y la segunda causa más importante de mortalidad asociada a cáncer en el hemisferio occidental, éste causa aproximadamente 655,000 muertes por año a nivel mundial (OMS, 2006). Es de suma importancia conocer tanto los factores de riesgo como los factores de prevención y las condiciones en las que este padecimiento se puede presentar, con el fin de prevenirlo y evitar que llegue a afectar irreversiblemente la salud. Se

sabe que un número considerable de factores de la dieta poseen actividades antimutagénicas y/o anticarcinogénicas significativas (Barcelo, 1996).

Investigaciones recientes, han arrojado resultados interesantes acerca de la relación que hay entre el consumo de fibra dietética y probióticos en la prevención del cáncer de colon. Por esta razón se han tratado de encontrar nuevas alternativas con el fin de dar a las personas una forma fácil y barata de cambiar sus hábitos alimenticios con la finalidad que obtengan un beneficio en la salud a corto plazo.

Estudios *in vitro* e *in vivo* han demostrado el efecto preventivo, al inhibir patógenos y mantener activa y estable la flora intestinal, contra el cáncer de colon o la reducción de actividad carcinogénica en ratas y con pacientes voluntarios, aunque aún se desconocen los mecanismos moleculares que intervienen en este proceso (Hayatsu y Hayatsu, 1993).

Por lo anterior, la propuesta de realizar esta revisión es darle al lector una visión de los beneficios del consumo de simbióticos (probióticos y prebióticos), así como conocer el estado del arte del uso de probióticos, particularmente las bifidobacterias, para el tratamiento y prevención del cáncer de colon.

## **Justificación**

La falta de información cercana y accesible, en cuanto a temas de salud se refiere, ha limitado en muchos casos la prevención y el tratamiento de diversas enfermedades; algunas que han retomado gran importancia debido a la amplia tasa de morbilidad que representan para países como el nuestro. Con el fin de destacar esta información se hace un capitulación de temas que describen la importancia de la prevención del cáncer de colon, así como los antecedentes que han llevado a investigadores de diversos países a interesarse en el estudio de los probióticos y prebióticos y en el desarrollo de dichos productos para aminorar en la incidencia de este padecimiento que parece cada vez mas relevante en nuestra sociedad.

Se han elegido a los probióticos y en especial a las bifidobacterias como el tema central del mismo, al tratarse no solo de una recopilación, si no de un trabajo de investigación que tendrá en el futuro la función de un pequeño compendio para el desarrollo de diversas investigaciones.

# **Objetivos**

## **Objetivo General**

Realizar una revisión sobre los avances en torno al uso de probióticos y prebióticos en la prevención del cáncer de colon.

## **Objetivos particulares**

Revisar el desarrollo de las investigaciones enfocadas al tratamiento de cáncer de colon mediante el empleo de bifidobacterias y lactobacilos en conjugación con prebióticos.

Sintetizar algunos resultados obtenidos de los estudios con el fin de presentar dicha información de manera sencilla.

# Capítulo 1

## La microflora intestinal del hombre

El tracto gastrointestinal (TGI) es el hábitat natural de un gran y diverso ecosistema microbiano que alberga una compleja variedad de microorganismos los cuales, han evolucionado y se han adaptado a vivir en el intestino humano. El tipo de microorganismos que colonizan el tracto gastrointestinal, varía principalmente en función de la edad y de la alimentación del individuo (Gibson y Rastall, 2006).

### 1.1 Adquisición de la microflora intestinal.

Cuando pasa a través del canal de parto, el recién nacido está expuesto a los microorganismos que normalmente forman parte de la flora vaginal como lactobacilos, levaduras, estreptococos, estafilococos, bifidobacterias y *Escherichia coli* así como de microorganismos fecales (Fuller, 1991; Zetterström y col., 1994). Es en ese momento, cuando comienza la colonización del tracto gastrointestinal humano (Isolauri y col., 2004).

El nacimiento por cesárea, el nacimiento por parto normal, la alimentación inicial con leche materna o con fórmulas infantiles, la localización geográfica, el nacimiento en hospital o en casa, son factores que contribuyen a la colonización de la flora intestinal (Fanaro y col., 2003). Sin embargo, es el régimen alimenticio lo que determina su establecimiento (Zetterström y col., 1994).

En los primeros años de vida, la alimentación tiene una importante influencia en la proporción y tipo de bacterias que se establecen en el tracto intestinal. Se sabe

que los niños alimentados con leche materna tienen proporciones más altas de bifidobacterias que los alimentados con fórmulas lácteas (Fuller, 1991), esto se ha relacionado con la disminución en la incidencia de infecciones gastrointestinales, respiratorias y urinarias que presentan infantes alimentados con leche materna (Kunz y Rudloff, 1993).

Estas observaciones han demostrado la capacidad de la dieta para influir en la composición de la microflora del TGI y las posibilidades de obtener efectos benéficos en la salud. Con esto se ha promovido el consumo de alimentos sólidos durante los 2 primeros años de vida, cuando los infantes comienzan a adoptar perfiles de microflora en proporciones muy parecidas a las de un adulto (Fuller, 1991). No obstante los cambios en la dieta y los hábitos alimenticios, la población microbiana parece ser relativamente estable y es hasta edades avanzadas cuando disminuye la cantidad de bifidobacterias e incrementa la población de clostridios y enterobacterias (Mitsuoka, 1990).

## **1.2 El TGI y la microflora.**

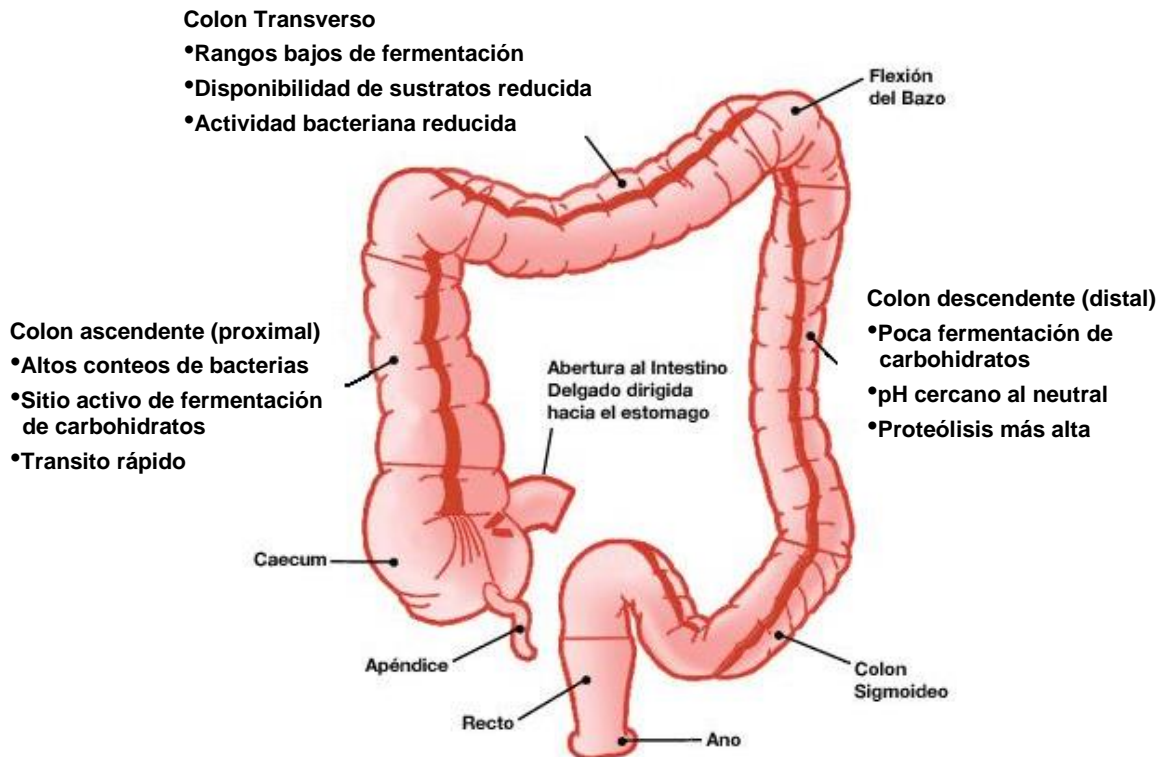
La microflora intestinal es una parte integral del sistema digestivo de todos los animales, las bacterias gastrointestinales obtienen la mayor parte de su energía para reproducción y crecimiento a partir de los componentes de la dieta que son resistentes al ataque de los fluidos digestivos, o bien absorbidos tan lentamente que las bacterias pueden competir con éxito por ellos (Macfarlane y Macfarlane, 1997).

Los alimentos que consumimos son un factor que determina la dinámica y estabilidad de las especies existentes en el intestino grueso (Gibson y Collins, 1999). Los microorganismos que colonizan el TGI humano cambian a lo largo de él, en cantidades y distribución de especies características de cada región del

tracto (Macfarlane y Macfarlane, 1997). Después de la boca, la colonización está marcadamente influenciada, tanto en por el pH como por el lento tránsito de materia hasta el colon. El movimiento digestivo a través del estómago y el intestino delgado es rápido (4-6 h), sin embargo, en adultos el tránsito típico del colon está entre 48 y 70 h (Macfarlane y Gibson, 1994).

El intestino grueso humano está formado por el ciego, colon ascendente, colon transverso, colon descendente, colon sigmoideo y recto (Macfarlane y Macfarlane, 1997). La figura 1 muestra las características de la actividad de las bacterias que colonizan cada región (Cummins y Macfarlane, 1991).





**Figura 1** Regiones del intestino grueso humano con la actividad bacteriana correspondiente y las diferencias fisiológicas (Cummings y Macfarlane, 1991).

El colon o intestino grueso, es la región del TGI que mayor contenido de bacterias tiene ya que el pH cercano al neutral y el respectivamente bajo estado de absorción, fomentan el desarrollo de microorganismos y la colonización de una compleja y relativamente estable comunidad bacteriana en esta región (Tabla 1) (Macfarlane y Macfarlane, 1997; O'Sullivan, 1996).

**Tabla 1** Factores en el hospedero que pueden determinar niveles de población de microflora en varias regiones del TGI (Rowland y Mallet, 1990; Macfarlane y McBain, 1999).

Región anatómica	Boca	Estómago	Duodeno	Íleon	Colon
pH	7-7.2	1.0-3.0	5.5-6.0	6.5-7	5.5-7.2
Estancia Medio	Periódica Dientes/lengua	Periódica Mucosa	Propulsiones Mucosa	Prolongado Mucosa	Prolongado/retentivo Mucosa/comida/epitelio
Función	Masticación/digestión parcial	Digestión	Digestión/absorción	Digestión/absorción	Digestión/reabsorción de fluidos y sales
No. aprox. de células por ml o g de contenido	10 <sup>8</sup>	10-100	10-1000	10 <sup>4</sup> -10 <sup>6</sup>	10 <sup>12</sup>

Para las comunidades occidentales, la biomasa microbiana llega a ser hasta el 50% del contenido del colon. Hay más de 500 diferentes especies de cultivos de bacterias nativas presentes en el intestino grueso de un adulto que comprenden alrededor de 10<sup>12</sup> bacterias aerobias y anaerobias (Moore y col., 1978; Simon y Gorbach, 1984). Un resumen de los principales grupos de bacterias presentes se muestra en la Tabla 2.

**Tabla 2** Descripción y características de los géneros de bacterias anaerobias numéricamente predominantes en el intestino grueso humano (Salminen y col., 1998).

Bacteria	Descripción	Contenido en heces (log10 por g peso seco)	Actividad metabólica	Productos de fermentación
<i>Bacteroides</i>	bacilo Gram (-)	11.3	Sacarolítico	A, P, S
<i>Eubacteria</i>	bacilo Gram (+)	10.7	Sacarolítico, fermenta algunos aminoácidos	
<i>Bifidobacterium</i>	bacilo Gram (+)	10.2	Sacarolítico	A, B, L
<i>Clostridium</i>	bacilo Gram (+)	9.8	Sacarolítico, fermenta algunos aminoácidos	A, L, F, E

<i>Lactobacillus</i>	bacilo Gram (+)	9.6	Sacarolítico	A, P, B, L, E
<i>Fusobacteria</i>	bacilo Gram (-)	8.4	Fermenta aminoácidos Asimila carbohidratos	L
<i>Ruminococcus</i>	coco Gram (+)	10.2	Sacarolítico	B, A, L
<i>Peptostreptococcus</i>	coco Gram (+)	10.1	Sacarolítico, fermenta algunos aminoácidos	A
<i>Peptococcus</i>	coco Gram (+)	10.0	Fermenta aminoácidos	A, L
<i>Propionibacteria</i>	bacilo Gram (+)	9.4	Sacarolítico	A, B, L
<i>Actinomyces</i>	bacilo Gram (+)	9.2	Sacarolítico	A, P
<i>Streptococcus</i>	coco Gram (+)	8.9	Fermenta carbohidratos y aminoácidos	A, L, S
<i>Escherichia</i>	bacilo Gram (-)	8.6	Asimila carbohidrato, fermenta algunos aminoácidos	L, A,
<i>Desulfovibrium</i>	bacilo Gram (-)	8.4	Varios (SO <sub>4</sub> , H <sub>2</sub> , CO <sub>2</sub> )	Mezcla de ácidos
<i>Metanobrevibacteria</i>	coco bacilo Gram (+)	8.8	Quimiolitótrofo	A, CH <sub>4</sub>

A: acetato, P: propionato, B: butirato, L: lactato, S: succinato, F: formato, E: etanol, (+): positivo, (-): negativo.

La actividad bacteriana del colon humano está involucrada en un gran número de enfermedades. El intestino grueso puede dar albergue a patógenos que pueden ser parte de la flora residente o existir como miembros de tránsito (Gibson y col., 1997). La adhesión y desarrollo de los patógenos generalmente resulta en infecciones agudas, sin embargo otros padecimientos crónicos también ocurren (Gibson y col., 1997; Gionchetti y col., 2000). Estos incluyen enfermedades inflamatorias del intestino (colitis ulcerativa y enfermedad de Crohn) (Chadwick y Anderson, 1995), cáncer de colon (Rowland, 1988; Rummey y col., 1993) y colitis pseudomembranosa (Duerden y col., 1995).

### 1.3 Importancia de la flora intestinal

Los microorganismos que forman la flora intestinal ayudan a digerir y a absorber nutrientes, algunos sintetizan vitaminas, otros ayudan a combatir la presencia de bacterias, hongos, virus o parásitos que producen ciertas enfermedades (Gibson y Rastall, 2006).

La mayoría de las bacterias del colon son microorganismos anaerobios estrictos y éstos obtienen energía por medio de la fermentación (Macfarlane y McBain, 1999). A través de la microflora, el colon es capaz de realizar complejas funciones hidrolíticas-digestivas (Cummings y Macfarlane, 1991). La microflora colónica utiliza sustratos para desarrollarse como oligosacáridos no digeribles, fibra dietaria, proteína no digerida y de fuentes endógenas como mucina, la principal glicoproteína constituyente de mucosidad que cubre las paredes del tracto gastrointestinal (Rowland y Wise, 1985), así como proteínas que no fueron hidrolizadas o absorbidas en el tracto digestivo superior (Macfarlane y col., 1992).

Como resultado de esta actividad, se recupera energía metabólica, sustratos absorbibles y se produce la proliferación de la población de microorganismos. La producción de ácidos grasos de cadena corta (AGCC) es una consecuencia de la fermentación de los carbohidratos que disminuyen el pH en el colon, creando un medio donde las bacterias potencialmente patógenas no pueden crecer y desarrollarse. También producen las llamadas bacteriocinas, que actúan como antibióticos e inhiben a las bacterias patógenas (Cagigas y Blanco, 2002).

Las bacterias que forman este ecosistema, tienden a regularse y mantenerse en equilibrio.

Algunos de los efectos positivos de la flora intestinal son: (Wind, 1994).

- Degradación de nutrientes.
- Síntesis de vitaminas.

- Producción de ácidos grasos volátiles y la reabsorción de metabolitos bacterianos.
- Síntesis de aminas activas y poliaminas.
- Acción sobre los productos de secreción endógena.
- Acción sobre el metabolismo de los xenobióticos.

