



Facultad de Veterinaria  
Universidad Zaragoza



# Trabajo Fin de Grado en

## Ciencia y Tecnología de los Alimentos

EFFECTOS BENEFICIOSOS SOBRE LA SALUD INTESTINAL DE LAS BACTERIAS  
PRESENTES EN LOS PRODUCTOS LÁCTEOS

BENEFICIAL EFFECTS ON GUT HEALTH OF BACTERIA IN FERMENTED DAIRY  
PRODUCTS

Autor

Álvaro Remiro Guillén

Directora

Laura Grasa López

Facultad de Veterinaria

2021-2022

---

## ÍNDICE

Resumen/Abstract.....	2
1. Introducción.....	4
2. Justificación y objetivos.....	9
3. Metodología.....	10
3.1. Realización de un estudio de campo para identificar los productos lácteos fermentados disponibles para el consumidor.....	10
3.2. Identificación de las bacterias beneficiosas de los productos lácteos fermentados.....	11
3.3. Realizar una revisión bibliográfica sobre las bacterias beneficiosas identificadas.....	11
4. Resultados y discusión.....	13
4.1. Identificación de productos lácteos y de sus bacterias beneficiosas.....	13
4.2. Revisión bibliográfica de las bacterias beneficiosas identificadas.....	15
4.2.1. Beneficios generales de acción de los probióticos.....	15
4.2.2. Requisitos que debe cumplir un probiótico.....	17
4.2.3. Bacterias probióticas más relevantes y sus efectos beneficiosos.....	18
4.2.3.1. <i>Lactobacillus delbrueckii</i> subsp. <i>bulgaricus</i> .....	18
4.2.3.2. <i>Streptococcus thermophilus</i> .....	19
4.2.3.3. <i>Bifidobacterium animalis</i> subsp. <i>lactis</i> .....	21
4.2.3.4. <i>Lactocaseibacillus casei</i> .....	23
4.2.3.5. <i>Lactobacillus helveticus</i> .....	24
4.2.3.6. <i>Lactobacillus paracasei</i> subsp. <i>paracasei</i> .....	24
5. Conclusiones/Conclusions.....	26
6. Valoración personal.....	30
7. Bibliografía.....	31
8. Anexo I. Figuras.....	36

## RESUMEN

Hoy día enfermedades como la diabetes mellitus tipo 2, la propensión al estrés o enfermedades alérgicas y autoinmunes son muy comunes en la población, y aunque son muy diferentes, tienen algo en común: la microbiota intestinal. Ésta, formada por billones de microorganismos que habitan en nuestro sistema digestivo, se adquiere al nacer, y va evolucionando conforme pasan los años según las dietas y otros factores que rodean al individuo. Su cuidado es fundamental para evitar una mala salud intestinal que ocasione las enfermedades previamente nombradas, y una forma de hacerlo es con el consumo de probióticos. Éstos se encuentran en los productos lácteos fermentados, y son microorganismos vivos que al ser consumidos en cantidades suficientes ocasionan beneficios para nuestra salud.

Nuestro trabajo primeramente se centró en recoger información en los supermercados y en las páginas web de las casas comerciales de los yogures para identificar qué microorganismos son los que se encuentran en estos alimentos. Después, se buscó en la bibliografía que efectos positivos para la salud aportaban los probióticos que se habían identificado.

Dos microorganismos fundamentales que encontramos en todos los yogures son *Lactobacillus delbrueckii* subsp. *bulgaricus* y *Streptococcus thermophilus*. Éstos son probióticos, pero además son el eje principal de la fermentación láctea. Sin embargo, no son los únicos, otras especies como *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis*, *Lactocaseibacillus casei*, *Lactobacillus helveticus* o *Lactobacillus paracasei* subsp. *paracasei* también son probióticos. Todos ellos son capaces de producir sustancias antimicrobianas, favorecer el crecimiento de cepas beneficiosas en el intestino, tener mayor resistencia a la colonización por patógenos,...

En definitiva, la presencia de estos en las dietas es importante y necesaria, ya que pueden ayudar en general a favorecer el desarrollo de la microbiota intestinal y reducir el riesgo de muchas enfermedades relacionadas con la misma.

## **ABSTRACT**

*Nowadays diseases such as type 2 diabetes mellitus, stress proneness, allergic and autoimmune diseases are very common in the population, and although they are very different, they have something in common: the gut microbiota. This, formed for trillions of microorganisms that inhabit our digestive system, is acquired since birth, but undergoes changes over the years depending on diets and other factors surrounding the person. Taking care of it is essential to avoid poor intestinal health which causes the diseases previously mentioned, and probiotics exist for this purpose. These are microorganisms that are beneficial to our health when are consumed alive, and can be found in fermented dairy products.*

*This work focused on collecting information in supermarkets and on the websites of yogurt retailers to find out which microorganisms are found in these foods. Afterwards, we searched in the bibliography the positive health effects of the microorganisms found.*

*Two fundamental microorganisms found in all yogurts are *Lactobacillus delbrueckii* subsp. *bulgaricus* and *Streptococcus thermophilus*, which are the main axis of fermentation and are probiotics too. But they aren't the only ones, other species such as *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis*, *Lactocaseibacillus casei*, *Lactobacillus helveticus* or *Lactobacillus paracasei* subsp. *paracasei* are also probiotics. They are able to produce antimicrobial substances, promote the growth of beneficial strains in the gut, have increased resistance to colonization by pathogens,...*

*To sum up, the presence of these in diets are important and necessary, because they can usually help to support the development of the gut microbiota and reduce the risk of many gut related diseases.*

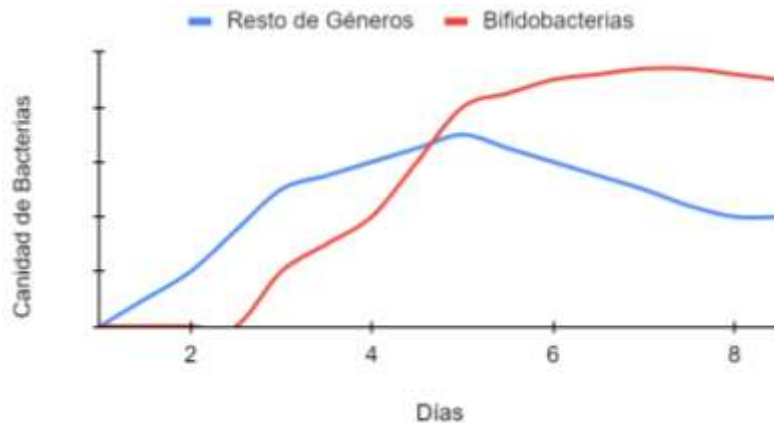
## 1. INTRODUCCIÓN

En 1907 Ilya Metchnikoff (Figura S1 (Anexo I)) escribió: *“Un lector que tenga poco conocimiento sobre estos temas puede sorprenderse con mi recomendación de absorber grandes cantidades de microbios, como creencia general es que los microbios son dañinos. Esta creencia es errónea. Hay muchos microbios útiles, entre los cuales los bacilos lácticos tienen un lugar de honor”*. Este bacteriólogo ruso fue el primero en alegar que las bacterias lácticas presentes en la leche fermentada aportan beneficios para la salud intestinal, apoyado en la idea de que estas bacterias desplazaban a aquellas bacterias que producían toxinas en el intestino (gracias al ácido láctico producido y a otros productos que inhibían su crecimiento) (Lourens y Viljoen, 2001).