En la actualidad, hay un creciente interés en desarrollar estudios que investigan si a través de la dieta se puede promover o mantener la colonización de bacterias benéficas que aumenten la inmuno-potenciación (Kimura y col., 1997), previniendo la invasión de bacterias patógenas (Vollaard y Classener, 1994), y proporcionando energía metabólica para el huésped (Gibson y col., 1995). Este concepto ha despejado términos como “probiótico”, “prebiótico” y “simbiótico” (Fuller, 1989).

## **Capítulo 2**

### **Probióticos**

#### **2.1 Un poco de historia**

En 1907, Ellie Metchnikoff realizó un estudio sobre la relación de la flora intestinal y la salud humana y propuso la hipótesis de que la longevidad que presentaban algunos habitantes de regiones rurales de Bulgaria y de zonas mediterráneas de Europa del este, era consecuencia del consumo regular del yogurt como parte importante de su dieta diaria, lo que suprimía la actividad putrefactiva de las bacterias residentes en el intestino (lo que deriva en padecimientos crónicos y neoplásicos). Estas observaciones, reflejaron la relación que puede haber entre la flora intestinal y la salud del hombre asociada con el consumo de alimentos específicos (Metchnikoff, 1907).

Los productos lácteos fermentados fueron utilizados como productos terapéuticos incluso antes de que se conociera la existencia de microorganismos, aunque su uso en la elaboración de alimentos, es uno de los más antiguos métodos para su producción y conservación (Leahy y col., 2005).

Lilly y Stillwell utilizaron por primera vez el término de probiótico, para nombrar a los productos de la fermentación gástrica (Lilly y Stillwell, 1965). Esta palabra se deriva de dos vocablos, del latín *-pro-* que significa por o en favor de, y del griego *-bios-* que quiere decir vida. Esta definición fue modificada y se redefinió el término de probióticos como microorganismos y compuestos que participan en el balance y desarrollo microbiano intestinal.

En la actualidad, la definición aceptada de probióticos es "aquellos microorganismos vivos, principalmente bacterias y levaduras, que son agregados como suplemento en la dieta y que afectan en forma beneficiosa al desarrollo de la flora microbiana en el intestino" (Fuller, 1989).

Los probióticos son microorganismos que estimulan las funciones protectoras del tracto digestivo, también son conocidos como bioterapéuticos, bioprotectores o bioprofilácticos, se utilizan para prevenir las infecciones entéricas y gastrointestinales (Penna, 1998).

## **2.2 Requisitos que debe cumplir un probiótico**

Para que un microorganismo pueda ser llamado probiótico, debe poseer las siguientes características (Pardio, 1994):

- Ser habitante normal del intestino
- Tener un tiempo corto de reproducción
- No ser patógeno ni tóxico
- Encontrarse en un gran número de células viables
- Sobrevivir al paso por el intestino y ahí realizar su metabolismo
- Ejercer efecto benéfico al huésped
- Ser estable durante el proceso de producción, comercialización y distribución para que pueda llegar vivo al intestino,
- Tener la capacidad de adherirse al intestino y prevenir la adhesión de otros microorganismos patógenos

El efecto protector de estos microorganismos se lleva a cabo mediante dos mecanismos: el antagonismo que impide la multiplicación de los patógenos y la producción de sustancias antibacterianas que impiden su acción patogénica. Este antagonismo está dado por la competencia por los nutrientes o los sitios de adhesión. Mediante la inmuno-modulación protegen al huésped de las infecciones induciendo a un aumento de la producción inmunoglobulinas, aumento de la activación de las células mononucleares y de los linfocitos (Penna, 1998). Las bacterias ácido lácticas pueden colonizar transitoriamente el intestino y sobrevivir

durante el tránsito intestinal además, por su adhesión al epitelio, modifican la respuesta inmune local del hospedero (Schiffrin, 1997).

## **2.3 Microorganismos probióticos**

En la región del colon, *Bifidobacterium* y *Lactobacillus*, son los géneros de mayor importancia, aunque no son los únicos; que predominan y es a quienes se les atribuyen los efectos benéficos en la salud del ser humano y son considerados probióticos por cumplir las características propias de ellos. La sobrevivencia al paso a través del TGI cuando son administrados en productos fermentados ha dado pie a numerosos estudios (Bezkorovainy, 2001). El potencial que presentan estos microorganismos como promotores de la salud, ha permitido que sean utilizados en productos fermentados que se han comercializado en varias partes del mundo (Arunachalam, 1999).

Cocteles de varios microorganismos en particular diversas especies de *Lactobacillus* y *Streptococcus* han sido utilizadas tradicionalmente para elaborar productos lácteos fermentados con el fin de promover la salud del ser humano. También, en los últimos años, han sido incorporadas algunas especies de bifidobacterias al demostrarse los efectos benéficos que estas pueden tener al ser ingeridas normalmente (Sanders, 1998).

Los investigadores se han enfocado al estudio del género *Bifidobacterium* como probiótico ya que éstas bacterias se han aislado de la flora intestinal del ser humano, a diferencia de las bacterias que tradicionalmente se han empleado para la elaboración del yogurt como *Lactobacillus bulgaricus* y *Streptococcus thermophilus* (Salminen, 1998).

### **2.3.1 Bifidobacterias**



Las bifidobacterias son habitantes normales del tracto gastrointestinal humano, difieren de las bacterias ácido lácticas porque son heterofermentativas al producir ácido láctico y ácido acético como principales productos de fermentación (Stiles y Holzapfel, 1997).

Los miembros del género *Bifidobacterium* son bacilos pleomórficos Gram positivos, cuya pared celular está formada por una capa gruesa de peptidoglicano que contiene polisacáridos, proteínas y ácidos teicóicos (Gomes y Malcata, 1999). Son bacterias no móviles y no formadoras de esporas. Presentan una morfología ramificada tomando formas de “Y” y “V” por lo cual fueron llamadas “*bifidus*”. La naturaleza ramificada de las bifidobacterias no solamente depende de la cepa, sino del medio utilizado para su cultivo. Son bacterias anaerobias estrictas, aunque algunas cepas pueden ser tolerantes al oxígeno en presencia de CO<sub>2</sub> (Orla-Jensen, 1984). La sensibilidad al oxígeno, puede diferir entre especies e incluso entre cepas de la misma especie (Shimamura y col., 1992; Ahn y col., 2001).

Estas bacterias fueron descubiertas, descubiertas por Henry Tissier en 1899, al ser aisladas de heces de niños alimentados con leche materna y las llamó *Bacillus bifidus communis* (Tissier, 1900), sin embargo Orla-Jensen, un microbiólogo danés propuso constituir un nuevo género y llamarlas *Bifidobacterium bifidus*, formando un enlace entre las bacterias ácido lácticas y las bacterias ácido propiónicas. Sin embargo, esto no fue un consenso y durante el siglo XX estuvieron clasificadas dentro del género *Lactobacillus* por su morfología y su característica de fermentativas obligadas (Orla-Jensen, 1984).

Gracias a la acumulación de estudios detallados en cuanto a su genética y

metabolismo, el género *Bifidobacterium* fue rescatado y hoy en día, las bifidobacterias forman un género filogenéticamente bien definido y separado de las bacterias ácido lácticas (Klein y col., 1998; Schell y col., 2002; Ventura y col., 2004).

**Tabla 3** Clasificación taxonómica del genero *Bifidobacterium* (adaptado de Klein y col., 1998).

---

<b>Dominio</b>	Bacteria
<b>Filum</b>	Actinobacteria
<b>Clase</b>	Actinobacteria
<b>Subclase</b>	Actinobacteridae
<b>Orden</b>	Bifidobacteriales
<b>Familia</b>	<i>Bifidobacteriaceae</i>
<b>Género</b>	<i>Bifidobacterium</i>

---

Las bifidobacterias son microorganismos probióticos que han sido ampliamente utilizados como tales, observando potenciales efectos benéficos en la salud. Sin embargo, se desconocen los mecanismos específicos por medio de los cuales actúan. Tal y como se ha hecho con otras especies de bacterias, las bifidobacterias también han sido sujeto de estudios diversos acerca de su metabolismo y de la optimización de su cultivo (Chick y col., 2001).

Es importante resaltar que ciertos carbohidratos como oligo-fructosa, inulina y rafinosa son promotores específicos del crecimiento de casi todas las especies de bifidobacterias por lo que han sido considerados compuestos bifidogénicos (Gibson y col. 1995).

### 2.3.2 Lactobacilos

El género *Lactobacillus* es un grupo de bacterias Gram positivas anaerobias, aunque son aerotolerantes a pesar de la ausencia de cadena respiratoria, con una tolerancia extremadamente alta al peróxido de hidrógeno. Estas bacterias han sido denominadas así, debido a que la mayoría de sus miembros convierte lactosa y otros monosacáridos en ácido láctico; se muestra también la clasificación taxonómica en la tabla 4. Son bacterias benéficas e incluso necesarias para el equilibrio de la flora intestinal. De la misma forma que las bifidobacterias, la producción de ácido láctico hace que su ambiente sea ácido, lo cual inhibe el crecimiento de bacterias patógenas. Algunas especies de *Lactobacillus* se han utilizado industrialmente para la producción de yogurt y otros alimentos fermentados (Bergey, 1989).

**Tabla 4** Clasificación taxonómica del genero *Lactobacillus* (adaptado de Bergey, 1989).

---

<b>Dominio</b>	Bacteria
<b>Filum</b>	Firmicutes
<b>Clase</b>	Bacilli
<b>Orden</b>	Lactobacillales
<b>Familia</b>	<i>Lactobacillaceae</i>
<b>Género</b>	<i>Lactobacillus</i>

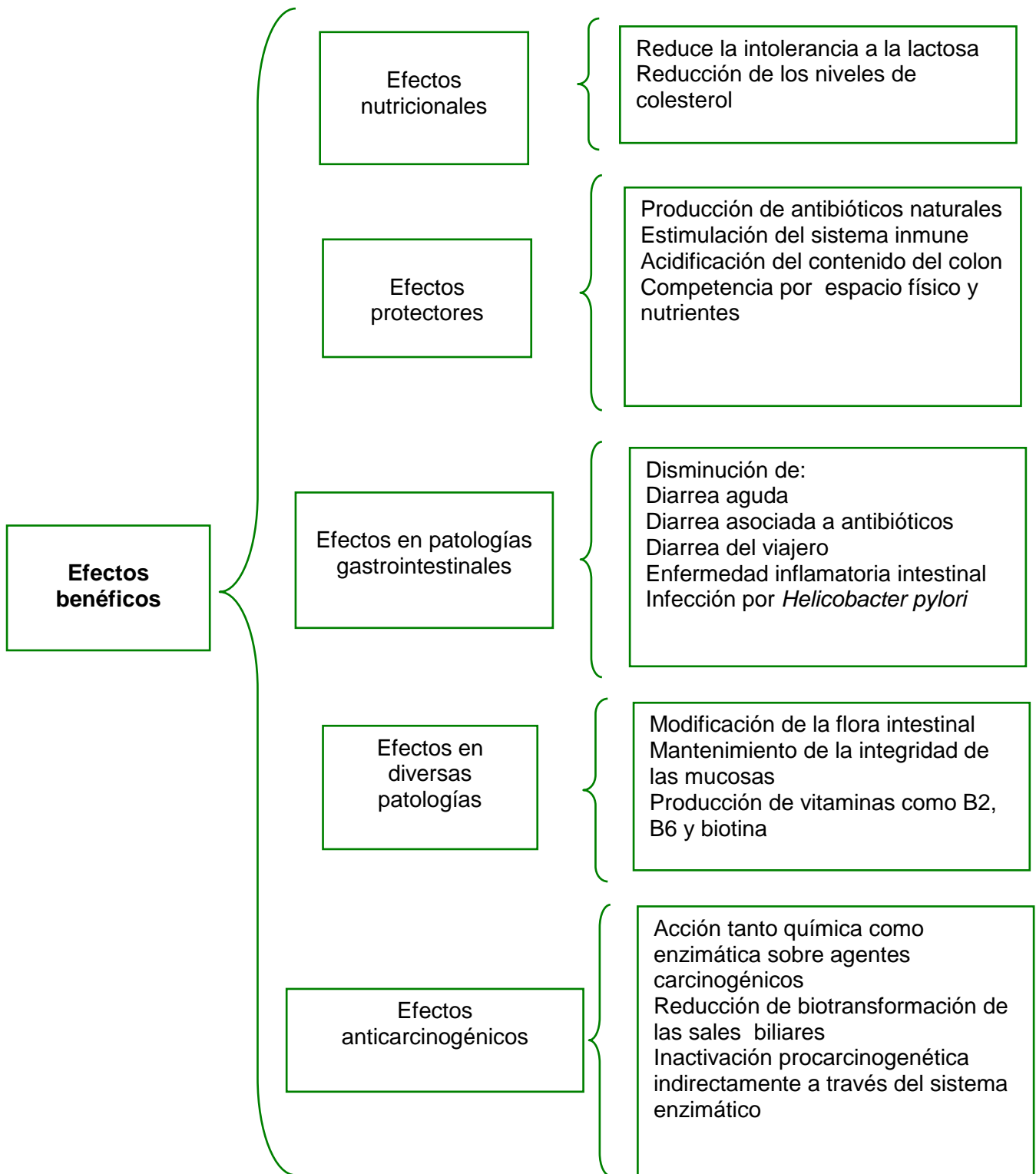
---

### 2.4 Efectos benéficos

La presencia de las bacterias probióticas en el TGI, se ha asociado con un gran número de efectos benéficos (Fig. 2), incluyendo la modificación de la flora intestinal, evitando la colonización patógena y previniendo el desequilibrio de ella, la producción de vitaminas como la B2, B6 y biotina, la asimilación de oligoelementos. Se han documentado efectos nutricionales al ayudar a reducir la intolerancia a la lactosa y reduciendo los niveles de colesterol, también se les ha atribuido un efecto protector ya que tienen la capacidad de producir antibióticos naturales y estimular el sistema inmune (Taranto y Fernández, 2003).

Los microorganismos probióticos ayudan a reducir la incidencia y duración de diarreas, al mantenimiento de la integridad de las mucosas y a combatir otras patologías gastrointestinales como colitis e infección por *Helicobacter pylori* (Hamilton-Miller, 2003).

Las bacterias probióticas, particularmente las bifidobacterias, han presentado efectos anticarcinogénicos aunque los mecanismos por medio de los cuales tienen su efecto aún no están claros, no obstante, el gran número de trabajos publicados al respecto (Tojo y Leis, 2003). Más adelante, en el capítulo 6 se hablará de los mecanismos propuestos hasta el momento.



**Figura 2** Efectos benéficos reportados posterior al consumo de probióticos.

(adaptado de Tojo y Leis, 2003).

## **2.4.1. Efectos nutricionales**

### **2.4.1.1. Intolerancia a la lactosa**

Los probióticos contribuyen a mejorar la digestión de la lactosa y reducen la sintomatología por la mala absorción, gracias a que los microorganismos como *Lactobacillus bulgaricus* y *Streptococcus thermophilus* utilizados en la elaboración de yogurt, poseen una actividad enzimática ( $\beta$ -galactosidasa) que sigue funcionando en el intestino y permite la digestión del disacárido (Mao y col., 2008).

### **2.4.1.2 Reducción de los niveles de colesterol**

Algunos probióticos pueden ejercer efecto hipocolesterolémico, es decir que contribuyen a la disminución del colesterol sanguíneo de tres maneras distintas:

1. Utilizando el colesterol en el intestino y reduciendo así su absorción
2. Aumentando la secreción de sales biliares
3. Produciendo ácidos grasos volátiles en el colon que pueden ser absorbidos e interferir con el metabolismo de los lípidos en el hígado (Bouhnik y col., 2007).

## **2.4.2. Efectos protectores**

### **2.4.2.1 Estimulación del sistema inmune**

Se ha probado que algunos probióticos estimulan el sistema inmune. Los mecanismos de acción no son específicos, lo cual resulta en una respuesta inmune hacia una gran variedad de antígenos (Schiffrin 1997). Las bacterias ácido lácticas pueden colonizar transitoriamente el intestino y sobrevivir durante el tránsito intestinal además, por su adhesión al epitelio, modifican la respuesta inmune local del hospedero. Diversos estudios sugieren que el consumo de

probióticos podría ayudar a regular las alteraciones del sistema inmune que se observan en casos de alergia y por lo tanto, a reducir los síntomas asociados con esta patología (Savilahti y col., 2008).

### **2.4.3. Efectos en patologías gastrointestinales**

#### **2.4.3.1 Diarrea aguda**

El uso de probióticos representa una alternativa prometedora en la prevención y tratamiento de diarreas al proteger al intestino frente a los patógenos compitiendo por el espacio físico y por los nutrientes. Así mismo, los probióticos producen sustancias antibacterianas como bacteriocinas, producen ácidos grasos de cadena corta que contribuyen a disminuir el pH del lumen intestinal, inhibiendo bacterias patógenas y manteniendo el buen funcionamiento de la mucosa intestinal. Estos microorganismos también ayudan a disminuir la permeabilidad intestinal y aumentan la producción de inmunoglobulinas tipo IgA, para la regulación de citocinas y de la respuesta inmune (Mao y col., 2008).

#### **2.4.3.2 Diarrea asociada a antibióticos**

El uso de antibióticos para combatir cualquier infección, altera el equilibrio de la flora intestinal ya que también se eliminan los lactobacilos y bifidobacterias, que son los responsables de la resistencia a la colonización por patógenos, produciéndose infecciones por microorganismos oportunistas (Mao y col., 2008).

#### **2.4.3.3 Diarrea del viajero**

La diarrea del viajero es un padecimiento que se presenta al cambiar los hábitos alimenticios de una región diferente a la que vivimos. Muchos viajeros pueden desarrollar una diarrea aguda cuando visitan zonas de alto riesgo, la mayoría de

casos no es severa, sin embargo la profilaxis es efectiva según los estudios, mediante la administración de probióticos (Mao y col., 2008).

#### **2.4.3.4 Enfermedad inflamatoria intestinal (colitis)**

La predisposición genética, las alteraciones inmunológicas, el estrés y las bacterias patógenas interactúan como agentes desencadenantes de este padecimiento. La administración de probióticos empleada como una terapia de antagonismo bacteriano, es capaz de desplazar a las bacterias con potencial patógeno, con el subsiguiente aumento de bifidobacterias, modificando favorablemente la exagerada respuesta inflamatoria, mejorando el epitelio intestinal y disminuyendo sus síntomas (Lémann, 2007).

#### **2.4.3.5 Infección por *Helicobacter pylori***

Este microorganismo es un patógeno Gram negativo responsable enfermedades como gastritis, ulcera péptica y cáncer gástrico. Estudios *in vitro* y en humanos han demostrado que los probióticos poseen un efecto antagónico contra *H. pylori*, inhibiendo su colonización gástrica e impidiendo el desarrollo de la patología relacionada, inhiben la actividad de la enzima ureasa, necesaria para que el patógeno permanezca en el ambiente ácido estomacal (Hamilton-Miller, 2003).

#### **2.4.4. Efectos anticarcinogénicos**

Se ha demostrado que las bacterias ácido lácticas y los productos fermentados elaborados con ellas, tienen una actividad potencial anticarcinogénica. *Bifidobacterium longum* y *B. infantis* son agentes efectivos contra los tumores. Su mecanismo de acción se debe a la supresión de las enzimas bacterianas, a la activación del sistema inmune del huésped y a la reducción del pH intestinal. Las bifidobacterias son capaces de metabolizar los compuestos carcinogénicos o



reaccionar con las enzimas que desarrollan la formación de carcinógenos. Un estudio mostró que existe una relación entre el consumo de bifidobacterias y la reducción del riesgo de contraer cáncer de colon. Dada la posibilidad de que exista un beneficio relacionado a la alta prevalencia de esta enfermedad, el interés científico se ha intensificado en los últimos años, con el objetivo de determinar el papel potencial de las bifidobacterias para reducir el riesgo de contraer cáncer colorrectal (Donaldson, 2004).

Por otro lado, las sales biliares secundarias procedentes de la degradación de la bilis se han relacionado como sustancias iniciadoras del cáncer de colon. En este sentido, se considera que un alto número de lactobacilos en el intestino pueden reducir la biotransformación de las sales biliares y por tanto disminuir el riesgo de sufrir este tipo de cáncer. Los probióticos muestran una acción antagonista sobre la proliferación de células tumorales quizás debido a una estimulación del sistema inmune tanto a nivel local (intestino), como a nivel sistémico o general (Máire y col., 2005).

## **2.5 Desarrollo de alimentos probióticos**

A partir de 1986, además de la microflora tradicional del yogurt (*Streptococcus salivarius* ssp. *thermophilus* y *Lactobacillus delbrueckii* ssp. *bulgaricus*, se ha adicionado una tercera bacteria del género *Bifidobacterium*, algunas veces asociada con *Lactobacillus acidophilus*. El producto que contiene esta bacteria presenta características organolépticas bastante aceptables, y ha llamado la atención de consumidores, industriales, investigadores y médicos (Ballonge, 1998). A partir del año 1980, gracias a sus propiedades terapéuticas, los japoneses las incluyeron en sus dietas (Mitsuoka, 1990; Ebissawa y col., 1987).

En México, actualmente la población ha mostrado gran interés por modificar sus hábitos alimenticios, aumentando el consumo de productos lácteos fermentados con el fin de obtener algún efecto benéfico para su salud (Tabla 5).

**Tabla 5** Productos lácteos y farmacéuticos que contienen microorganismos probióticos, que se comercializan actualmente en México.

<b>Compañía</b>	<b>Marca</b>	<b>Cultivo</b>
Alpura	Vivendi	Bifidobacterias
Danone	Activia	Bifidobacterias
DIBA	Neoflor	<i>Enterococcus faecium</i>
IVAX	Liolactil (cápsulas)	<i>Lactobacillus casei</i> ssp. rhamnosus
Lala	Bio 4	<i>Lactobacillus casei</i>
Lala	Vive	Bifidobacterias
LC Carrot	Lacteol fort (cápsulas)	<i>Lactobacillus acidophilus</i> ssp. boucardii
Lyncott	Yakin	<i>Lactobacillus bulgaricus</i> <i>Lactobacillus acidophilus</i> <i>Lactobacillus rhamnosus</i> <i>Lactobacillus casei</i> <i>Streptococcus thermophilus</i>
Merck	Floratil	<i>Saccharomyces boulardii</i>
Nestlé	Chamyto	<i>Lactobacillus acidophilus</i>
Sanofi	Sinuberase	<i>Lactobacillus acidophilus</i>
Aventis		
Sanofi	Sinuberase suspensión	<i>Bacillus clausii</i>
Aventis		
Sanofi	Sinuberase	<i>Lactobacillus acidophilus</i>
Aventis	comprimidos	
Sigma alimentos	Yoplus	Bifidobacterias
Tornel	Levadura Z-37	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>
Unifoods	Bonacult	<i>Lactobacillus rhamnosus</i>
Yakult	Yakult	<i>Lactobacillus casei</i> Shirota
Yakult	Soful	<i>Lactobacillus casei</i> Shirota

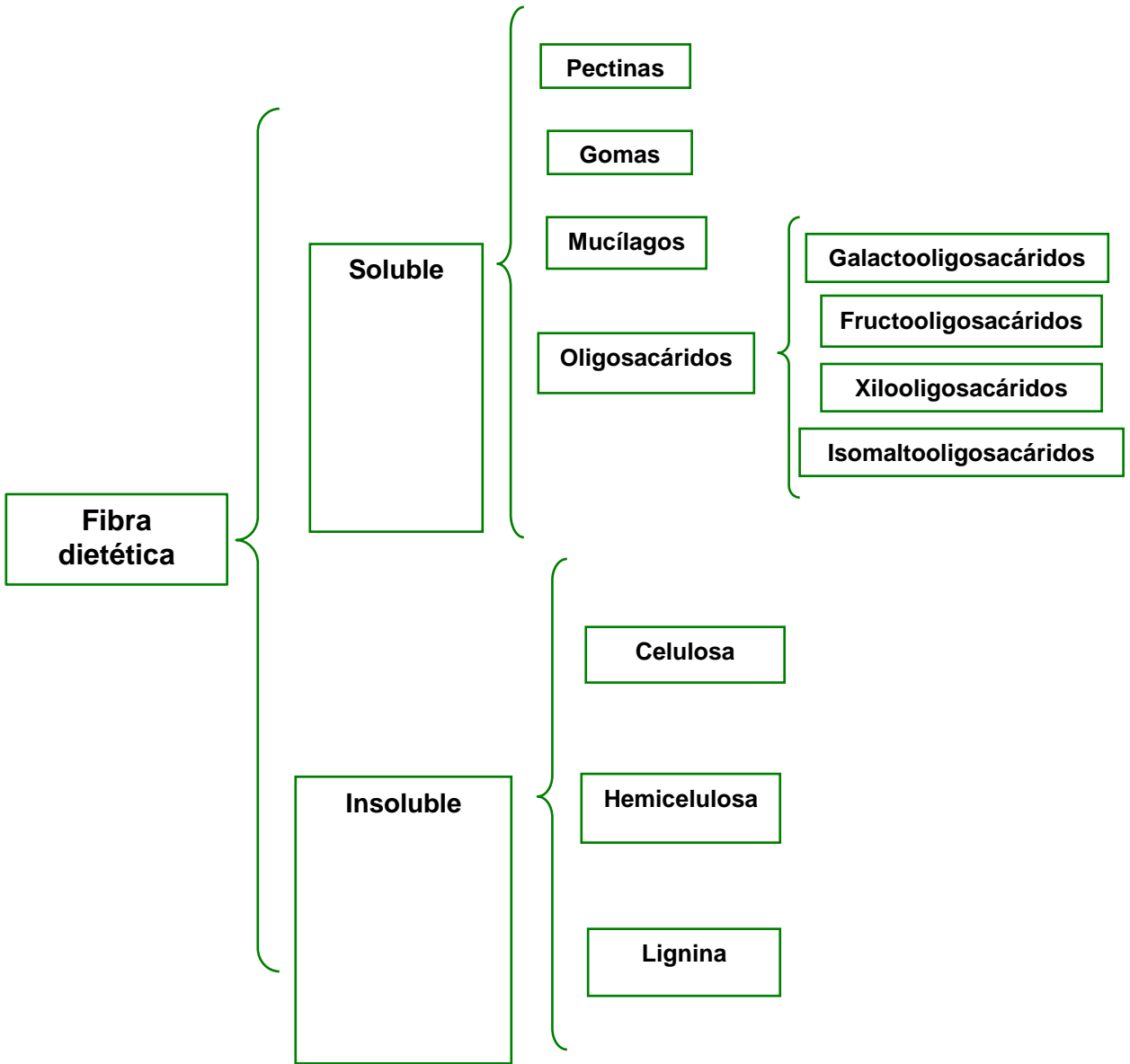
## **CAPÍTULO 3**

### **Prebióticos**

#### **3.1 Fibra alimentaria**

Tradicionalmente se considera que la fibra dietética esta constituida por carbohidratos complejos de origen vegetal, con un grado de polimerización mayor o igual a tres, que no son digeridos por las enzimas humanas (Donnelly, 2003). La fibra dietética, se clasifica en dos grupos principales según sus características químicas y sus efectos en el organismo: fibra insoluble y fibra soluble (Zarzuelo, 2001). La fibra insoluble engloba a la celulosa, hemicelulosas y lignina que como acciones funcionales se le atribuye el incremento del paquete fecal y el estímulo de la motilidad intestinal. Son parcialmente fermentables en el intestino por las bacterias colónicas y no forman dispersión en agua (Delgary y col., 1997).

Por otra parte, la fibra soluble está representada fundamentalmente por pectinas, gomas, mucílagos, galactooligosacáridos y fructooligosacáridos (inulina), su principal característica es la capacidad para atrapar agua y formar geles viscosos, esta fibra es totalmente fermentable por los microorganismos del colon, por lo que estimulan el desarrollo de la flora intestinal. Al igual que la fibra insoluble, ayuda a disminuir la absorción de grasas y azúcares de los alimentos, lo que contribuye a regular los niveles de colesterol y de glucosa en sangre (Chandalia y col., 2000). La figura 3 muestra un desglose de los conocimientos actuales sobre la fibra (Ha y col., 2000).



**Figura 3** Clasificación de la fibra dietética (adaptado de Chandalia y col., 2000).

En los últimos años ha crecido el interés por el uso de fibra soluble con el fin de estimular, el crecimiento de ciertas bacterias intestinales, por lo que se han considerado compuestos con efectos prebióticos. El término *prebiótico* fue introducido en 1995 y fue definido como “*aquel componente no digerible de los alimentos, que resulta beneficioso para el huésped porque produce estimulación selectiva del crecimiento y/o actividad de una o de un número limitado de bacterias en el colon*” (Gibson y Roberforid, 1995).

Para que una sustancia pueda ser definida como prebiótico, debe cumplir los siguientes requisitos: (Maté, 1996)

- Ser de origen vegetal.
- Formar parte de un conjunto muy heterogéneo de moléculas complejas.
- No ser digerida por las enzimas digestivas.
- Ser fermentada por las bacterias colónicas.
- Ser osmóticamente activa.

### **3.2 Oligosacáridos**

Sólo algunos componentes de la fibra soluble son denominados prebióticos, éstos son carbohidratos de cadenas relativamente cortas (oligosacáridos) que se encuentran de manera natural en algunos alimentos. Se hallan en la naturaleza en cantidades pequeñas como azúcares libres o glicoconjugados, en leche humana y en el calostro de varios mamíferos (Bucke y Rastall, 1990). Generalmente, son encontrados como azúcares de reserva en semillas y tubérculos que son utilizados al iniciar el crecimiento. En años recientes, su efecto en la fisiología gastrointestinal, ha retomado importancia para la salud humana (Van Loo y col., 1999).

Estos compuestos son resistentes a la hidrólisis de las enzimas digestivas humanas ( $\beta$ -glucosidasa, maltasa, isomaltasa y sacarasa) específicas para enlaces glucosídicos alfa (Trowell y col., 1976; Rojas, 1994) lo que hace que pasen a través del intestino delgado sin ser digeridos y alcancen el colon en una forma no modificada volviéndose disponibles para las bacterias que habitan en esta región principalmente bifidobacterias y lactobacilos, generando de esta forma una biomasa bacteriana saludable y un pH óptimo (Oku y col., 1984; Nilsson y col., 1998; Ellegard y col., 1997; Gibson y col., 2004).

La cantidad de oligosacáridos presentes en la dieta varía dependiendo de las costumbres alimentarias de la población y de la disponibilidad de alimentos que los contengan. Las fuentes más importantes de prebióticos en la dieta se muestran en la tabla 6 (Van Loo y col., 1995).

**Tabla 6** Fuentes naturales de prebióticos (Mitsuoka, 1990; Roberfroid, 1993).

Fuente	Nombre científico	Unidades de fructosa	Fructooligosacáridos % en materia fresca
<b>Plátano</b>	<i>Musa ssp.</i>	2	0.3-0.7
<b>Centeno</b>	<i>Secale cereale</i>	2	0.5-1.0
<b>Poro</b>	<i>Allium ampeloprasum</i>	n <sup>a</sup>	2.0-10.0
<b>Trigo</b>	<i>Triticum aestivum</i>	n	0.8-4.0
<b>Ajo</b>	<i>Allium sativum</i>	n	1.0-16.0
<b>Chicoria (raíz)</b>	<i>Cichorium intybus</i>	n	15.0-24.0
<b>Espárrago</b>	<i>Asparagus officinalis</i>	2-4	2.0-3.0
<b>Alcachofa Jerusalén</b>	<i>Helianthus tuberosus</i>	2	16.0-22.0
<b>Alcachofa globo</b>	<i>Cynara scolymus</i>	2	3.0-10.0
<b>Cebolla</b>	<i>Allium cepa</i>	2-4	1.1-7.5
<b>Diente de león</b>	<i>Taraxacum officinale</i>	n	12.0-15.0
<b>Dalia</b>	--	n	13.0
<b>Bardana</b>	--	2-4	3.6

n<sup>a</sup> es >4 o número de unidades de fructosa individuales no descrito.