Más de un siglo ha pasado desde que este Premio Nobel de Medicina comenzara sus estudios en este campo, y lo que para aquel entonces eran ideas desconcertantes, ahora no sólo sabemos de la utilidad de estos *“microbios”*, sino que sabemos de la importancia y la relevancia que tienen. Sin embargo, seguimos sabiendo poco de este diminuto mundo, pues a pesar de las muchas investigaciones que hay, cada año se abre una puerta más para indagar dentro del mismo.

Este mundo está conformado por la microbiota intestinal, la cual es considerada como el total de los microorganismos (principalmente bacterias, virus y algunas levaduras) que habitan en el sistema digestivo del huésped en un estado de interdependencia equilibrada (Calvo, 2018). Es decir, la microbiota comprende los millones de microorganismos de nuestro intestino que desarrollan un estado de simbiosis con el individuo en el que viven. Otra forma de definirlo es también como el *“ecosistema microbiano del intestino”*. Éste diferencia dos grupos: el de las especies nativas, cuya presencia en el tracto gastrointestinal es permanente; y luego una cantidad variable de microorganismos que transitan de forma temporal por el tubo digestivo (García, 2012).

Sin embargo, no nacemos con este sistema incorporado, el intestino de un recién nacido está desprovisto de la flora intestinal (Lourens y Viljoen, 2001), siendo las primeras bacterias nativas adquiridas durante el parto (García, 2012). Las bacterias se transmiten al recién nacido de forma vertical materno-filial en un parto normal, dándose una *“contaminación”* tanto por la microbiota vaginal materna como por la rectal (Peláez). Durante los dos primeros días aparecen coliformes, enterococos, clostridios (menos del 1% de una microbiota adulta, a veces incluso ausentes) y lactobacilos (muchas se inhiben posteriormente y disminuyen su presencia a costa del crecimiento de las bifidobacterias); pero a partir del tercer día, empiezan a aparecer las bifidobacterias, que se vuelven predominantes hacia el quinto día. Pero tras el destete, las bifidobacterias disminuyen, hasta consolidarse como el tercer género más común (Lourens y Viljoen, 2001). En la Figura 1 vemos representado este crecimiento poblacional del que hemos hablado.



**Figura 1.** Densidad poblacional de las bacterias intestinales los primeros días de vida de los bebés. Se representan las Bifidobacterias y dentro de “Resto de Géneros” se incluyen en conjunto coliformes, enterococos, clostridios y lactobacilos.

Que estas bacterias sean adquiridas durante el parto es fundamental, ya que se ha demostrado que personas nacidas por cesárea (sin sufrir esa contaminación vertical materno-filial) responden al estrés de una forma más exagerada en comparación con aquellos que han nacido por parto vaginal (Sanz, 2019). Además, los bebés amamantados son más resistentes a las infecciones, gracias a las sustancias antibacterianas producidas por las bifidobacterias (Lourens y Viljoen, 2001). Por otro lado, las bacterias en tránsito se ingieren continuamente a través de alimentos, bebidas... (García, 2012), aunque es fundamental la lactancia materna para favorecer el desarrollo del bebé y de sus factores de protección inmunitaria (Peláez).

Como hemos dicho, dentro de nuestro organismo, el intestino constituye un complejo ecosistema de microorganismos (Lourens y Viljoen, 2001) y es la zona más densamente poblada por éstos (Sanz, 2020). Se estima que en la microbiota intestinal conviven unos 100 billones de microorganismos (Calvo, 2018), que fundamentalmente son bacterias, llegando a representar el 90% del total (Sanz, 2020). En el intestino grueso, la población bacteriana es muy elevada, y alcanza recuentos de  $10^{12}$  UFC/g; mientras que, en el intestino delgado, el contenido bacteriano es menor, con recuentos de  $10^8$  UFC/g (Lourens y Viljoen, 2001). Esta composición del microbioma intestinal es diferente en cada individuo, ya que depende de un conjunto de factores como la dieta inicial (composición de la leche materna), los factores ambientales y el estilo de vida del individuo (Calvo, 2018). Sin embargo, aunque la composición de la microbiota puede variar mucho de un individuo a otro, las funciones metabólicas son prácticamente las mismas (García, 2012).

En la actualidad se conoce que un buen equilibrio en la población microbiana de nuestro tracto intestinal está asociado con una buena nutrición y supone una mejor salud (Lourens y Viljoen, 2001). Por ello, la existencia de la microbiota es muy importante, ya que nos protege frente al impacto de los factores ambientales negativos como dietas deficientes, antibióticos o agentes infecciosos e interactúa con los órganos del organismo regulando una amplia variedad de funciones fisiológicas

(metabólicas, inmunitarias, neuronales,...) que son claves para nuestra salud (Sanz, 2020). En concreto, en este estudio vamos a recoger cuales son los beneficios que podemos obtener sobre esta microbiota con el consumo de lácteos. Además, no debemos olvidar que la microbiota nos ayuda a digerir compuestos como la fibra, que nosotros mismos no podemos digerir; y obtener, a partir de ella, metabolitos importantes para nosotros como ácidos grasos de cadena corta (Peláez).

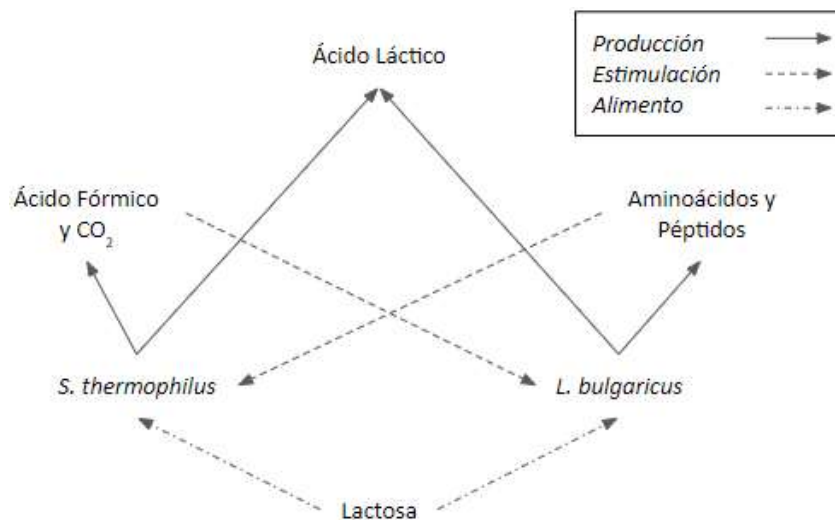
Por otro lado, en estos últimos años se ha demostrado que algunas enfermedades metabólicas como la diabetes mellitus tipo 2, enfermedades del sistema nervioso, como el Parkinson o el Alzheimer, la propensión al estrés o la predisposición a enfermedades alérgicas y autoinmunes tienen su origen, o bien están relacionadas, con la microbiota (Calvo, 2018); y que el deterioro de la misma es la que produce estas enfermedades. En este contexto, se ha descrito que existe una asociación entre los microorganismos de la microbiota intestinal, así como de los metabolitos producidos por éstos, y las diversas funciones fisiológicas del organismo (Sanz, 2020). Todos estos hechos comentados hasta ahora justifican la idea de utilizar la microbiota y los seres que la conforman como "herramientas" para promover la buena salud y prevenir enfermedades, y justifica la idea del producto "probiótico" que favorezca una microbiota "saludable" (Calvo, 2018).