Los oligosacáridos son cadenas formadas por diferentes azúcares como fructosa, galactosa, xilosa, isomaltosa, glucosa, entre otras. Son llamados respectivamente, fructooligosacáridos, galactooligosacáridos, xilooligosacáridos, e isomaltooligosacáridos (Gibson y Rastall, 2006). Estos compuestos se han aislado por diferentes métodos para ser posteriormente incorporados en alimentos procesados (Tabla 7).

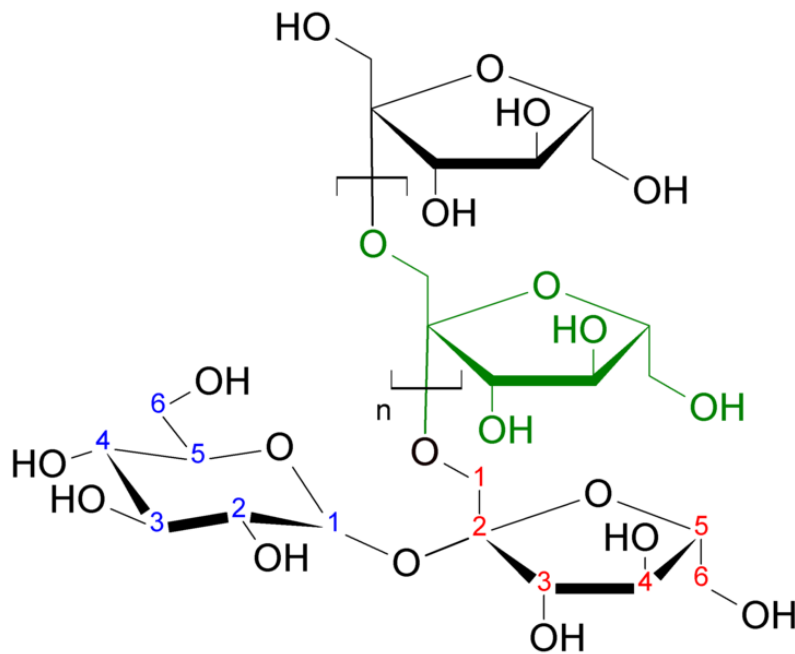
**Tabla 7** Métodos de extracción de algunos oligosacáridos (adaptado de Rastall y Gibson, 2006).

<b>Prebiótico</b>	<b>Método de obtención</b>
<b>Inulina</b>	Extracción en agua caliente de raíz de chicoria (seguida de hidrólisis enzimática) o polimerización de monómeros de fructosa
<b>Fructooligosacárido (FOS)</b>	
<b>Galactooligosacárido (GOS)</b>	Transgalactosilación enzimática de lactosa
<b>Xylooligosacárido (XOS)</b>	Hidrólisis enzimática de plantas (xilanas)
<b>Isomaltooligosacárido (IMO)</b>	Transglucosilación de almidón licuado
<b>Lactulosa</b>	Isomerización de lactosa

En la actualidad los oligosacáridos más estudiados y reconocidos con actividad prebiótica son los fructooligosacáridos mejor conocidos como fructanos. Este es un término genérico empleado para describir a todos los oligo o polisacáridos de origen vegetal, y se refiere a cualquier carbohidrato en el cual predomina una o más uniones fructosil-fructosa dentro de las uniones glucosídicas (Gibson y Rastall, 2006).

La inulina es el fructooligosacárido más común, y más ampliamente encontrado en la naturaleza, se halla en plantas principalmente como reserva de energía y como crio-protector (en temporada de invierno). Es un fructano lineal compuesto de

oligómeros y polímeros en los cuales el grado de polimerización (DP) varía entre 2 y 65 unidades, la figura 4 muestra la estructura de la inulina obtenida de la raíz de chicoria (Van Loo y col., 1995).



**Figura 4** Estructura química de la inulina: oligofructosa parcialmente hidrolizada (adaptado de Gibson y Rastall, 2006)



### 3.3 Desarrollo de nuevos prebióticos

Mientras que los conocimientos de la interacción ente la microflora intestinal y la salud del huésped aumentan, mas prebióticos han sido diseñados con propósitos específicos utilizando además diferentes fuentes primarias; polímeros nativos o aquellos que han sido transformados en oligosacáridos que tienen efecto prebiótico incluyendo dextrano, exopolisacáridos bacterianos, quitina y quitosano y componentes de la fibra dietaria encontrados en cereales. Estos materiales son abundantes y no son costosos, otra ventaja importante al desarrollar prebióticos potenciales (Olano-Martin y col., 2000; Korakli y col., 2002; Charalampopoulos y col., 2002).

Actualmente en Europa se comercializan tres tipos de oligosacáridos que tienen su eficacia probada, estos son fructooligosacáridos (incluyendo inulina), *trans*-galactooligosacáridos y lactulosa, algunos experimentos en humanos intentan confirmar el efecto prebiótico de FOS y lactulosa (Tuohy y col., 2001).

En Japón, se han probado y utilizado otros prebióticos, algunos con mejores efectos que otros. Además, el uso de la glicobiología ofrece la manufactura de prebióticos multi-funcionales; esto incluye fórmulas con capacidades anti-adherentes contra bacterias patógenas presentes en alimentos, del tipo que resisten al paso por el colon distal (lugar donde ocurren mayormente los desordenes del colon); carbohidratos que atenúan las propiedades de virulencia de ciertos microorganismos y prebióticos que tienen como blanco especies individuales de bacterias del tracto (Gibson y col., 2000).

## **CAPÍTULO 4**

### **Simbióticos**

Otra posibilidad de ayudar al mantenimiento y desarrollo de la flora intestinal es el uso de simbióticos, descritos como la combinación en un mismo producto de probióticos y prebióticos. Esta combinación podría mejorar la supervivencia del microorganismo probiótico, ya que el sustrato se agrega como prebiótico, es específico y está fácilmente disponible para su fermentación (Furrie y col., 2005).

En la actualidad, se ha dirigido la investigación a la creación de productos alimenticios que mas allá de su aporte nutricional, se obtenga un beneficio extra en la salud de quien lo consuma, producto al cual se ha denominado como “alimento funcional”; el cual se considera como un alimento que se consume como parte de una dieta normal y contiene componentes biológicamente activos, que ofrecen beneficios para la salud y reducen el riesgo de sufrir enfermedades. Algunos ejemplos de alimentos funcionales son los alimentos que contienen determinados minerales, vitaminas, ácidos grasos o fibra alimenticia, los alimentos a los que se han añadido sustancias biológicamente activas, como los fitoquímicos u otros antioxidantes y los probióticos, que tienen cultivos vivos de microorganismos beneficiosos (Palou y Serra, 2000).

En orden a lo anterior, la adición de fibra dietaria a productos lácteos fermentados ha resultado en una forma fácil para incluir prebióticos y proveer sustrato a bacterias probióticas en la dieta normal de las personas; además, con esta campaña se han lanzado diversos productos ofreciendo los beneficios demostrados que trae consigo el consumo de microorganismos probióticos y los propios sustratos selectivos (prebióticos) que facilitan la colonización del epitelio del colon proximal (Shah, 2007).

Actualmente, se incorporan dichos carbohidratos en alimentos con la intención de mejorar su efecto prebiótico. Esto tiene importante relevancia en occidente donde las dietas convencionales cuentan sólo con pequeñas cantidades de oligosacáridos en la ingesta diaria (2-5 g/día) (Macfarlane y Cummings, 1999; Roberfroid 1993). La tabla 8 muestra algunos probióticos, prebióticos y combinación adecuada de algunos de ellos.

**Tabla 8** Probióticos, prebióticos y simbióticos comúnmente utilizados (Collins & Gibson, 1999).

<b>Probióticos</b>	<b>Prebióticos</b>
<i>Lactobacilli</i>	FOS (oligofruktosa y neozucar)
<i>Lactobacillus acidophilus</i>	Inulina
<i>L. casei</i>	GOS
<i>L. delbrueckii ssp. bulgaricus</i>	Lactulosa
<i>L. reuteri</i>	Lactitol
<i>L. brevis</i>	
<i>L. cellobiosus</i>	<b>Simbióticos</b>
<i>L. curvatus</i>	Bifidobacterias + FOS
<i>L. fermentum</i>	Lactobacilos + lactitol
<i>L. plantarum</i>	Bifidobacterias + GOS
Coco Gram positivo	
<i>Lactococcus lactis ssp. cremoris</i>	
<i>Enterococcus faecium</i>	
<i>Streptococcus salivarius ssp. thermophilus</i>	
<i>S. diacetylactis</i>	
<i>S. intermedius</i>	
Bifidobacteria	
<i>Bifidobacterium bifidum</i>	
<i>B. adolescentis</i>	
<i>B. animalis</i>	
<i>B. infantis</i>	
<i>B. longum</i>	
<i>B. thermophilum</i>	

<sup>1</sup> Algunos aún en evaluación. FOS, Fructooligosacáridos; GOS, Galactooligosacáridos

## 4.1 Interacción prebióticos-flora intestinal

Se ha reportado que diferentes concentraciones de algunos oligosacáridos, tienen la capacidad de promover el desarrollo de microorganismos cuyo metabolismo tiene consecuencias fisiológicas positivas (Fuller y Gibson, 1997; Gibson y col., 2000).

La fermentación de prebióticos da lugar, entre otros productos, a la formación de ácidos grasos de cadena corta (AGCC). Los efectos fisiológicos atribuidos más importantes de estos subproductos consisten en disminuir el pH intraluminal, estimular la reabsorción de agua y sodio, fundamentalmente a nivel de colon ascendente, y potenciar la absorción de cationes bivalentes (Gibson y col., 2004), lo que favorece la reducción de microorganismos patógenos en esa región (Morisse y col., 1993; Apajalahti y col., 2002).

Las bacterias que son estimuladas por estos compuestos son benéficas por naturaleza entre las que se encuentran principalmente los géneros *Bifidobacterium* y *Lactobacillus* (Gibson y col., 1999, 2004; McBain y Macfarlane, 2001). Se ha comprobado que estimulando selectivamente el crecimiento de ellas, se eleva el potencial de salud del hospedero, aunque hasta el momento, los mecanismos moleculares que están involucrados en estos efectos son desconocidos (Cagigas y Blanco, 2002). En algunos casos, se ha observado la disminución de clostridios y bacterioides, al suplementar en voluntarios sanos una dieta controlada con 15 g/día, de inulina o FOS durante 15 días (Gibson y col., 1995; Rycroft y col., 2001).

Las especies bacterianas difieren en relación a las preferencias de sustratos y a las necesidades para el crecimiento. Por ello, la composición química y la estructura de la ingesta, determina ampliamente la distribución de la comunidad microbiana en el tracto intestinal (Savory 1992; Wagner y Thomas, 1987).

La capacidad del sistema digestivo para digerir y absorber nutrientes es, en parte, dependiente de la distribución de especies y de la población total de microorganismos residentes. Por ello, los cambios en la composición de la dieta o en la densidad de nutrientes pueden tener efectos muy importantes sobre la población microbiana intestinal lo que a su vez influye en la capacidad de los organismos para digerir y absorber nutrientes (Gibson y col., 1996; Hillman, 1999; Reid y Hillman, 1999).

Los simbióticos se pueden definir como “una mezcla de probióticos y prebióticos que benefician al huésped al mejorar la sobrevivencia e implantación de cultivos microbianos de al dieta en el TGI, estimulando selectivamente el crecimiento y/o activando el metabolismo de uno o un limitado numero de bacterias benéficas para la salud” (Gibson y Roberfroid, 1995). Existen diferentes mecanismos por los cuales estos efectos pueden ocurrir como incrementar la sobrevivencia de bacterias probióticas y alargar su vida en los productos en los que se consumen como resultado de la adición de prebióticos ayuda a incrementar la ingestión de una mayor cantidad de células viables. También se puede adquirir un mayor número de probióticos al alimentarse simultáneamente con un prebiótico que pueda ser utilizado competitivamente por el probiótico (Holzapfel y Schillinger, 2002). Además, la presencia del prebiótico puede no solo estimular el crecimiento o la actividad del probiótico sino también a la flora nativa que habita el colon que es considerada benéfica también (Roberfroid, 1998); es posible por lo tanto, dirigir un simbiótico a dos diferentes regiones del TGI, por ejemplo al intestino grueso y al delgado (Holzapfel y Schillinger, 2002).

En un estudio con cerdos de engorda, Bomba y colaboradores (2002), encontraron que cuando se administraba FOS al mismo tiempo que con el probiótico *Lactobacillus paracasei* había un incremento significativamente mayor de lactobacilos y bifidobacterias que el observado con el probiótico solo.

Otros estudios han mostrado una persistencia incrementada de probióticos en preparaciones simbióticas ambos en términos de la localización en el colon (Rastall y Maitin, 2002) y cuanto tiempo se pueden seguir observando los efectos al cesar el tratamiento (Roberfroid, 2001), el último siendo un posible indicador de mejor implantación del probiótico al medio o de un incremento general de la flora nativa causado por el prebiótico.

La modulación inmune puede ser mas efectiva con simbióticos, y puede ser debida a que diferentes componentes actúan en diferentes sitios; la misma combinación de pro y prebióticos fue usado por Femia y colaboradores en 2002, y fueron medidos parámetros de inmunidad. Los resultados mostraron que las células mononucleares de sangre periférica fueron específicamente afectadas por probióticos pero en algunos compartimentos inmunes un mayor efecto se observó debido al simbiótico (Roller y col., 2004).

## CAPÍTULO 5

### Cáncer

El cáncer es una enfermedad que constituye un problema complejo con dos vertientes, una social y otra biológica. Es un problema social, por ser una temible enfermedad aún no completamente conocida ni controlada por la ciencia, y es además la segunda causa de muerte en los países desarrollados. Esta enfermedad resulta, al mismo tiempo, un fascinante problema biológico porque sus orígenes están ligados al funcionamiento mismo de la célula eucariótica (Villa y Torroella, 1997).

El cáncer es una de las principales causas de muerte. De los 58 millones de muertes que se registraron en el mundo en 2005, 7,6 millones (13%) se debieron al cáncer (OMS, 2006).

**Tabla 9** Principales tipos de cáncer que se presentan en la población (OMS, 2006).

<b>Tipo de cáncer</b>	<b>Mortalidad anual mundial</b>	<b>%</b>
<b>Pulmón</b>	1,3 millones	31.56
<b>Estómago</b>	casi 1 millón	24.28
<b>Hígado</b>	662 000	16.07
<b>Colon</b>	655 000	15.90
<b>Mama</b>	502 000	11.96

Más del 70% de las muertes por cáncer registradas en 2005 se produjeron en países de bajos y medianos ingresos. Se prevé que el número mundial de muertes

por cáncer siga aumentando en todo el mundo y alcance los 9 millones en 2015 y los 11.4 millones en 2030 (OMS, 2006).

Los tipos de cáncer más frecuentes en todo el mundo son, en hombres: pulmón, estómago, hígado, colon y recto, esófago y próstata; en las mujeres: de mama, pulmón, estómago, colon y recto y cuello uterino.

En México, en el año 2002, los tumores malignos fueron la segunda causa de decesos, 58 599 personas fallecieron por éstos, el volumen representa 12.7% del total de las defunciones registradas (INEGI, 2002).

## **5.1 Proceso carcinogénico**

Una célula cancerosa se desarrolla a partir de células normales durante un complejo proceso de transformación. Para que una célula entre en este proceso se requiere de un agente carcinogénico, el cual la llevará a la desestabilización del ciclo celular, posteriormente a una transformación y finalmente a la formación de una neoplasia. El primer paso del proceso carcinogénico es conocido como *iniciación* en el cual, la célula sufre un daño, permanente y hereditario, en su estructura genética, que si no es reparado, se fija como mutación. Un requisito indispensable es que el daño al DNA ocurra por lo menos durante un ciclo de replicación celular, y de esta manera inducir la posibilidad de que el DNA dañado se replique antes de que se repare. Las células que sufren esta alteración se les conoce como células iniciadas (Villa y Torroella, 1997).

La segunda etapa en el desarrollo del cáncer es conocida como *promoción*, proceso reversible en el cual ocurre una expansión clonal, que conduce a una proliferación de células fenotípicamente alteradas en forma de focos o de nódulos,



debido a los cambios genéticos producidos en la iniciación. Resultados experimentales indican que existen sustancias que en sí no son carcinogénicas, pero que administradas junto con un iniciador promueven la aparición de un número mayor de tumores. Un hecho sobresaliente en la carcinogénesis experimental es que si bien durante la promoción temprana se llegan a desarrollar varios nódulos, la mayoría de ellos involucionan y sólo unos pocos progresan hasta constituir un carcinoma. Los agentes que inducen este proceso son llamados promotores y a diferencia de los carcinógenos, los promotores no causan cáncer por sí mismos. Algunos carcinógenos son lo suficientemente potentes para no necesitar de un promotor para causar cáncer como lo son las radiaciones ionizantes (Dudley 2004).

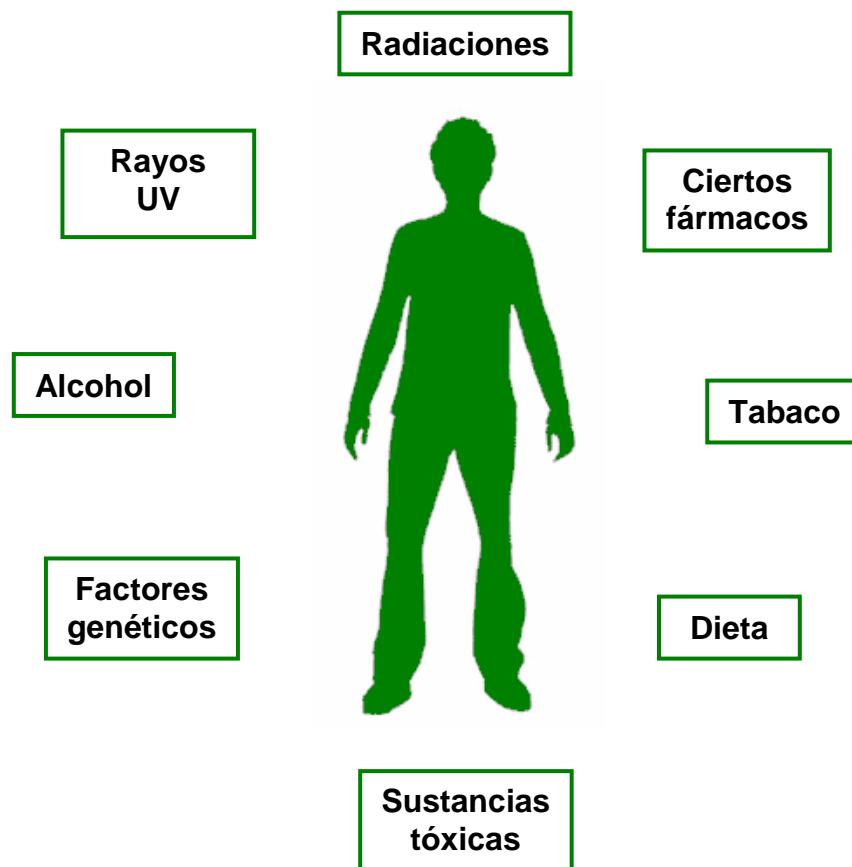
En la tercera etapa del proceso carcinogénico, denominada progresión, se presentan lesiones proliferativas con células transformadas resultantes de la promoción, los nódulos, los cuales sufren un número de cambios adicionales que le confieren características fenotípicas que todas ellas son expresión del carácter maligno. Sin embargo esta etapa no se puede considerar como una secuencia ordenada de cambios que se puedan predecir, pues el tiempo y carácter de dichos cambios puede variar ampliamente durante la evolución de diferentes neoplasias (Carrasco, 1998).

## **5.2 Factores de riesgo.**

Hay más de cien tipos de cáncer diferentes y, como la causa exacta de la mayoría no se conoce, la identificación de los factores de riesgo se ha convertido en un aspecto importante para su prevención. Muchos factores de riesgo como la edad, sexo o factores genéticos son inevitables. Sin embargo, algunos otros factores como los ocupacionales (exposición a radiaciones, solventes, pesticidas, asbesto

y numerosas sustancias industriales), ambientales o del estilo de vida pueden ser evitados (Fig. 5).

Muchos de estos factores pueden ser eliminados, minimizados o controlados, sin embargo, alrededor del 30% de las muertes por esta enfermedad están directamente relacionadas con el tabaco produciendo cáncer de pulmón, boca, garganta, laringe, páncreas y vejiga (American Cancer Society, 2003).



**Figura 5** Principales factores precursores de lesiones neoplásicas (Barcelo, 1996).

Actualmente es bien conocido que el desarrollo de cualquier tipo de cáncer es producido por alguna alteración en la estructura del DNA, donde la mayoría de estas alteraciones implican mutaciones en ciertos genes llamados proto-oncogenes, genes supresores de tumores o en genes de reparación de ADN (Mohandas, 2001).

### **5.3 Alimentación y cáncer**

La dieta juega un papel importante en la salud humana y en el desarrollo de muchas enfermedades. Estudios epidemiológicos indican que en países desarrollados entre el 10 y el 70 % de todos los cánceres humanos están asociados con la dieta (Barcelo, 1996).

Se observó que existe una alta correlación entre cáncer de colon y consumo de carne, cáncer de mama e ingesta de grasa, cáncer de estómago y una alimentación abundante en cereales utilizados como harinas. Por ejemplo, un estudio de incidencia de cáncer realizado en Japón por Tsukuma y colaboradores (2000) indican que el riesgo de cáncer colorrectal fue del 19.8 % en 1995 y se espera que alcance el 26.2 % para el 2015, debido al tipo de alimentación

Sin embargo, el papel de la dieta en el cáncer no está solamente restringido a la liberación de carcinógenos, ya que un número considerable de factores de la dieta poseen actividades antimutagénicas y/o anticarcinogénicas significativas (Barcelo, 1996). El consumo frecuente de frutas frescas y vegetales está asociado con una baja incidencia de cáncer, debido a que éstos contienen, entre otras ciertos compuestos fenólicos naturales que poseen propiedades antioxidantes (Bhimani y col., 1993).

Las anteriores aseveraciones están basadas en un gran número de estudios epidemiológicos. En el campo de la carcinogénesis química, uno de los objetivos es conocer los mecanismos de acción de los diferentes agentes que producen cáncer y extrapolar la información que se obtenga del nivel experimental hacia el ser humano.

## **5.4 Cáncer de colon**

En la mayoría de los casos, el cáncer de colon empieza con el crecimiento de pequeños tumores benignos conocidos como pólipos adenomatosos, que con el tiempo, se convierten en tumores cancerosos. Generalmente, éstos no llevan consigo síntomas o malestares algunos. Por lo cual es importante realizar revisiones periódicas. Los síntomas asociados al cáncer de colon o recto son: cambios en los hábitos de evacuaciones, sangre en el excremento, cólicos continuos y flatulencias o dolores abdominales (Fearon y Vogelstein, 1990).

### **5.4.1 Formación de cáncer de colon.**

Aunque no se han precisado todas las causas que desencadenan este mal, se sabe que su origen radica en el crecimiento desordenado de células de la mucosa (tejido liso que recubre el interior del colon y recto). El 95% de los cánceres inician en el epitelio con la formación de un nódulo preneoplásico o pólipo (éste último es un termino exclusivo para el cáncer de colon) en la parte superficial de la mucosa, que crece lentamente y puede convertirse en un tumor maligno o adenocarcinoma que penetra paulatinamente en las paredes del colon.

Los síntomas del cáncer de colon se pueden confundir con padecimientos comunes, como el estreñimiento, ya que una persona puede permanecer sin obrar hasta por varios días. Otra característica de este mal puede ser que el paquete

fecal disminuya de grosor o se encuentren rastros de sangre en el excremento; también se registra dolor abdominal persistente por la inflamación del colon, que llega a contener muchos gases (Erazo, 2006).

Existen familias con predisposición a presentar pólipos (poliposis familiar) y pueden ser lesiones malignas. Quienes tienen estos antecedentes en familiares directos, aun cuando no presenten síntomas, deben practicarse anualmente estudios para descartar la lesión o identificarla en forma temprana, es decir, en fases en las que se puede curar (Erazo, 2006).

#### **5.4.2 Incidencia en México**

En los últimos 5 años se ha registrado un aumento de 100% en el número de casos de cáncer colorrectal, que afecta principalmente a la población mexicana mayor de 45 años, siendo una de las principales 20 causas de muerte en el país. Se ha observado, que el cáncer de colon que padece nuestra población es consecuencia, principalmente, de malos hábitos alimenticios propiciados por el consumo de calorías, carnes rojas y poca fibra, aunado al agitado ritmo de vida del desarrollo. La dieta del mexicano ha cambiado mucho, cada vez se considera menos el consumo de frutas y verduras, así como de pescado y pollo, y se ha dado paso a la alimentación a base de comida chatarra o rápida, por la falta de tiempo para preparar alimentos, además de que hay un excesivo sedentarismo (Ladrón de Guevara, 2006)

#### **5.4.3 Prevención**

Se mencionó anteriormente que la dieta es uno de los factores que influyen de manera directa en el desarrollo de cualquier tipo de cáncer, sin embargo, el consumir un exceso de grasas y carnes rojas es el factor que más influye en la predisposición a desarrollar cáncer de colon (Barcelo, 1996).

En los últimos años varios estudios han arrojado evidencia de que el consumo tanto de probióticos como de prebióticos disminuye la incidencia de padecer cualquier tipo de cáncer, por lo que es de suma importancia conocer y estudiar su efecto. A nivel mundial, existen grupos de investigación dedicados a este tema, sin embargo, los estudios realizados se presentan de manera aislada y aún no ofrecen una respuesta concreta de los mecanismos de acción (Singh y col., 1997; Wollowski y col., 2001).

## CAPÍTULO 6

### Probióticos y prebióticos en la prevención del cáncer.

Este capítulo es una compilación de los trabajos encontrados en la literatura, donde se ha estudiado el efecto de los probióticos y los prebióticos en la prevención del cáncer, no obstante todos los experimentos realizados hasta el momento, aún queda por elucidar cuales son los mecanismos moleculares que gobiernan estos procesos de prevención.

#### 6.1 Probióticos vs cáncer

Existen varios trabajos experimentales tanto *in vitro* como *in vivo* que han sugerido que ciertas bacterias probióticas pueden modular de manera favorable los mecanismos de la carcinogénesis, así mismo, algunos experimentos en humanos han mostrado un efecto benéfico potencial.

El flujo fecal del colon es una fuente rica de agentes que inducen cáncer puesto que la transformación bacteriana de los compuestos que llegan al intestino está asociada con la producción de carcinógenos (Geypens y col., 1997). Sin embargo, las bacterias de la flora intestinal pueden producir sustancias que previenen el cáncer o llevando a cabo la conversión de precarcinógenos en sustancias sin esta actividad (Krul y col., 2002).

Se ha observado que diversas especies de lactobacilos y bifidobacterias tienen un efecto fisiológico positivo en el colon cuando son administradas como suplementos en la dieta ejerciendo una acción antagónica hacia microorganismos patógenos como *E. coli* y *Clostridium perfringens* (Reddy y Rivenson, 1993).

Los efectos moduladores de cultivos lácticos han sido fructíferos, ya que varios estudios muestran una fuerte evidencia de que estos microorganismos presentan una disminución de carcinógenos producidos por enzimas fecales en pacientes alimentados con cultivos lácticos, además se ven afectadas algunas enzimas que tienen un papel clave en el desarrollo de tumores (Sanders, 1998).

Kutoba (1990) reportó que la flora intestinal de pacientes con adenoma de colon mostró un decremento significativo de bifidobacterias y un incremento de clostridios lo que sugiere que el crecimiento de tumores tiene una relación directa con estas bacterias (Kutoba, 1990).

Estudios realizados por Sanders (1998) con cultivos de bacterias ácido lácticas y su efecto en humanos, reflejó que las bacterias podían ser inyectadas directamente en los tumores para que estas ejercieran un efecto local, sin embargo esta es una terapia con alto riesgo para los pacientes, por lo que fue descartada.

Algunos estudios realizados muestran que el consumo de probióticos influye de manera positiva al desacelerar la iniciación del proceso carcinogénico, esto es al disminuir la exposición del epitelio a los productos carcinogénicos fecales de la zona, todos ellos dan soporte a la hipótesis de que los probióticos cumplen con esta función, sin embargo Rowland y colaboradores (1998) proponen que los probióticos actúan durante la fase de progresión de la carcinogénesis, cuando la administración se realiza una semana después de la exposición al carcinógeno; aun cuando el evento de iniciación ya ha tomado lugar en las células.



Marteau y colaboradores (1990) midieron la capacidad de un producto lácteo fermentado elaborado con *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium bifidum*, *Streptococcus lactis* y *Streptococcus cremoris* para modificar la actividad metabólica de la flora colónica en humanos sujetos a dicho estudio, los cuales consumieron el producto durante 3 semanas, y mostraron menores concentraciones de enzimas microbianas asociadas con la producción de carcinógenos como la nitroreductasa, azoreductasa y  $\beta$ -glucoronidasa (Burns y col., 2000, Bouhnik y col., 2007).

Pool-Zobel y colaboradores (1996), reportaron que *L. acidophilus*, *L. gasseri*, *L. confusus*, *Streptococcus thermophilus*, *B. breve* y *B. longum* mostraron actividad anticarcinogénica frente a N-nitro-N-nitrosoguanidina y 1,2-dimetilhidrazina.

Así mismo, se ha demostrado que el consumo de productos lácteos fermentados con cultivos de bacterias ácido lácticas y/o bifidobacterias o extractos de éstas, previenen la formación de lesiones preneoplásicas inducidas por carcinógenos, (Kohwi, 1978; Kato, 1981; Gallear, 1996; Abdelali, 1995; Arimochi, 1997).

Especies de bifidobacterias como *B. longum*, *B. infantis*, *B. adolescentis*, *B. breve*, muestran una disminución significativa en la incidencia de tumores de colon al ser administradas en la dieta de ratas inducidas con el carcinógeno azoximetano (Rowland y col., 1998, Singh 1997).

La tabla 10, muestra algunos de los estudios que se han realizado utilizando bifidobacterias y lactobacilos como probióticos en estudios de carcinogénesis utilizando ratas como modelos de estudio del cáncer de colon.

**Tabla 10** Papel protector de probióticos en ratas en estudios de modelo de carcinogénesis del colon (adaptado de Gibson y Rastall 2006).

Sujeto	Agente Carcinógeno	Probiótico	Terminación	Efecto
Rata macho wistar (Sprague-Dawley)	DMH	<i>Bifidobacterium L. acidophilus</i>	FNP	Efecto protector Simbióticos protector
Rata macho Sprague-Dawley	AOM	<i>B. longum</i> 25	FNP	Protector, prebiótico inulina protector, simbiótico protector
Rata macho Sprague-Dawley	DMH	<i>L. acidophilus (Delvo-proLA1)</i>	Incidencia de tumor de intestino grueso	<i>L. acidophilus</i> protector, otros no lo fueron
Rata Fischer 344	IQ	<i>B. longum BB536</i>	Tumores de colon, hígado, mamas	Protector
Rata macho Sprague-Dawley	AOM	<i>L. casei Shirota ext.</i>	FNP a las 12 semanas	Probiótico protector
Rata macho Fischer 344	AOM	<i>L. acidophilus BCFMTM</i>	Tumores en colon después de 25 sem	Probiótico protector
Rata macho Fischer 344	DMH	<i>L. GG, L. delbreuckii rhamnosus</i>	FNP	Protector al administrar antes y no después de la exposición al carcinógeno
Rata macho Fischer 344	AOM	<i>B. lactis Bb12</i>	Tumor en colon	simbiótico disminuyó, incidencia de tumor presente
Rata Wistar macho	DMH	BAL NZ9000	Tumor en colon	No protector
Rata macho Fischer 344	AOM	<i>B. lactis Bb12</i>	Tumor en colon	Probiótico no protector, simbiótico y prebiótico protector
Rata macho Sprague-Dawley	Metil-N-nitrosourea, DMH, AOM	<i>B. longum, L. casei, L. acidophilus</i>	FNP	Protector solo con dieta alta en grasas
Rata macho Fischer 344	AOM	<i>B. longum BB536</i>	FNP	Probiótico protector

DMH, Dimetilhidrazina; AOM, Azoxymetano; IQ, 2-amino-3-metilimidazo [4,5-f] quinolina; FNP, Formación de nódulos preneoplásicos.