En el mercado existe una amplia gama de productos alimenticios, pero sólo unos pocos son los que tienen esta capacidad probiótica, y la mayoría de ellos son los productos lácteos (yogures, batidos, quesos...); y, de todos estos, sólo algunos tendrán en su interior la cantidad suficiente de microorganismos como para que puedan considerarse probióticos. A pesar de la amplia gama de estos productos, este estudio se ha centrado únicamente en los "yogures" o "leches fermentadas".

La Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura (FAO) en 2003 describe a las leches fermentadas como un producto lácteo obtenido por medio de la fermentación de la leche [...] por medio de la acción de microorganismos adecuados y teniendo como resultado la reducción del pH con o sin coagulación. Los microorganismos de estos productos deben ser viables, activos y mantenerse en la cantidad suficiente en el producto hasta la fecha de duración mínima (FAO, 2003). Por otro lado, según el Real Decreto 271/2014 se define «Yogur» o «yoghourt» como "el producto de leche coagulada obtenido por fermentación láctica mediante la acción de *Lactobacillus delbrueckii* subsp. *bulgaricus* y *Streptococcus thermophilus* a partir de leche [...], con o sin la adición de otros ingredientes lácteos [...], que previamente hayan sufrido un tratamiento térmico u otro tipo de tratamiento, equivalente, al menos, a la pasteurización". *S. thermophilus* y *L. bulgaricus* son el cultivo iniciador base para un yogur (FAO, 2003), pero otras especies de bacterias lácticas (BAL), como *Lactobacillus*, *Leuconostoc* o *Bifidobacterium*, también se pueden añadir para aportar distintas propiedades y dar características únicas o para dar esas propiedades de probióticas.

Los cultivos iniciadores que se usan para producir yogur y que contienen especies de BAL muestran que durante su crecimiento en medio lácteo tienen relaciones simbióticas entre ellas (Adolfsson, Meydani, y Russell, 2004). Por lo tanto, se tiende a utilizar una mezcla cuidadosamente seleccionada de especies de BAL para que se complementen entre sí y poder lograr una notable mejora a la hora de crear un medio ácido. Además, se utilizan especies de BAL propias del intestino humano para producir yogur porque así aumenta la probabilidad de que estas especies sobrevivan al pH y la alta acidez gastrointestinal, y consigan llegar en mayor cantidad a la zona donde habita la microbiota (Adolfsson, Meydani, y Russell, 2004).

Como hemos dicho, de entre todas las BAL utilizadas en leches fermentadas, el principal cultivo utilizado es una mezcla de *L. bulgaricus* y *S. thermophilus* (Carchi y Vargas, 2016). Estos autores recogen que tan sólo un 3% de inóculo del cultivo a unas temperaturas de entre 40 °C y 45 °C puede disminuir el pH hasta valores de 4,0 - 4,5 en 3 horas. En la Figura 2 se puede observar cómo ambas bacterias se aprovechan de la lactosa, el azúcar principal de la leche, para favorecer su crecimiento; sin embargo, si estas bacterias son tan utilizadas es porque cohabitan en la leche en una interacción mutuamente favorable, que destaca porque cada bacteria produce sustancias que favorecen el crecimiento de la otra (Carchi y Vargas, 2016). En su caso, *L. bulgaricus* es estimulado por el ácido fórmico y por el CO<sub>2</sub> producidos por *S. thermophilus*, mientras que *S. thermophilus* es estimulado por los aminoácidos y pequeños péptidos resultantes de la actividad metabólica de *L. bulgaricus* (Herve *et al.*, 2009 y Pinheiro de Souza *et al.*, 2012). Además, aunque ambas produzcan por igual el ácido láctico, la producción de éste por parte de *S. thermophilus* reduce el pH a niveles óptimos para el crecimiento de *L. bulgaricus* (Lourens y Viljoen, 2001).



**Figura 2.** Esquema de interacción metabólica entre *S. thermophilus* y *L. bulgaricus* (Herve *et al.*, 2009 y Pinheiro de Souza *et al.*, 2012).



Esta asociación bacteriana, conocida como protooperación, es un fenómeno de simbiosis que produce: un mejor crecimiento; una mayor acidificación, gracias a la producción del ácido láctico; una mejor calidad organoléptica en los yogures, aportada por compuestos como acetoina y diacetilo (Herve *et al.*, 2009), aunque estos últimos se liberan en el medio a niveles muy bajos: 4,4 y 1,4 mg/L respectivamente (Pinheiro de Souza *et al.*, 2012); y una mejor producción de exopolisacáridos (Herve *et al.*, 2009) en comparación con los monocultivos de bacterias (Pinheiro de Souza *et al.*, 2012 y Herve *et al.*, 2009). Otras características vistas en las fermentaciones de estas especies son una mayor velocidad de crecimiento de *S. thermophilus* con respecto a *L. bulgaricus* y el consumo parcial de lactosa, ya que prácticamente consumen solamente glucosa, liberando al medio la galactosa debido a su baja participación en el metabolismo de ambas (Pinheiro de Souza *et al.*, 2012).

Finalmente, y llegando al tema principal de este trabajo, tenemos a los probióticos. La palabra "probióticos" deriva del griego y significa "para la vida" (Lourens y Viljoen, 2001), estos son microorganismos vivos que pertenecen a la microbiota natural del hombre y que se caracterizan por tener una mínima o nula capacidad patógena y por ser beneficiosos para la salud (Calvo, 2018). Estos beneficios están asociados principalmente con la prevención y el tratamiento de los síntomas de la diarrea, de las enfermedades del intestino irritable, de la colitis y la enterocolitis necrosante y la disminución de la intolerancia a la lactosa entre otros (Uriot *et al.*, 2017). En general, estos efectos sobre la salud dependen en gran medida del microorganismo y no hay uno capaz de conferir todos los beneficios (Uriot *et al.*, 2017). Además, se estima que el "mínimo terapéutico" (Lourens y Viljoen, 2001), es decir, la concentración mínima de células necesaria para obtener un efecto probiótico es de  $10^6$  UFC/mL en el intestino delgado (Lourens y Viljoen, 2001) y  $10^8$  UFC/mL en el colon (Uriot *et al.*, 2017).

De esta forma debemos aceptar que tanto *L. bulgaricus* como *S. thermophilus*, que son microorganismos fijos en los yogures, deberán ser objeto de estudio, pues según el Real Decreto 271/2014 como estos microorganismos deben estar en cantidad mínima de  $10^7$  UFC/mL para producir la fermentación, ambos podrán actuar como probióticos (Uriot *et al.*, 2017). Por otro lado, además de estos dos, en esta revisión estudiamos también otras especies conocidas que se añaden a estos productos y que generan importantes beneficios a nuestro organismo.

## 2. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

Hoy en día encontramos una amplia cantidad de productos en el supermercado que nos prometen ser beneficiosos para nuestro organismo, productos que contienen propiedades únicas y que son capaces de mejorar el estado de salud y la salud de las personas. Uno de los muchos tipos que encontramos son los productos lácteos fermentados, como los yogures, producidos en parte gracias a las fermentaciones realizadas por microorganismos vivos durante su procesado. Aparte de los microorganismos que se añaden para producir las fermentaciones, también hay otros que se añaden con el fin de aportar estos beneficios, y se venden en el mercado como “probióticos” que apoyan la salud de las personas, pero: ¿realmente esto es así, los yogures aportan beneficios? y, ¿suponiendo que los aportan, qué beneficios son estos?

Con estas premisas se planteó el objetivo de este estudio: recopilar información sobre las propiedades beneficiosas de los microorganismos contenidos en los productos lácteos fermentados (yogures). Para ello dividimos el trabajo en tres objetivos:

- **Objetivo 1.-** Realizar un pequeño estudio de mercado en el que se identificarán las principales leches fermentadas disponibles en el supermercado para el consumidor.
- **Objetivo 2.-** Identificar las bacterias beneficiosas que contienen dichos productos, ya sea directamente desde la información mostrada en los envases como buscando en las páginas webs de las casas comerciales o en la propia bibliografía.
- **Objetivo 3.-** Realizar una revisión bibliográfica sobre las propiedades beneficiosas para la salud de las bacterias probióticas seleccionadas que se añaden a los yogures.

### 3. METODOLOGÍA

#### 3.1. Realización de un estudio de campo para identificar los productos lácteos fermentados disponibles para el consumidor

Se realizó un pequeño estudio de campo que consistió en visitar los distintos supermercados, identificar los productos lácteos fermentados y recopilar la información disponible en su etiquetado, así como en la web de la casa comercial. En primer lugar, se hizo una preselección de los supermercados que se iban a visitar, esto se realizó teniendo en cuenta dos factores: cuáles podrían ser los supermercados más grandes, dónde se pudieran encontrar la mayor cantidad de productos; y la localización geográfica de los mismos. De este modo se seleccionaron varios supermercados:

**Tabla 1.** Información de los supermercados visitados.

SUPERMERCADO		UBICACIÓN
Alcampo		Carretera Zaragoza, Av. Logroño, Km 12, 50180 Utebo, Zaragoza
Mercadona		Av. Puerto Rico, s/n, 50180 Utebo, Zaragoza
Día		C. San Jorge, 3, 50620 Zaragoza

Dentro de los supermercados, la búsqueda consistió en dirigirse a la sección de lácteos de cada uno y centrarse en los yogures (yogures normales, leches ácidas, que contuvieran bifidus u otras bacterias,...). La información se recopiló de tal forma: foto del producto en cuestión, nombre comercial, supermercado de procedencia y contenido en la etiqueta; además también se anotó la fecha en la que se recogió la información. Con los datos obtenidos se completó una tabla en la que se recogen los distintos productos identificados y los datos mencionados anteriormente, en la tabla 2 vemos un ejemplo del formato utilizado.

**Tabla 2.** Ejemplo de tabla usada para la recogida de datos de los supermercados.

FOTO	PRODUCTO	FECHA	PROCEDENCIA	CONTENIDO
<i>*foto producto*</i>	<i>*nombre comercial producto*</i>	<i>*dd/mm/aaaa*</i>	<i>*supermercado/tienda*</i>	<i>*información de la etiqueta del yogur*</i>

### 3.2. Identificación de las bacterias beneficiosas de los productos lácteos fermentados

Una vez tuvimos la información organizada de los yogures y su composición, se comprobó si en el etiquetado se añaden los microorganismos específicos que usan las marcas comerciales para producir los yogures. Además, se miró en las páginas webs de las casas comerciales de las marcas para ver si había más información. También se buscó en la bibliografía de la web cuáles son las especies de microorganismos más usadas en los yogures y se identificó cuáles de estas son beneficiosas y consideradas probióticas.

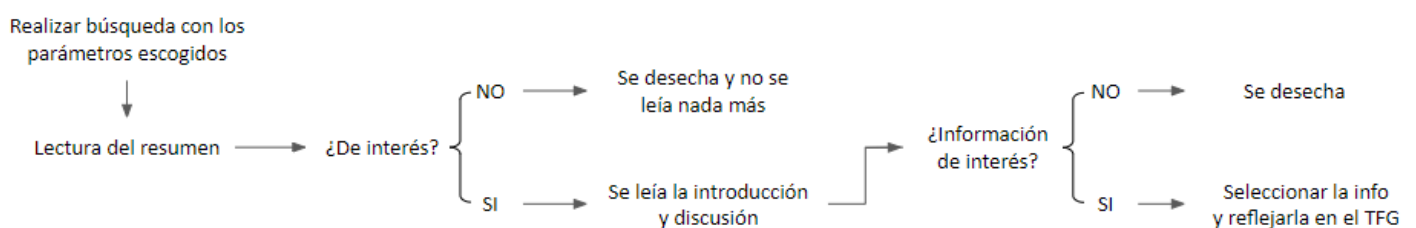
### 3.3. Realizar una revisión bibliográfica sobre las bacterias beneficiosas identificadas

Esta parte consistió en utilizar las bases de datos para buscar información. Se realizó una búsqueda general de información sobre la microbiota intestinal humana, los microorganismos que la habitan, que son los probióticos... para poder contextualizar el trabajo; y después se realizó finalmente una búsqueda más meticulosa para determinar cuáles son los efectos beneficiosos, el por qué se dan, cómo se dan y qué relación tienen con la salud de las personas. Toda esta información se recopiló y se indicó por separado para cada microorganismo seleccionado.

Antes de sumergirnos en los beneficios de los probióticos, que es el tema principal, debíamos de seleccionar cuales de estos seres iban a ser estudiados dentro de los muchos que hay, pues no todos valen cómo probióticos ni se utilizan como tal. Para ello se buscó en el *Codex Alimentarius* y en la legislación española y europea cuáles eran los microorganismos que se permiten usar en los productos lácteos fermentados. Tanto *L. bulgaricus* como *S. thermophilus* son dos microorganismos de obligatorio uso en las fermentaciones de los yogures según el Real Decreto 271/2014, por tanto, se decidió estudiar sus usos cómo probióticos ya que la cantidad mínima obligatoria supera el mínimo terapéutico. Además de estos dos, se estudió el género de las bifidobacterias, puesto que en muchos productos las añaden como indicativo de que ese yogur “contiene probióticos”. Por otro lado, según la FAO (2003) se permite el uso de toda especie de *Lactobacillus*, por tanto se escogieron tres que suelen usarse en los yogures como son *L. casei*, *L. helveticus* y *L. paracasei*.