### 6.1.1 Mecanismos de acción propuestos

Los mecanismos involucrados para cualquier efecto han sido difíciles de elucidar, y se ha llegado a la conclusión de que, el efecto anti-carcinogénico no puede ser atribuido a un simple mecanismo sino a la combinación de diferentes eventos que aun no han sido entendidos por completo.

Existe un gran debate en la literatura en cuanto a en que etapa del proceso carcinogénico tienen efecto los probióticos, sin embargo, basados en los trabajos experimentales y estudios epidemiológicos descritos en el apartado anterior, se han propuesto algunos modos de acción incluyendo la degradación y desplazamiento de carcinógenos potenciales (Goldin, 1998), así mismo, la respuesta inmune del huésped se ve mejorada (Fuller, 1989). Al alterar de manera significativa la microflora intestinal, se ha observado una disminución de la producción de carcinógenos así como de sus precursores (Malhotra, 1977).

Aunque se desconocen los mecanismos de acción, se piensa que puede deberse al efecto antagónico del desarrollo de patógenos y a través de la producción de compuestos antimicrobianos y antibacterianos como bacteriocinas, citoquinas y butirato. La modificación del pH y el incremento en la producción neta de ácidos grasos de cadena corta (AGCC) principalmente acetato, propionato y butirato están asociados con el efecto preventivo contra el cáncer. (Sakata y col., 1999; Rolfe, 2000). Por otra parte, se ha postulado que las bacterias benéficas de la flora intestinal, compiten con los patógenos por nutrientes disponibles y factores de crecimiento o estimulando células inmunomoduladoras (Fuller, 1997).

Uno de los mecanismos de acción mejor descritos hasta el momento, indica que las aminas aromáticas heterocíclicas y muchos otros carcinógenos, son compuestos que deben ser metabolizados en el huésped para poder ejercer su efecto. La vía para la activación metabólica de estos compuestos es a través de un paso inicial de activación que se lleva a cabo en el citocromo P4501A2 en el hígado (Kadlubar, 1991). Muchos de estos compuestos son convertidos a N-glucurónido como metabolito minoritario y en mayor cantidad el derivado 5-hidroxilo que es excretado vía bilis en el tracto gastrointestinal como conjugado glucurónico (Luks y col., 1989).

Debido a su amplia especificidad, la enzima bacteriana  $\beta$ -glucuronidasa, tiene la capacidad de hidrolizar varios glucurónidos, por lo que las bacterias fecales no probióticas que producen esta enzima, hidrolizan en el intestino estos conjugados produciendo metabolitos activos que son absorbidos y distribuidos en varios órganos que serán blanco de lesiones neoplásicas. Por lo tanto, en los estudios donde adicionan microorganismos probióticos a la dieta, tanto en humanos como en animales de experimentación, se ha observado una disminución de la actividad de la enzima  $\beta$ -glucuronidasa (Goldin y Gorbach, 1980; Goldin y col., 1980).

Son varios los mecanismos de acción que se han propuesto como responsables de las propiedades anti-carcinogénicas de los probióticos (tabla 11), y aunque existe evidencia experimental que soporta cada uno de estos mecanismos, los mencionados son los más viables (Gibson y Rastall, 2006).

Todos estos estudios no solo derivan de la importancia de encontrar los mecanismos sino también las aplicaciones que se pueden dar a estos microorganismos con el fin de mejorar la salud del ser humano.

**Tabla 11** Mecanismos potenciales de la actividad anti-carcinogénica inducida por probióticos (Adaptado de Gibson y Rastall 2006).

<b>Mecanismo</b>	<b>Evidencia</b>
Anti-genotoxicidad	Ensayos Comet y Ames
Inhibición de la actividad enzimática del colon	Estudios <i>in vivo</i> en animales y humanos
Control del desarrollo de bacterias potencialmente patógenas	Estudios sobre actividad antibacteriana de probióticos
Interacción con colonocitos	Estudios lineales de células sobre los efectos de adhesión en la colonización bacterial de colonocitos
Estimulación del sistema inmune	Medición de incrementos a respuestas secretorias e inflamatorias en animales y humanos
Producción de metabolitos fisiológicamente activos	Diferenciación inducida de ácidos grasos de cadena corta y apoptosis <i>in vitro</i>

Varios mecanismos han sido propuestos como responsables de las propiedades anti-carcinogénicas de los probióticos, existe evidencia experimental que soporte cada mecanismo.

## 6.2 Prebióticos vs cáncer

Una característica común de la flora intestinal es el proceso de fermentación. La degradación anaeróbica de sustratos como polisacáridos no digeribles, almidón resistente y fibra que no son digeribles por las enzimas digestivas, incrementa el desarrollo de bacterias ácido lácticas y por ende, la formación de ácidos grasos de cadena corta: lactato, acetato, propionato, y butirato, como productos de esta fermentación (Wollowski y col., 2001). El incremento en la concentración de estos compuestos, conlleva a una disminución en el pH del contenido del colon. Valores bajos de pH en las heces, han sido asociados con una disminución en la incidencia de cáncer de colon en varias poblaciones (Segal y col., 1995; Malhotra, 1977).

Se ha observado que dependiendo de la naturaleza, cantidad y fermentabilidad de los polisacáridos no digeribles que llegan al colon, la relación molar de los ácidos grasos de cadena corta que se formen será muy variable (Baghurst y col., 1996)

Los prebióticos tienen por lo tanto, un importante papel como anticarcinógenos, ya que principalmente, la formación de ácidos grasos de cadena corta como productos de su degradación por bacterias colónicas, han sido estudiados y se han establecido algunos mecanismos de acción.

El butirato se ha asociado con muchas propiedades biológicas en el colon, uno de los primeros efectos observados es que está relacionado con la expresión de genes modificados, aumenta la proliferación de células normales y suprime la proliferación de células transformadas (Pool-Zobel y col., 1996). Además se ha observado que el butirato aumenta la apoptosis en células transformadas y es inhibida en células normales (Hague y col., 1995; Hass y col., 1997).

Varios estudios han demostrado que el consumo de oligosacáridos como FOS, OF y XOS, genera efectos benéficos en la salud del tracto gastrointestinal al aumentar la población de bifidobacterias, las cuales al producir ácidos grasos de cadena corta y disminuyendo el pH del colon, pueden modificar la población bacteriana y las características metabólicas de las mismas, lo que a su vez, puede modular las funciones entéricas y proveer resistencia al cáncer colorrectal (Buddington, 2002; Campbell y col., 1996).

Hsu y Liao (2004) adicionaron XOS y FOS a dietas de ratones de ambos sexos, inducidos a un proceso de carcinogénesis mediante la exposición a dimetilhidrazina (DHM), y demostraron haber reducido la formación de nódulos preneoplásicos a nivel de colon.

En otros estudios, se ha demostrado la reducción del cáncer de colon mediante la adición de fructanos tipo inulina en la dieta de ratas, estos efectos se han asociado con la fermentación ocurrida en el colon y a la producción de butirato; en células humanas, los compuestos derivados de la fermentación de la inulina inhiben el

desarrollo celular, la diferenciación modulada y metástasis reducida, lo que en conclusión la ingesta de este tipo de prebióticos y simbióticos tiene efectos favorables en la prevención de cáncer de colon involucrando tanto la reducción de la exposición a factores de desarrollo de cáncer como a la supresión de subproductos carcinogénicos (Pool-Zobel, 2005).

### **6.3 Simbióticos vs cáncer**

El cáncer de colon en particular, es un padecimiento que ha sido estudiado administrando simbióticos, la mayoría de los estudios se han realizado en animales de experimentación observándose la reducción del número nódulos preneoplásicos, en ratas tratadas con azoxymetano (AOM), para inducir cáncer de colon (Pietro y col., 2002).

Gallaher y Khil (1999) administraron tanto fructooligosacáridos como bifidobacterias por separado en ratas inducidas con cáncer, encontrando que la formación de nódulos preneoplásicos disminuía, sin embargo, al administrarlos en forma combinada, es decir, como simbiótico el efecto era mayor.

Otros estudios han demostrado que administrando mezclas de fructooligosacáridos de cadena larga y corta, se observa una disminución del número de adenomas y cáncer maligno, a diferencia de la administración de una mezcla de *L. reuteris* y *Bifidobacterium lactis Bb12* ya que en este caso, se observó un menor efecto al reducir el número de adenomas unas cuantas unidades. Los resultados fueron mejorados al combinar probióticos y prebióticos observando un efecto aditivo y no sinérgico (Femia y col., 2002).

## Conclusión

Tanto los probióticos como los prebióticos y las combinaciones de ellos, han sido utilizados por el hombre durante varios años con el fin de conservar y procesar alimentos. Sin embargo, no fue hasta principios del siglo pasado cuando comenzaron a resaltarse las funciones benéficas de estos productos sobre la salud del ser humano. Con todas las investigaciones realizadas hasta el momento, queda claro que el consumo diario de productos probióticos o prebióticos a lo largo del tiempo, brinda beneficios nutricionales adicionales mejorando el estado de salud y en algunos casos, previene ciertas enfermedades.

Cabe destacar que el mercado de alimentos funcionales probióticos y prebióticos, se encuentra en pleno desarrollo y poco a poco se conocen los mecanismos de acción de cada componente. Por eso, somos los profesionales de los alimentos quienes debemos investigar para establecer mayor confianza en su consumo y poder acercarnos a la recomendación óptima con su valedero científico.

El complejo mecanismo de aparición y desarrollo del cáncer como objetivo de estudio, limita en muchos si no en todos los casos, la experimentación a largo plazo muchas veces limitando la interpretación de los datos obtenidos o de la validación del método para extrapolarlo en humanos. Con todos los estudios reportados hasta el momento, se ha demostrado que el consumo de probióticos, prebióticos o la combinación de ellos, favorece la prevención de enfermedades como el cáncer.

Uno de los inconvenientes es el hecho de que los roedores como modelo de estudio, no es ideal especialmente en relación a las funciones del tracto gastrointestinal ya que la flora del mismo difiere de una especie a otra. Sin embargo, se argumenta que los modelos basados en estos estudios ofrecen evidencia para guiar un fenómeno a nivel de laboratorio, dado los altos niveles de



carcinógenos y/o tóxicos que se administran a los animales y el relativamente corto tiempo que duran estos ensayos con resultados favorables. Por ello en defensa de estos estudios, los descubrimientos se avalan con datos obtenidos de estudios *in vitro* y *ex vivo*.

La ética, técnica y problemas financieros asociados a la conducción de estudios de largo plazo en humanos, determinando el punto ideal final del daño por carcinógenos, significan que se requiere continuar con la validación de modelos y la correcta selección de los biomarcadores elegidos; pero los datos no están lejos de comprobar el rol preventivo de los probióticos contra el cáncer.

## REFERENCIAS

Abdelali, H., Cassand, P., Soussotte, V., Daubeze, M., Bouley, C. and Narbonne, J.F. (1995) Effect of dairy products on initiation of precursor lesions of colon cancer in rats. *Nutr. Cancer* 24: 121– 132.

Ahn J.B., Hwang H.J., Park J.H. (2001) Physiological responses of oxygen-tolerant anaerobic *Bifidobacterium longum* under oxygen. *J. Microbiol. Biotechnol.* 11:443-451.

American Cancer Society. (2003) *Cancer Facts and Figures*. Atlanta, GA: American Cancer Society.

Apajalahti J.H., Kettunen H., Kettunen A., Holben W.E., Nurminen P.H., Rautonen N., Mutanen M. (2002) Culture-independent microbial community analysis reveals that inulin in the diet primarily affects previously unknown bacteria in the mouse caecum. *Appl. Env. Microb.* 68: 4986-4995.

Arimochi, H., Kinouchi, T., Kataoka, K., Kuwahara, T. and Ohnishi, Y. (1997) Effect of intestinal bacteria on formation of azoxymethane-induced aberrant crypt foci in the rat colon. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 238: 753–757.

Arunachalam K. 1999 Role of bifidobacteria in nutrition, medicine and technology *Nutr. Res.* 19(10):1559-1597

Aso Y., Akaza H., Kotake T., Tsukamoto T., Imai K. (1995) Preventive effect of a *Lactobacillus casei* preparation on the recurrence of superficial bladder cancer in a double blind trial, *Eur. Urol.* 27: 104-109.

Aso Y., Akazan H. (1992) Prophylactic effect of a *Lactobacillus casei* preparation on the recurrence of superficial bladder cancer, *Urol. Int.* 49: 125-129.

Baghurst P.A., Baghurst K.I., Record S.J. (1996) Dietary fiber, non-starch polysaccharides and resistant starch—a review. *Food Australia.* 48:S2–S35.

Ballongue J. (1998) Bifidobacteria and probiotic action. In: S. Salminen and A. von Wright (ed.) *Lactic acid bacteria: Microb. Func. Aspc.* Marcel Dekker inc. NY. 519-587.

Barcelo, S. (1996) CYP2E1-mediated mechanism of anti-genotoxicity of the broccoli constituent sulforaphane. *Carcinogenesis.* 17(2): 277-282.

Bergey's Manual of Systematic Bacteriology, Volume 3. Lippincott Williams & Wilkins (May 1989).

Bezkorovainy A. (2001) Probiotics: determinates of survival and growth in the gut. Am. J. Clin. Nutr. 73: S399-S405.

Bhimani R.S., Troll W., Grunberger D., Frenkel K. (1993) Inhibition of Oxidative Stress in HeLa Cells by Chemopreventive Agents. Canc. Res. 53: 4528-4533.

Bomba A., Nemcova R., Gancarcikova S., Herich R., Guba P., Mudronova D. (2002) Improvement of the probiotic effect of microorganisms by their combination with maltodextrins, fructo-oligosaccharides and polyunsaturated fatty acids. Brit. J. Nutr. 88:S95-S99.

Bouhnik Y., Achour L., Paineau D., Riottot M., Attar A., Bornet F. (2007) Four-week short chain fructo-oligosaccharides ingestion leads to increasing fecal bifidobacteria and cholesterol excretion in healthy elderly volunteers. Nutr. J. 2007 5(6) :42.

Bucke C., Rastall R.A. (1990) Synthesising sugars by enzymes in reverse. Chem. Britain 26: 675-678.

Buddington, K.K. Donahoo, J.B., Buddington, R.K. (2002) Dietary oligofructose and inulin protect mice from enteric and systemic pathogens and tumor inducers. J. Nutr. 132: 472-477.

Burns A.J., Rowland I.R. (2000) Anti-carcinogenicity of probiotics and prebiotics. Cur. Is. Int. Microb. 1: 13-24.

Cagigas R.A., Blanco A.J. (2002) Prebióticos y probióticos, una relación beneficiosa. Rev. Cub. Alim. Nut. 16 (1): 63-68.

Campbell J.M., Fahey G.C., Wolf B.W. (1996) Selected indigestible oligosaccharides affect large bowel mass, cecal and fecal short-chain fatty acids, pH and microflora in rats. 130-136.

Carrasco Legleu C. (1998) Efecto protector del éster fenílico del ácido caféico *in vivo* e *in vitro* en hepatocitos de rata wistar tratados con carcinógenos. Tesis de Maestría. CINVESTAV-IPN.