Se realizó la búsqueda con las palabras claves seleccionadas: “microorganismos”, “intestino”, “beneficios”, “nombre de microorganismo X”, “morfología”, “microbiota”, “flora intestinal”,...; y se recogieron artículos que en su título las contuviesen y fueran de entre el 2000 y el 2022. Esta búsqueda se realizó tanto en español como en inglés, además de que también se combinaron las palabras clave, como por ejemplo “*Lactobacillus paracasei* subsp. *paracasei* benefits”.

El procedimiento fue leer el resumen de los artículos escogidos y si estaban relacionados con el tema se seleccionaban para una lectura más intensa. A continuación, se leía todo el artículo para entender el tema y la idea general del mismo. Una vez leído entero, se releía la introducción y la conclusión/discusión con más énfasis con el fin de encontrar y seleccionar la información de interés para introducirla en el TFG. Luego se leía la metodología y los resultados con el fin de poder obtener información extra (ya fuese porque no había suficiente en la conclusión/discusión o porque fuera necesario para entender algún concepto de la conclusión/discusión). En la Figura 3 se muestra una representación esquemática resumida del procedimiento realizado para la elección de la información utilizada.



**Figura 3.** Representación esquemática del procedimiento realizado para la elección de la información.

La base de datos principal usada fue Google Scholar, en esta se buscaron la mayoría de los artículos siguiendo las premisas comentadas anteriormente; sin embargo, también se buscaron artículos en otras bases de datos como Science Direct o Dialnet o editoriales como Elsevier, Springer Link, Wiley Online Library o MDPI. A lo largo del trabajo se han encontrado un total de 33 artículos útiles que se han empleado para realizar este trabajo (excluyendo los diccionarios utilizados), pero estos no son todos los que se han llegado a buscar y leer. Se estima que por cada artículo empleado se llegaban a descartar unos cinco. Muchos de éstos ya se descartaban en la lectura inicial, la mayoría de las veces porque las páginas eran parecidas a otras encontradas y/o con información semejante a alguna utilizada previamente. Otros artículos se descartaban finalmente tras haberlos leído y releído porque se decidía que no eran de utilidad para el trabajo (información poco interesante o poco relacionada con el tema).





## 4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN


### 4.1. Identificación de productos lácteos y de sus bacterias beneficiosas

A continuación, se muestra una tabla en la que se añaden los yogures que se recogieron en los supermercados y la información que muestra cada uno de ellos, además del resto de datos que se han comentado previamente en la metodología.

**Tabla 3.** Productos lácteos/yogures/leches fermentadas encontrados en los supermercados visitados.

FOTO	PRODUCTO	CONTENIDO	PROCEDENCIA	FECHA
	Oikos (Danone)	Leche pasteurizada, nata pasteurizada, leche en polvo desnatada y <b>fermentos lácticos</b>	Alcampo	27/12/2021
	Goshua	Leche entera de oveja y <b>fermentos lácticos</b>		
	Kéfir (Nestlé)	Leche pasteurizada semidesnatada, leche desnatada en polvo, <b>fermentos lácteos</b> , gránulos de kéfir, levaduras, vitamina D		
	Activia (Danone)	Leche, nata, leche en polvo desnatada, <b>bifidobacterias y fermentos lácticos</b>		
	FiDias	Leche pasteurizada, nata pasteurizada, azúcar, zumo de lima, [...], <b>fermentos lácticos</b>		

	L. Casei (Día)	Leche semidesnatada pasteurizada, azúcar, puré de fresa, [...], <b>fermentos lácticos (incluyendo <i>L. casei</i>)</b> , vitaminas		
	Bifidus Cremoso (Día)	Leche desnatada pasteurizada, nata pasteurizada, azúcar, [...], <b>fermentos lácticos (incluyendo bifidobacterias)</b>		
	Actimel (Danone)	Leche desnatada rehidratada, leche desnatada, glucosa, [...], <b>fermentos lácticos (fermentos de yogur y <i>Lactobacillus casei</i>)</b>	Mercadona	25/05/2022
	Bifidus Natural (Mercadona)	Leche fresca pasteurizada entera, proteínas de la leche, leche en polvo desnatada, <b>fermentos lácticos y bifidobacterias (leche)</b>		
	Natural (Hacendado)	Leche fresca pasteurizada entera, azúcar de caña, [...] y <b>fermentos lácticos</b>		

	<p>Natural Cabra</p>	<p>Leche entera de cabra pasteurizada, <b>fermentos lácticos (leche)</b></p>		
---	----------------------	--	--	--

Tras buscar por la bibliografía en referencia a este tema se ha recogido información relevante para demostrar las cualidades probióticas de algunos microorganismos que se añaden en los yogures. En la Tabla 3 podemos encontrar en la columna de contenido que en todos los yogures en su etiquetado aparece el concepto “fermentos lácteos”, que como se ha indicado anteriormente están formados por *L. bulgaricus* y *S. thermophilus* de forma íntegra y obligatoria (FAO, 2003). Además de “fermentos lácteos”, yogures como “Activia”, “Bifidus (Día)” y “Bifidus (Mercadona)” también añaden en su formulación “bifidobacterias”, microorganismos del género *Bifidobacterium*, que como veremos tienen enormes propiedades y son muy interesantes como probióticos.

Pero estos no son los únicos, podemos encontrar muchas otras cepas aparte que favorezcan la fermentación y formación del producto, así como cepas que puedan ser probióticas. Por desgracia, las casas comerciales protegen muy bien sus recetas y no se ha podido encontrar ningún documento que aclare de forma explícita qué cepas son y en qué concentración se encuentran. Sin embargo, si se ha encontrado documentación que nombra microorganismos que puedan estar en los yogures, aparte de *L. bulgaricus* y *S. thermophilus*, como *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis*, *Lactocaseibacillus casei*, *Lactobacillus helveticus* o *Lactobacillus paracasei* subsp. *paracasei*, de los que hablaremos más adelante.

## 4.2. Revisión bibliográfica de las bacterias beneficiosas identificadas

### 4.2.1. Beneficios generales de acción de los probióticos

Hoy día hay una amplia variedad de cepas probióticas y cada una tiene propiedades únicas, sin embargo, existen una serie de beneficios que son genéricos para muchas de ellas. Así, estos beneficios generales se resumen en:

- Poder reducir el pH intestinal gracias a su metabolismo, esto favorece que este medio sea propicio para el crecimiento de cepas beneficiosas (Calvo, 2018).



- Tener mayor resistencia a la colonización por patógenos, por el hecho de competir contra ellos por poder habitar la superficie del epitelio gastrointestinal (Lourens y Viljoen, 2001) o por producir sustancias antimicrobianas como ácido láctico, peróxido de hidrógeno, diacetilo y/o bacteriocinas. Estos últimos consiguen reducir la concentración de microorganismos viables de poco interés, afectar a su metabolismo y también pueden afectar a la producción de toxinas dañinas para nosotros (Calvo, 2018).
- Favorecer la respuesta inmunitaria del organismo desarrollando una protección frente a enfermedades intestinales, estimulando la producción de Ig A y la activación de macrófagos, entre otras (Calvo, 2018).

Estas características ayudan generalmente, de forma práctica, a evitar diarreas producidas por enfermedades intestinales, reducir los niveles de colesterol en el intestino (Louren y Viljoen, 2001) y de intolerancia a la lactosa, mejorar los síntomas de enfermedades inflamatorias intestinales, realizar un efecto protector frente a infecciones o reducir las posibilidades de padecer cáncer de colon (García, 2012). Además, se ha visto que pueden tener un papel beneficioso sobre el síndrome metabólico (conjunto de factores de riesgo, como la alteración de la homeostasis de la glucosa o la hipertensión, que agrupados resultan en un riesgo mayor como la diabetes o las enfermedades cardiovasculares), reduciendo la probabilidad de aparición de enfermedades debidas al mismo (Da Silva y Rudkowska, 2014). En la tabla 4 que tenemos a continuación tenemos un resumen de los efectos beneficiosos y las causas que los producen de los probióticos.

**Tabla 4.** Efectos beneficiosos y las causas que producen los probióticos.

<b>EFFECTO GENÉRICO</b>	<b>MECANISMO DE ACCIÓN</b>
Favorecer medio para crecimiento de las cepas	Reducción del pH intestinal
Resistencia a la colonización por patógenos	Competitiva y/o síntesis de antimicrobianos
Favorecer la respuesta inmunitaria	Estímulo síntesis de Ig A y macrófagos
<b>ALGUNOS EFECTOS PRÁCTICOS</b>	
Evitar/reducir las diarreas	Reducir el colesterol en el intestino
Reducir la intolerancia a la lactosa	Reducir el síndrome metabólico

#### 4.2.2. Requisitos que debe cumplir un probiótico

Un probiótico no sólo tiene que aportar beneficios, también tiene que cumplir una serie de características para que pueda ser considerado como tal. Es decir, un probiótico debe ser capaz de:

- Sobrevivir al tracto gastrointestinal y resistir las secreciones digestivas (Calvo, 2018), así como al pH bajo y a las sales biliares (Uriot *et al.*, 2017). Por ello se consumen probióticos con los alimentos como leche, yogur u otros derivados lácteos, porque así, se neutraliza el ácido del estómago y aumentan las posibilidades de que las bacterias sobrevivan en el intestino (García, 2012). Además, al almacenar estos productos en refrigeración se favorece la estabilidad de los mismos (García, 2012). Para que se pueda dar esta supervivencia, la población probiótica mínima sugerida en los yogures en el momento de su consumo se estima en  $10^6$ - $10^7$  UFC/g. Aunque recientemente, se tiende a considerar una concentración mínima de  $10^9$  UFC/g para compensar la disminución de 1-2 logs durante la digestión (Colombo *et al.*, 2021).
- Tener la capacidad de adherirse al epitelio gastrointestinal, de esta forma al colonizar estos microorganismos el intestino, evitan que otros patógenos se asienten y puedan poner en riesgo nuestra salud (Calvo, 2018).
- Colaborar en el balance ecológico del organismo que puede ser afectado por la dieta, la administración de fármacos, la contaminación medioambiental, situaciones de estrés, la disminución de las defensas inmunológicas o el propio envejecimiento natural (Calvo, 2018).

De una forma más estricta y científica, además de más legal, existen otros requisitos mínimos que un probiótico debe cumplir para que la comunidad científica y los distintos gobiernos lo consideren como tal (García, 2012). Estos son:

- Un probiótico debe ser definido a nivel de género, especie y cepa, usando las técnicas fisiológicas y moleculares pertinentes para ello. Además, una vez definido, la cepa debe añadirse a una colección de cultivos a nivel internacional para que los científicos puedan replicar las investigaciones publicadas sobre la cepa y verificar su autenticidad.
- Las evaluaciones deben realizarse tanto *in vitro* como en animales, para intentar tener un mejor entendimiento de los atributos fisiológicos de la cepa y cómo actúa.
- Antes de su uso en alimentos, la seguridad de la cepa debe haber sido totalmente asegurada, y se deben realizar estudios para corroborar el beneficio para la salud que da la cepa.
- También, cómo ya hemos comentado antes, el probiótico debe tener la capacidad para mantenerse vivo, mínimo en los niveles requeridos, hasta el final de la vida útil del producto.

### 4.2.3. Bacterias probióticas más relevantes y sus efectos beneficiosos

#### 4.2.3.1. *Lactobacillus delbrueckii* subsp. *bulgaricus*

Esta bacteria (Figura S2 (Anexo I)), con forma de bacilo, es capaz de construir cadenas cortas. Éstas son Gram-positivas, sin la capacidad de formar esporas y son anaerobias facultativas (cualidad de relevancia a la hora de realizar fermentaciones en los yogures), aunque algunas veces son microaerófilas (García, 2012). Usan la glucosa como fuente de energía siendo homofermentativas, es decir, el producto final de su metabolismo es prácticamente ácido láctico, y sólo pueden fermentar los azúcares por la vía de la glucólisis (García, 2012). Forman parte de la microbiota natural de la boca, del tracto intestinal y del aparato reproductor femenino humano. En el mercado existen distintas cepas, que, aunque sean de la misma especie, tienen distintas cualidades como probióticos, aportando distintos beneficios. En este trabajo hemos recogido algunas de ellas:

- Un estudio confirmó que *L. bulgaricus* BD0390 reducía la alergia a la proteína  $\beta$ -Lactoglobulina ( $\beta$ -Lg), disminuyendo la antigenicidad hacia la leche. La reducción de la antigenicidad a la  $\beta$ -Lg podría deberse a que las proteasas producidas por *L. bulgaricus* BD0390 durante la fermentación descomponen el epítipo antigénico. Esto es muy interesante, ya que la proteólisis es un proceso que favorece la digestibilidad de la leche y promueve las características saludables del yogur (Meng *et al.*, 2021).
- Se realizó un estudio en el cual confirmaron que *L. bulgaricus* DWT1, y también *S. thermophilus* DWT4, podían disminuir el crecimiento tumoral transformando los macrófagos asociados a tumores (TAM) (Solís *et al.*, 2015)) a macrófagos proinflamatorios o M1 (Guha *et al.*, 2019). Esto es realmente beneficioso puesto que los macrófagos M1 tienen la capacidad de reconocer las células cancerígenas y destruirlas por fagocitosis. Su estudio reveló que esta actividad antitumoral se debía a la transición de macrófagos de tipo M2 a los de tipo M1.
- Otro estudio quería comprobar si los probióticos tenían la capacidad para hidrolizar péptidos de gluten inmunogénicos. Este consiguió demostrar que una preparación de cepas probióticas (entre las que había microorganismos como *L. bulgaricus*, *S. thermophilus*, *L. casei* y distintas especies de *Bifidobacterium*) disminuía la toxicidad de la harina de trigo al hidrolizar los péptidos del gluten. Sin embargo, ésta capacidad se perdía cuando se probaban las cepas individualmente, ya que ninguna de ellas tiene todas las peptidasas necesarias para degradar los péptidos involucrados en el celiaquismo (Francavilla *et al.*, 2017).