Chadwick V.S., Anderson R.P. (1995) The role of intestinal bacteria in etiology and maintenance of inflammatory bowel diseases. In: Human Colonic Bacteria: Role in Nutrition, Physiology and Pathology. G.R. Gibson y G.T. Macfarlane (eds.) CRC Press, Boca Raton FL. 227-256.

Chandalia M., Garg A., Lutjohan D., von Bergmann K., Grundy S.M., Brinkley L.J. (2000) Beneficial effects of high dietary fiber intake in patients with type 2 diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.* 342(19): 1392-1398.

Charalampopoulos D., Wang R., Pandiella S.S., Webb C. (2002) Application of cereals and cereal components in functional food: a review. *Int. J. Food Micro.* 79: 131-141.

Chick H., Shin h., Ustunol Z. (2001) Growth and acid production by lactic acid bacteria and Bifidobacteria grown in skim milk containing money. *Food Microbiol. Safety* 66:478-481.

Collins D., Gibson G. (1999) Probiotics, prebiotics, and synbiotics: approaches for modulating the microbial ecology of the gut. *Am J Clin Nutr.* 69(suppl):1052-1057.

Cummings J.H. (1995) Short chain fatty acids. *Human Colonic Bacteria: Role in nutrition.* Phys. Path. CRC Press, Boca Raton FL. 101-130.

Cummings J.H., Macfarlane G.T. (1991) The control and consequences of bacterial fermentation in the human colon: a review. *J. Appl. Bacter.* 70: 443-459.

Cummings J.H., Pomare E.W., Branch W.J., Naylor C.P., Macfarlane G.T. (1987) Short chain fatty acids in human large intestine, portal, hepatic and venous blood. *Gut.* 7 (28): 1221-1227.

Delargy H.J., O'Sullivan K.R., Fletcher R.J., Blundell J.E. (1997) Effects of amount and type of dietary fiber (soluble and insoluble) on short term control of appetite. *Int. J. Food Sci. Nutr.* 48(1): 67-77.

Donaldson M.S. (2004) Nutrition and cancer: A review of the evidence for an anti-cancer diet. *Nutr J.* 3: 19.

Donnelly B. (2003) NAS definitions relating to food fiber only add confusion. *Cereal Foods World.* 48(3):132-133.

Dudley D. (2004) Report of the Committee Examining Radiation Risks of Internal Emitters. ISBN 0-85951-545-1. p6.

Duerden B.I., Wade W.G., Brazier J.S., Eley A., Wren B., Hudson M.J. (1995) Ecology and epidemiology of *Clostridium difficile*. In: *Medical and Dental Aspects of Anaerobes.* Science Review, Midd. 153-248.

Ebissawa E., Assari T., Takeda S., Watambe A., Nehei K., Tamashita T., Wakiguchi H., Watambe S. (1987) Utilization de lait fermenté probiotique de *Bifidus actif* chez la femme enceinte, premier colloque. B.L. et santé. Monte Carlo. Médecin et chirurgie. Dig. 16: 9-11.

Ellegård L., Andersson H., Bosaeus I. (1997) Inulin and oligofructose do not influence the absorption of cholesterol, or the excretion of cholesterol, Ca, Mg, Zn, Fe or bile acids but increases energy excretion in ileostomy subjects. Eur. J. Clin. Nutr. 51: 1-5.

Erazo V.A. (2006) Boletín publicado en línea en la página del ISSSTE: [http://www.issste.gob.mx/website/comunicados/boletines/2006/mayo/b144\\_2006.html](http://www.issste.gob.mx/website/comunicados/boletines/2006/mayo/b144_2006.html) B.144-2006.

Fanaro, S., Chierici, R., Guerrini, P. Vigi, V. (2003) Intestinal microflora in early infancy: composition and development. Acta Paediatr. 92: 48–55.

Fearon E.R., Vogelstein B.A. (1990) A genetic model for colorectal tumorigenesis. Cell. 61: 759-767.

Femia A.P., Luceri C., Dolara P., Giannini A., Biggeri A., Salvadori M., Clune Y., Collins K.J., Paglierani M., Caderni G. (2002) Antitumorigenic activity of the prebiotic inulin enriched with oligofructose in combination with the probiotics *Lactobacillus rhamnosus* and *Bifidobacterium lactis* on azoxymethane-induced colon carcinogenesis in rats. Carc. 23: 1953-1960.

Franck A. (2006) Inulin in: Food Polysaccharides and Their Applications. Stephen A. (Ed.). Marcel Dekker. p. 733.

Fuller R. (1989) Probiotics in man and animal. Journal of Applied Bacter. 66: 365-378.

Fuller R. (1991) Factors affecting the composition of the intestinal microflora of the human infant. In: Nutritional needs of the six to twelve month old infant. W.C. Heird (ed.). Carnation Nutr. Ed. Glend. / Raven press ltd, NY. 2: 121-130.

Fuller R. (1997) Introduction. In: Fuller M.R. Probiotics. Applications and practical aspects. Chapman and Hall. London. 1-9.

Fuller R., Gibson G. R. (1997) Modification of the intestinal microflora using probiotics and prebiotics. Scan. J. Gastroenterol. 222: S28-S31.

Furrie E., Macfarlane S., Kennedy A., Cummings J.H., Walsh S.V., O'Neil D.A., Macfarlane G.T. (2005) Symbiotic therapy (*Bifidobacterium longum*/Synergy 1) initiates

resolution of inflammation in patients with active ulcerative colitis: a randomised controlled pilot trial. *Gut*. 54(2): 242–249.

Gallaher D., Stahlings W., Blessing L., Busta F., Brady L. (1996) Probiotics, cecal microflora and aberrant crypts in the rat colon, *J. Nutr.* 126: 1362-1371.

Geypens B., Claus D., Evenepoel P., Hiele M., Maes B., Peeters M., Rutgeerts P., Ghoois Y. (1997) Influence of dietary protein supplements on the formation of bacterial metabolites in the colon, *Gut* 41: 70-76.

Gibson G.R., Beatty E.R., Wang X., Cummings J.H. (1995) Selective stimulation of bifidobacteria in the human colon by oligofructose and inulin. *Gastroenterology*, 108: (4) 975-982.

Gibson G.R., Berry Ottaway P. Rastall R.A. (2000) *Prebiotics: New Developments in functional foods*. Chandos publishing ltd, Oxford.

Gibson G.R., Collins M.D. (1999) Concept of balanced colonic microbiota, prebiotics and synbiotics. In: *Probiotics, Other Nutritional Factors and Intestinal Microflora*. L.A. Hanson and R.H. Yolken (eds.) Raven Publishers, Philadelphia. 139-153.

Gibson G.R., Probert H.M., van Loo J.A.E., Rastall R.A., Roberfroid M.B. (2004) Dietary modulation of the human colonic microbiota: Updating the concept of prebiotics. *Nutr. Research Rev.* 17: 259-275.

Gibson G.R., Rastall R.A. (2006) *Prebiotics: development and application*. John Wiley & Sons, Ltd. Britain. p. 1-63, 78-113, 134-167.

Gibson G.R., Rastall R.A., Roberfroid M.B. (1999) Prebiotics in: *Colonic Microbiot: Nutr. Health*. (ed.) Dordrecht. 101-124.

Gibson G.R., Roberfroid M.B. (1995) Dietary modulation of the human colonic microbiote. Introducing the concept of prebiotics. *J Nutr.* 125:1401-1412.

Gibson G.R., Roberfroid M.B. (1995) Dietary modulation of the human colonic microbiote. Introducing the concept of prebiotics. *J. Nutr.*125:1401-1412.

Gibson G.R., Saavedra J.M., Macfarlane S., Macfarlane G.T. (1997) Probiotics and intestinal infections. In: *Probiotics 2: applications and practical aspects*. R. Fuller (Ed.). Chapman y Hall. London. 10-39.

Gibson G.R., Willems A., Reading S., Collins M.D. (1996) Fermentation of non-digestible oligosaccharides by human colonic bacteria. *Proc. Nutr. Soc.* 55: 899-912.

Gionchetti P., Rizzello F., Venturi A., Campieri M. (2000) Probiotics in infective diarrhea and inflammatory bowel diseases. *J. Gastro. Hepat.* 15: 489-493.

Goldin B.R. (1998) Health benefits of probiotics. *Br. J. Nutr.* 80: S203–S207.

Goldin B.R., Gorbac, S.L. (1980) Effect of *Lactobacillus acidophilus* dietary supplements on 1,2-dimethylhydrazine dihydrochloride-induced intestinal cancer in rats. *J. Natl. Cancer Inst.* 64: 263-265.

Goldin B.R., Swenson L., Dwyer J., Sexton M., Gorbach S. L. (1980) Effect of diet and *Lactobacillus acidophilus* supplements on human fecal bacterial enzymes. *Natl. Cancer Inst.* 1 (64): 255-261.

Gomes A.M.P., Malcata F.X. (1999) *Bifidobacterium* ssp. and *Lactobacillus acidophilus*: biological, biochemical, technological and therapeutical properties relevant for use as probiotics. *Trends Food Sci. Tech.* 10: 139-157.

Ha M.A., Jarvis M.C., Mann J.L. (2000) A definition for dietary fibre. *Eur. J. Clin. Nutr.* 54: 861-864.

Hague A., Elder D.J.E., Hicks D.J., Pareskeva C. (1995) Apoptosis in colorectal tumour cells: induction by the short chain fatty acids butyrate, propionate and acetate and by the bile salt deoxycholate. *Int. J. Cancer.* 60: 400–6.

Hakama M., Holli K., Visakorpi T., Pekola M., Kallioniemi O.P. (1996) Low biological aggressiveness of screen-detected lung cancers may indicate over-diagnosis. *Int. J. Cancer.* 66(1):6-10

Hamilton-Miller J.M. (2003) The role of probiotics in the treatment and prevention of *Helicobacter pylori* infection. *Int. J. Antimicrob. Ag.* 22: 360-366.

Hass R., Busche R., Luciano L., Reale E., Engelhardt W. (1997) Lack of butyrate is associated with induction of bax and subsequent apoptosis in the proximal colon of guinea pig. *Gastroenterology.* 112: 875–81.

Hayatsu H., Hayatsu T., (1993) Suppressing effects of *Lactobacillus casei* administration on the urinary mutagenicity arising from ingestion of fried ground beef in the human, *Cancer Lett.* 73: 173-179.

Hidaka H., Hirayama M., Sumi N. (1988) A fructooligosaccharide-producing enzyme from *Aspergillus niger* ATCC 20611 Agric. Biol. Chem. 52: 1181-7.

Hillman K. (1999) Manipulation of the intestinal microflora for improved health and growth. En Proc. WPSA Spring meeting, Scarborough. 59-61.

Holzappel, W.H., Schillinger, U. (2002) Introduction to pre- and probiotics. Food Res. Int. 35: 109-116.

Hsu C.K., Liao J.W., Chung Y.C., Hsieh C.P., Chan Y.C. (2004) Xylooligosaccharides and fructooligosaccharides affect the intestinal microbiota and precancerous colonic lesion development in rats. J. Nutr. 134(6): 1523-8.

INEGI. Estadísticas Vitales 2002, Base de datos y Estadísticas Demográficas 2003.

Isolauri E., Salminen S., Ouwehand A.C. (2004) Probiotics. Best Pract. Res. Clin. Gastr. 18: 299-313.

Isolauri E., Sutus Y., Kankaanpää P., Avriilommi H., Salminen S. (2001) Probiotics: effects on immunity, Am. J. Clin. Nutr. 73: S444-S450.

Jenkins, D.J. Kendall, C.W. & Vuksan, V. (1999) Inulin, oligofructose and intestinal function. J. Nutr. 129: S1413-S1433.

Kadlubar F.F. (1991) Carcinogenic aromatic amine metabolism and DNA adduct detection in humans. In: L. Ernster, H. Esumi, Y. Fujit, H. V. Gelboin, R. Keto, and T. Sugimura, (eds.), Xenobiotics and Cancer. Jap. Sci. Soc. P. 329-338.

Kato I., Kobayashi S., Yokokura T., Mutai M. (1981) Antitumor activity of *Lactobacillus casei* in mice. Gann 72: 517-523.

Kimura Y., Shiozaki H., Hirao M., Maeno Y., Doki Y., Inoue M., Monden T., Ando-Akatsuka Y., Furuse M., Tsukita S., Monden M. (1997) Expression of occludin, tight-junction-associated protein, in human digestive tract. Am J Pathol. Gastr. 151(1): 45-54.

Klein G., Pack A., Bonaparte C., Reuter G. (1998) Taxonomy and physiology of probiotic lactic acid bacteria. J. Food. Microbiol. 41: 103-125.

Kohwi T., Imai K., Tamura A., Hashimoto Y. (1978) Antitumor effect of *Bifidobacterium infantis* in mice. Gann. 69: 613-618.



Korakli M., Ganzle M.G., Vogel R.F. (2002) Metabolism by Bifidobacteria and lactic acid bacteria of polysaccharides from wheat, rye and exopolysaccharides produced by *Lactobacillus sanfranciencis*. J. Appl. Microb. 92: 958-965.

Krul C., Humbolt C., Philippe C., Vermeulen M., van Nuenen M., Havenaar R., Rabot S. (2002) Metabolism of sinigrin (2-propenyl glucosinolate) by the human colonic flora in a dynamic *in vitro* large-intestinal model, Carcinogenesis 23: 1009- 1016.

Kunz C., Rudloff S. (1993) Biological functions of oligosaccharides in human milk. Acta Ped. 82: 903-912.

Kutoba Y. (1990) Fecal intestinal flora in patients with colon adenoma and colon cancer. Nippon Shokakibyō Gakkai Zasshi. 87: 771-779.

Kutoba Y. (1990) Fecal intestinal flora in patients with colon adenoma and colon cancer. Nippon Shokakibyō Gakkai Zasshi. 87: 771-779.

Ladrón de Guevara Laura (2006). Boletín publicado en línea en la página del ISSSTE: [http://www.issste.gob.mx/website/comunicados/boletines/2006/diciembre/b006\\_2006.html](http://www.issste.gob.mx/website/comunicados/boletines/2006/diciembre/b006_2006.html). B.006-2006.

Le Leu R. K., Brown I. L., Hu Y., Young, G. P. (2003) Effect of resistant starch on genotoxin-induced apoptosis, colonic epithelium, and luminal contents in rats. Carc. 24: 1347–1352.

Leahy S., Higgins D., Fitzgerald G., Sindersen D. (2005) Getting better with bifidobacteria. J. App. Microbiol. 98: 1303-1315.

Lémann M. (2007) Treatment of chronic inflammatory bowel diseases. Bull Acad Natl Med. 191(6):1125-41; discussion 1141.

Lilly D.M., Stillwell R.H. (1965) Probiotics growth promoting factors produced by microorganisms. Science, 147: 747-748.

Luks H. J., Spratt T. E., Vavrek M. T., Roland S. F., Weishurger J. H. (1989) Identification of sulfate and glucuronic acid conjugates of the 5-hydroxy derivative as major metabolite of 2-amino-3,8-dimethylimidazo[4.5-f]quinoline in rats. Cancer Res. (49): 4407-4411.

Macfarlane G.T., Cummings J.H. (1999) Probiotics and prebiotics: can regulating the activities of intestinal bacteria benefit health, BMJ 318: 999-1003.

Macfarlane G.T., Gibson G.R. (1994) Metabolic activities of the normal colonic flora. In: Human Health: The Contribution of Microorganisms. S.A.W. Gibson (ed.). London, 17-52.

Macfarlane G.T., Gibson G.R., Cummings J.H. (1992) Comparison of fermentation reactions in different regions of the human colon. J. Appl. Bacter. 72: 57-64.

Macfarlane G.T., Macfarlane S. (1997) Human colonic microbiota: ecology, physiology and metabolic potential of intestinal bacteria. Scand. J. Gastro. 32: S222, 3-9.

Macfarlane G.T., McBain A.J. (1999) The human colonic microbiota. In: Colonic Microbiota, Nutrition and Health. G.R. Gibson y M. Roberfroid (eds). Kluwer Academic Publishers, London. 1-26.