Finalmente se centraron en demostrar si 10 cepas de *Lactobacillus* (*L. casei* BGP93, *L. bulgaricus* SP5, *L. paracasei* LPC01, *L. paracasei* BGP2, *L. plantarum* BGP12, *L. plantarum* LP27, *L. plantarum* LP35, *L. plantarum* LP40, *L. plantarum* LP47 y *L. rhamnosus* SP1) pueden hidrolizar el gluten en condiciones gastrointestinales (digestión normal del pan de trigo). Simulando estas condiciones, estas cepas consiguieron hidrolizar completamente los péptidos  $\alpha$ 9-gliadina 57-68, A-gliadina 62-75,  $\gamma$ -gliadina 134-153 y gliadina 33-mer del gluten. Es de destacar que *L. bulgaricus* SP5 obtuvo los mejores resultados de las 10. Esto es positivo porque confirmó que estas cepas tienen la capacidad de hidrolizar el gluten, lo que haría disminuir la toxicidad del gluten en pacientes celíacos (Francavilla *et al.*, 2017).

#### **4.2.3.2. *Streptococcus thermophilus***

Microorganismos esféricos que se unen formando "parejas de ellos" o diplococos (Figura S3 (Anexo I)), son Gram-positivas y catalasa negativas, su motilidad es nula y son no esporulados (García, 2012). Son anaerobios facultativos, aunque puedan ser anaerobios aerotolerantes, presentando un metabolismo fermentativo con un alto requerimiento de nutrientes; como *L. bulgaricus* son homofermentativos, producen principalmente ácido láctico (García, 2012). La Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA) reconoce a *Streptococcus* como la única especie de este género segura para su uso (Uriot *et al.*, 2017).

En la fabricación de yogur, el papel principal de *S. thermophilus* es realizar una rápida acidificación gracias a la alta producción de ácido láctico, ya que durante la fermentación, sintetiza productos secundarios como formiato, acetaldehído o diacetilo, lo cual es favorable para el yogur, pues contribuyen de forma positiva a las propiedades texturales y sensoriales de los productos fermentados (Uriot *et al.*, 2017). Además de esto, este microorganismo tiene capacidades probióticas. A continuación, se recogen algunos efectos beneficiosos para la salud que produce:

- Alivio de la intolerancia a la lactosa: la intolerancia a la lactosa se define cómo la incapacidad de las personas para digerir la lactosa, el principal azúcar de la leche, en su intestino debido a la ausencia de la enzima  $\beta$ -D-galactosidasa o lactasa (Lourens y Viljoen, 2001). Esto es debido a la escasez en su producción y el consumo de leche en estas personas puede producir diarreas, gases e hinchazón. En 2010, la EFSA declaró que los cultivos vivos de yogur ayudaban a mejorar la digestión de la lactosa, respaldando esta afirmación con estudios que han demostrado una mejor digestión de la lactosa en personas con intolerancia cuando consumen yogur fresco (Uriot *et al.*, 2017).

Un experimento demostró que la presencia de este microorganismo favorece la ingestión de lactosa, puesto que encontraron que las heces de los ratones control contenían más lactosa que aquellos a los que se les había administrado *S. thermophilus*. Esto se debe a que esta bacteria tiene la propiedad de producir, de forma activa en el tracto intestinal,  $\beta$ -galactosidasa, la enzima que hidroliza la lactosa (Uriot *et al.*, 2017).

Esto deja demostrado la capacidad de esta cepa para favorecer la degradación de lactosa en el intestino, y que esta no afecta de forma tan negativa a aquellas personas que son intolerantes.

- Prevención de la gastritis crónica: la gastritis es una enfermedad producida por el hinchazón o inflamación del revestimiento del estómago, pudiendo ser aguda o crónica. Su aparición puede ser producida por el consumo de ácido acetilsalicílico (AAS) (Uriot *et al.*, 2017). Se demostró que la administración de una dosis ( $10^8$  UFC) diaria de leche fermentada por *S. thermophilus* a lo largo de siete días protegió a ratones contra la gastritis inducida por la administración de AAS (Uriot *et al.*, 2017). Este efecto protector se atribuye a un exopolisacárido producido por esta cepa, ya que es capaz de estimular el sistema inmunológico y ejercer un efecto inhibitor en la úlcera.
- Prevención de la diarrea: la diarrea es un estado patológico muy común en las personas debido a las múltiples causas que la pueden producir, como las infecciones virales por Rotavirus, *Shigella* spp. o *Salmonella* spp. Éstas son las tres etiologías principales de mortalidad por diarrea, las dos primeras típicas en niños (Cheng, Laitila y Ouwehand, 2021), además de las diarreas asociadas a antibióticos.

Un estudio demostró que *S. thermophilus* combinado con *Bifidobacterium bifidum* reducía la incidencia de diarrea producida por rotavirus en bebés de 5 a 24 meses, y otro estudio recoge que pacientes con diarrea asociada a antibióticos que habían consumido yogur durante 8 días desarrollaron menos diarrea que los que no lo habían hecho. Sin embargo, también hay estudios que no logran demostrar que el yogur tenga un efecto positivo sobre la diarrea (Uriot *et al.*, 2017).

#### 4.2.3.3. *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis*

Es la bifidobacteria (Figura S4 (Anexo I)) que más se aplica cómo probiótico en el campo de los alimentos funcionales lácteos (Hidalgo *et al.*, 2015). Tiene respiración anaerobia y es una Gram-positiva capaz de crecer a altas temperaturas (40 - 42 °C), además es muy tolerante a ambientes ácidos, favoreciendo su uso en la producción de yogures (Brunser, 2013). Tiene la capacidad de producir exopolisacáridos de gran tamaño, éstos son polímeros de carbohidratos que ejercen un efecto protector frente a las condiciones adversas a las que se enfrenta el microorganismo, con la capacidad de aliviar estados inflamatorios del intestino, favoreciendo la colonización del mismo (Castro, 2019). Se sabe que *B. lactis* puede añadirse en productos lácteos fermentados y aportar beneficios a quien los consuma, puesto que es capaz de mantenerse viable (Hidalgo *et al.*, 2015). Su importancia en la industria de probióticos y productos lácteos es tan grande que existen varias cepas comerciales ampliamente conocidas (Cheng, Laitila y Ouwehand, 2021) como:

- *B. lactis* DN-173 010: un estudio mostró que una leche fermentada con este microorganismo reducía la distensión abdominal en personas con síndrome del intestino irritable (SII) y mejoraba el tránsito en el intestino. Se asocia que la mejora en el tránsito sea la razón principal por la cual se redujo la distensión (Agrawal *et al.*, 2008). Otro estudio demostró que este probiótico disminuía los síntomas gastrointestinales en una población de mujeres con trastornos digestivos menores (Guyonnet *et al.*, 2009). Otros autores han demostrado que el consumo de este probiótico en una leche ácida aumentaba las deposiciones en un 40 % y un 58 % después de 1 y 2 semanas de consumo del mismo (Xin *et al.*, 2008). Todos estos datos nos indican que este probiótico puede ser una solución para el manejo de las distintas enfermedades gastrointestinales (Guyonnet *et al.*, 2009).
- *B. lactis* CNCM I-2494: las dietas ricas en residuos fermentables, como la fibra, tienen efectos beneficiosos en las personas, pero suelen ser poco tolerables. Un estudio demostró que dietas que contenían este microorganismo podían favorecer y hacer menos intolerables estos residuos fermentables (Le Nevé *et al.*, 2020). Otro estudio demostró que este probiótico reducía la hipersensibilidad visceral a la distensión colorrectal inducida por el estrés en ratas que tenían la misma sensibilidad visceral y permeabilidad intestinal que pacientes con SII (Agostini *et al.*, 2012).