MacLennan R., Jensen O.M. (1997) Dietary fiber, transit time, fecal bacteria, steroids, and colon cancer in two Scandinavian populations. Lancet 30: 207-211.

Máire B., Cormac G.M., Gahan C.H. (2005) The interaction between bacteria and bile. FEMS Micro. Rev. 29(4): 625–651.

Malhotra S.L. (1977) Dietary factors in a study of cancer colon from cancer registry, with special reference to the role of saliva, milk and fermented milk products and vegetable fiber. Med Hyp. 3:122–34.

Malhotra S.L. (1977) Dietary factors in a study of colon cancer from Cancer Registry, with special reference to the role of saliva, milk and fermented milk products and vegetable fiber. Med. Hypotheses 3: 122-126.

Mao M., Yu T., Xiong Y., Wang Z., Liu H., Gotteland M., Brunser O. (2008) Effect of a lactose-free milk formula supplemented with bifidobacteria and streptococci on the recovery from acute diarrhoea. Asia Pac J Clin Nutr. 17(1):30-40.

Mariadason J., Rickard K., Barkala D., Augenlicht L., Gibson P. (2000) Divergent phenotypic patterns and commitment to apoptosis of Caco-2 cells during spontaneous and butyrate induced differentiation, J. Cell. Physiol. 183: 347-354.

Marteau P., Colombel J.F., Nemeth J., Vaerman J.P., Dive J.C., Rambaud J.C. (1990) Immunological study of histologically non-involved jejunum during Crohn's disease: evidence for reduced *in vivo* secretion of secretory IgA. Clin. Exp. Immunol. 80(2): 196–201.

Maté J. (1996) Fibra dietética en medicina: Actualización temática en gastroenterología. Barcelona. Jarpyo editores y laboratorios Madaus.

McBain, A.J., Macfarlane, G.T. (2001). Modulation of genotoxic enzyme activities by non-digestible oligosaccharide metabolism in in-vitro human gut bacterial ecosystems. *J Med. Microbiol.* 50: 833-842

Metchnikof E. (1907) *In the prolongation of life: Optimistic studies*, ed. Chalmers Mitchell. London: William Heinemann.

Mitsuoka T. (1990) Bifidobacteria and their role in human health. *J. Ind. Microb.* 6: 263-268.

Mohandas K. (2001) Genetic predisposition to cancer. *Current Science* 81(5):482-489.

Moore W.E.C., Cato E.P., Holdeman L.V. (1978) Some current concepts in intestinal bacteriology. *Am. J. Clin. Nutr.* 31: 254-258.

Morisse J.P., Maurice R., Boilletot E., Cotte J.P. (1993) Assessment of the activity of a fructooligosaccharide on different caecal parameters in rabbits experimentally infected with *E. coli* 0.103. *Annals of zootechnology.* 42: 81-87.

Nadathur, S. R., Gould, S. J., Bakalinsky, A. T. (1995) Antimutagenicity of an acetone extract of yogurt. *Mutat. Res.* 334: 213–224.

Nilsson U., Oste R., Jagerstad M., Birkhed D. (1998) Cereal fructans: *in vitro* and *in vivo* studies on availability in rats and humans. *J. Nutr.* 118: 1325-1330.

O'Sullivan M.G. (1996) Metabolism of bifidogenic factors by gut flora – an overview. *Bull. Int. Dairy Found.* 313: 23-25.

Okazaki M., Fujikawa S., Matsumoto N. (1990) Effect of xylooligosaccharide on the growth of bifidobacteria. *Bifidobact. Microflora* 9: 77-86.

Oku T., Tokunaga T., Hosoya N. (1984) Nondigestibility of a new sweetener, "Neosugar" in the rat. *J. Nutr.* 114: 1574-1581.

Olano-Martin E., Mountzouris K.C., Gibson G.R., Rastall R.A. (2000) *In vitro* fermentability of dextran, oligodextran and maltodextrin by human gut bacteria. *Brit. J. Nutr.* 83: 247-255.

Organización Mundial de la Salud (OMS). Febrero 2006 Consultado el 2007-05-24. <http://www.who.int/es/>.

Orla-Jensen S. (1984) La classification des bactéries lactiques. *Lait* 4: 468-474.

Palou A y F. Serra 2000. Perspectivas europeas sobre alimentos funcionales. Alimentación, Nutrición y Salud. 7 (3): 76-90.

Pardio Sedas V.T. (1994) Los probióticos y su futuro. Archivos Latinoamericanos de Nutrición. 46(1): 6-10.

Penna F.J. (1998) Diarrea y Probióticos. Simposio sobre Utilidad de los probióticos en el manejo de las diarreas. Revista de enfermedades infecciosas en pediatría., 11(6): 182.

Pietro A., Luceri C., Dolara P., Giannini A., Biggeri A., Salvadori M., Clune Y., Collins K., Paglienari M., Caderni G. (2002) Antitumorigenic activity of the prebiotic inulin enriched with oligofructose in combination with the probiotics *Lactobacillus rhamnosus* and *Bifidobacterium lactis* on azoxymethane-induced colon carcinogenesis in rats. Carcinogenesis. 23: 1953-1960.

Pool-Zobel B. (2005) Inulin-type fructans and reduction in colon cancer risk: review of experimental and human data. British J. Nutr. 93(1) S73-S90

Pool-Zobel B.L., Neudecker C., Domizlaff I. (1996) *Lactobacillus*- and *Bifidobacterium*-mediated antigenotoxicity in the colon of rats. Nutr. Cancer. 26: 365–80.

Pool-Zobel, B.L., Munzner, R. and Holzapfel, W.H. (1996) Antigenotoxic properties of lactic acid bacteria in the S. typhimurium mutagenicity assay. Nutr. Cancer 20: 261-270.

Rastall R.A., Maitin V. (2002) Prebiotics and synbiotics: towards the next generation, C. Op. Biot. 13: 490-498.

Reddy B., Rivenson A. (1993) Inhibitory effect of *Bifidobacterium longum* on colon mammary and liver carcinogenesis induced by 2-amino-3-methylimidazo[4,5-f]quinoline, a food mutagen, Cancer Res. 53: 3914-3918.

Reddy B., Rivenson A. (1993) Inhibitory Effect of *Bifidobacterium longum* on Colon, Mammary, and Liver Carcinogenesis Induced by 2-Amino-3-methylimidazo [4,5- /]quinoline, a food mutagen. Can. Res. (53): 3914-3918.

Reid C.A., Hillman K. (1999) The effects of retrogradation and amylose/amylopectin ratio of starches on carbohydrate fermentation and microbial populations in the porcine colon. Animal science. 68: 503-510.

Roberfroid M. (1993) Dietary fiber, inulin and oligofructose: a review comparing their physiological effects. Crit. Rev. Food Sci. Nutr. 33: 103-148.

Roberfroid M. B. (2000) El rol de los probióticos en la alimentación humana. *Nutrición. Nestlé.* 3: 6-11.

Roberfroid M.B. (1998) Prebiotics and synbiotics: concepts and nutritional properties. *Br. J. Nutr. Rev.* 80(4): S197-S202.

Roberfroid M.B. (2001) Prebiotics: preferencial substrates for specific germs? *Am. J. Clin. Nutr.* 73: S406-S409.

Rojas E. (1994) La fibra dietética. En: Rojas Hidalgo E. (ed.) *Los carbohidratos en nutrición humana.* Madrid: grupo aula médica. 119-138.

Rolfe R. D. (2000) The role of probiotic cultures in the control of gastrointestinal health. *J. Nutr.* 130: S396-S402.

Roller M., Femia A., Caderni G., Rechkemmer G., Watzl B. (2004) Intestinal immunity of rats with colon cancer is modulated by oligofructose-enriched inulin combined with *Lactobacillus rhamnosus* and *Bifidobacterium lactis*. *Br. J. Nutr.* 92: 931-938.

Rowland I. R., Rumney C. J., Coutts J. T., Lievens 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.

Rowland I.R. (1988) *Role of the gut flora in toxicity and cancer.* Acad. Press, London.

Rowland I.R., Mallet A.K. (1990) The effect of diet on mammalian gut flora and its metabolic activities. *CRC Crit. Rev. Tox.* 16: 31-103.

Rowland I.R., Wise A. (1985) The effect of diet on mammalian gut flora and its metabolic activities. *CRC Crit. Rev. Tox.* 16: 31-103.

Rumney C.J., Rowland I.R., Coutts C.M., Randerath K., Reddy R., Shah A., Ellul A., O'Neil I.K. (1993) Effects of risk-associated human dietary macrocomponents on processes related to carcinogenesis in human-flora-associated (HFA) rats. *Carc.* 14: 79-84.

Rycroft C.E., Jones M.R., Gibson G.R., Rastall R.A. (2001) A comparative *in vitro* evaluation of the fermentation properties of prebiotic oligosaccharides. *J. Appl. Microb.* 91: 878-887.

Sakata T., Kojima T., Fujieda M., Miyakozawa M., Takahashi M., Ushida K. (1999) Probiotic preparations dose-dependently increase net production rates of organic acids

and decrease that of ammonia by pig cecal bacteria in batch culture. *Dig Dis Sci.* 44(7):1485-1493.

Salminen S., Bouley C., Boutron-Ruault M.-C., Cummings J., Franck A., Gibson G.R., Isolauri E., Moreau M.C., Roberfroid M., Rowland I. (1998) Functional food science in gastrointestinal physiology and function, *Br. J. Nutr.* 80: S147-S171.

Salminen S., von Wright A., Morelli L., Marteau P., Brassart D., de Vos W.M., Fonden R., Saxelin M., Collins K., Mogensen G., Bikerland S.-E., Mattila-Sandholm T. (1998) Demonstration of the safety of probiotics – a review. *Int. J. Food Microb.* 44: 93-106.

Sanders M. E. (1998) Summary of conclusions from a consensus panel of Experts on health attributes of lactic cultures: significance to fluid milk products containing cultures. *J. Dairy Sci.* 76: 1819-1828.

Savilahti E., Kuitunen M., Vaarala O. (2008) Pre and probiotics in the prevention and treatment of food allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 8(3):243-8.

Savory C.J. (1992) Enzyme supplementation, degradation and metabolism of tri U14C-labeled cell wall substrates in the fowl. *Br. J. Nutr.* 67: 91-102.

Schell M.A., Karmirantzou M., Snel B., Vilanova D., Berger B., Pecci G., Zwahlen M.C., Desiere F., Bork P., Delley M., Pridmore D., Arigoni F. (2002) The genome sequence of *Bifidobacterium longum* reflects its adaptation to the human gastrointestinal tract. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 99: 14422-14427.

Schiffrin E.J. (1997) Immune modulation of blood leukocytes in humans by lactic acid bacteria: criteria for strain selection. *J. Dairy Sci.* 66 (2): S515-S520.

Scientific Concepts of Functional Foods in Europe: Consensus Document. (1999) *British Journal of Nutrition*, 81(1): S1-S27.

Segal I., Hassan H., Walker A.R.P., Becker P., Braganza J. (1995) Fecal short chain fatty acids in South African urban Africans and whites. *Dis. Colon Rectum.* 38: 732–4.

Shah N.P. (2001) Functional foods from probiotics and prebiotics. *F. Tech.* 51: 46-53.

Shah S. (2007) Dietary Factors in the Modulation of Inflammatory Bowel Disease Activity. *Med. Gen.* 9(1): 60

Shahani K.M., Ayebo A.D. (1980) Role of dietary lactobacilli in gastrointestinal microecology. *Am. J. Clin. Nutr.* 33: 2448– 2457.

Shimamura S., Abe F., Ishibashi N., Miyakawa H., Yaeshima T.A., Tomita M. (1992) Relationship between oxygen sensitivity and oxygen metabolism of Bifidobacterium species. J. Dairy Sci. 75: 3296-3306.

Simon G.L., Gorbach S.L. (1984) Intestinal flora in health and disease. Gastr. 86: 174-193.

Singh J., Rivenson A., Tomita M., Shimamura S., Ishibashi N., Reddy B. (1997) Bifidobacterium longum, a lactic acid-producing intestinal bacterium inhibits colon cancer and modulates the intermediate biomarkers of colon carcinogenesis. Carcinogenesis 18(4): 833-841

Stiles M.E., Holzapfel W.H. (1997) Lactic acid bacteria of foods and their current taxonomy, Int. J. Food Microbiol. 36: 1-29.

Tannock G.W. (1999) Probiotics: A Critical Review. Wymond-ham: Horizon Sci. Press. ISBN: 1 898486 15-8.

Taranto M.P., Fernandez M.L. (2003) *Lactobacillus reuteri* CRL1098 produces cobalamin. J. Bacteriol. 18 (185): 5643-5647.

Tissier H. (1900) Recherches sur la flore intestinale des nourrissons (Etat normal et pathologique). Thesis, ed. Georges Carre' et C. Maud, University of Paris. Paris, France. 253.

Tojo R.S., Leis L.T. (2003) Alimentos Funcionales. Su papel en la nutrición preventiva y curativa. Boletín de la Sociedad de pediatría de Asturias, Cantabria, Castilla y León. 43: 376-395.

Trowell H.C., Southgate D.A.T., Wolwe T.M.S. (1976) Dietary fiber redefined. Lancet. 1: 1967-1968.

Tsukuma H., Oshima A., Narahara H., Morii T.(2000) Natural history of early gastric cancer: a non-concurrent, long term, follow up study Gut. 47(5): 618–621.

Tuohy K.M., Kolida S., Lustenberger A., Gibson G.R. (2001) The prebiotic effect of biscuits containing partially hydrolyzed guar gum and fructooligosaccharides – a human volunteer study. B. J. Nutr. 86: 341-348.

Van Loo J, Coussement P, De Leenheer L, Hoebregs H, Smits G. (1995) On the presence of inulin and oligofructose as natural ingredients in the Western Diet. Crit. Rev. F. Sci. Nutr. 35(6): 525-552.

Van Loo J., Cummings J., Delzenne N., Englist H., Franck A., Hopkings M., Kok N., Macfarlane G., Newton D., Quigley M., Roberfroid M. Van Vliet T., Van den Heuvel E. (1999) Functional food properties of non-digestible oligosaccharides: A consensus report from the ENDO Project (DGXII AIRII-CT94-1095.) *Brit. J. Nutr.* 81: 121-132.

Ventura M., van Sinderen D., Fitzgerald G.F., Zink R. (2004) Insights into the taxonomy, genetics and physiology of bacteria. *Anton van Leeuwenhoek.* 86: 205-223.

Villa T.S., Torroella M. (1997) *Bases Genéticas del Cáncer.* Fondo de Cultura Económica. México.

Vollaard E.J., Clasener H.A.L. (1994) Antimicrobial agents and chemotherapy; colonization resistance, *Am. Soc. Micro.* 38 (3): 409-414.

Wagner D.D., Thomas O.P. (1987) Influence of diets containing rye or pectin on the intestinal flora of chicks. *Poult. Sci.* 57: 971-975.

Wind P. (1994) La flore intestinale. *Synthese Med.* 624: 22-24.

Wolfgang Ludwig, Karl-Heinz Schleifer and William B. Whitman (1989) Revised Road Map to the Phylum Firmicutes. *Bergey's Manual of Systematic Bacteriology*, vol. 3.

Wollowski I., Rechkemmer G., Poll-Zobel B. (2001) Protective role of probiotics and prebiotics in cancer colon. *Am. J. Clin. Nutr.* 73: S451-S455.

Wollowski I., Rechkemmer G., Pool-Zobel B.L. (2001) Protective role of probiotics and prebiotics in colon cancer. *Am. J. Clin. Nutr.* 1 (73): S451-S5.

Yazawa K., Imai K., Tamura Z. (1978) Oligosaccharides and polysaccharides specifically utilizable by bifidobacteria. *Chem. Pharm. Bull.* 26: 3306-3311.

Zarzuelo Zurita A. (2001) Fibra. En: *Sociedad Española de Nutrición Comunitaria (SENC). Guías Alimentarias para la Población Española.* 1a. Ed. Madrid. 277-287.

Zetterström R., Benett R., Nord K.-E. (1994) Early infant feeding and micro-ecology of the gut. *Acta paed. Jap.* 36: 562-571.