- *B. lactis* BB-12: este probiótico es uno de los mejores documentados hoy en día, se sabe que aumenta la frecuencia de las deposiciones en personas con una baja frecuencia de las mismas sin aumentar el riesgo a diarreas. También favorece la defensa inmunitaria contra patógenos (Flach *et al.*, 2018). Otro estudio demostró que esta cepa era capaz de favorecer respuestas específicas frente a antígenos por sí solas, y no una generalizada que pueda ser peligrosa para el organismo (Rizzardini *et al.*, 2011). Además se demostró que este microorganismo también era efectivo para calmar la gastroenteritis aguda en niños (Szajewska y Hojsak, 2020).
- *B. lactis* HN019: en una revisión se estudiaron los beneficios de esta cepa sobre la salud intestinal y sus mecanismos de acción en varios estudios preclínicos y clínicos. Este probiótico demuestra una alta tolerancia a pH bajos y cierta resistencia a las sales biliares, esto indica que puede sobrevivir al tránsito intestinal tanto a corto plazo (2 - 4 semanas) como a largo (> 6 meses) en casi todos los grupos de edad (Cheng, Laitila y Ouwehand, 2021). Se recogieron una gran cantidad de beneficios de *B. lactis* HN019, entre los más destacados encontramos (Cheng, Laitila y Ouwehand, 2021):
  - Favorecer el mantenimiento de la microbiota intestinal durante el envejecimiento y ayudar a excluir a patógenos dañinos, como los enterococos, durante esta etapa de la vida. Esto es gracias a que mantiene sus funciones metabólicas esenciales, como la fermentación de los carbohidratos no digeridos en ácidos grasos de cadena corta, el metabolismo lipídico o la síntesis vitamínica.
  - Ayudar a la digestión y a la utilización de macronutrientes: se demostró que *B. lactis* HN019 utiliza oligosacáridos en su fermentación y que tiene enzimas para una amplia gama de carbohidratos complejos. Esto puede contribuir a que se produzca una fermentación reducida por parte de la microbiota endógena y así mejorar la tolerancia a la fibra.
  - Regular la motilidad intestinal y mejorar los síntomas del estreñimiento, mantener las funciones de barrera intestinal durante las infecciones gastrointestinales (como mantener la integridad del epitelio, mostrar ventajas competitivas frente a los enteropatógenos o regular la defensa inmunitaria del huésped contra los patógenos) y como modulador de la microbiota intestinal.

#### 4.2.3.4. *Lacticaseibacillus casei*

Son lactobacilos Gram-positivos y heterofermentativos facultativos naturales del tracto intestinal humano, también son comunes de encontrar en productos fermentados como los yogures. Esta especie tiene una capacidad más alta para metabolizar azúcares en comparación con otras especies, esto le da a este microorganismo la capacidad para ser más competitivo favoreciendo la supervivencia de la cepa en la mucosa intestinal (Cui y Qu, 2021). Por esta y muchas otras razones, *Lacticaseibacillus casei* (antes *Lactobacillus casei*) es una de las especies más estudiadas de *Lactobacillus* debido a su potencial industrial, comercial y de salud (Colombo *et al.*, 2021).

De forma general diversos estudios han demostrado que el uso de esta cepa en productos lácteos aporta beneficios al consumidor. Por ejemplo, en el caso de diabetes mellitus tipo 2, se vio que la cepa *L. casei* en leche fermentada reducía la translocación bacteriana, es decir, el paso de bacterias viables del intestino a lugares extraintestinales como el páncreas (Soriano y Guarner, 2003). De esta forma, un yogur con este microorganismo podría mejorar el nivel de glucosa e insulina en sangre y reducir la síntesis de enzimas relacionadas con la gluconeogénesis hepática (Cui y Qu, 2021).

*L. casei shirota* es una de las cepas de esta especie más estudiadas debido a sus capacidades como probiótico, se ha demostrado que tiene actividades antitumorales, inmunoestimuladoras y antimicrobianas (Carchi y Vargas, 2016); y algunas cepas son también capaces de inducir o potenciar la producción de IL-6 y/o IL-12. Además, estos microorganismos pueden influir positivamente a través de la producción de compuestos biogénicos, por ejemplo, algunas cepas del grupo *L. casei* son capaces de transformar el ácido linoleico en ácido libre linoleico conjugado en productos fermentados (Carchi y Vargas, 2016).

La cepa *L. casei* 01 tiene efectos antihipertensivos y propiedades antioxidantes. Además, ensayos clínicos en humanos demostraron que esta cepa mejoraba el perfil lipídico, la presión arterial o el control de la glucemia posprandial en individuos sanos; y otros ensayos (estos *in vitro*) mostraron posibles efectos sobre la modulación intestinal, el estrés oxidativo y la reducción de la aparición de cálculos renales (Colombo *et al.*, 2021). Estos mecanismos de acción pueden deberse a la convivencia conjunta de microorganismos beneficiosos (*Lactobacillus* y *Bifidobacterium*) y *L. casei* 01 en el intestino, así como a la producción por parte de la microbiota de metabolitos beneficiosos y péptidos bioactivos. Sin embargo, hoy en día no hay constancia de yogures en el mercado que hagan uso de esta cepa en su formulación, porque aunque sí se sabe que se usan cepas de *L. casei* como cultivo probiótico, el tipo de cepa no está completamente descrita (Colombo *et al.*, 2021).



#### **4.2.3.5. *Lactobacillus helveticus***

De forma general los microorganismos ejercen efectos beneficiosos de dos posibles formas: directa, que sería cuándo los microorganismos siguen vivos y es cuando reciben el nombre de “probiótico”; e indirecta, que sería a través de los metabolitos que producen las propias células, estos metabolitos reciben el nombre de “componentes biogénicos”. Estos últimos producen el efecto beneficioso independientemente de si el microorganismo sigue vivo o no, y son los péptidos los componentes biogénicos más destacables (Takano, 2002).

*L. helveticus* es un ejemplo de microorganismo que produce componentes biogénicos. Como este microorganismo es incapaz de sintetizar ciertos aminoácidos para su crecimiento, se ve obligado a hidrolizar las proteínas de la leche para utilizar los aminoácidos y péptidos resultantes de la ruptura para su crecimiento. Como efecto secundario, el contenido de péptidos y aminoácidos libres en la leche aumenta, y son estos los que más tarde producirán el efecto beneficioso (Takano, 2002).

Distintos estudios sobre la leche agria pasteurizada Calpis™ (producto de origen japonés), que se elabora inoculando a la leche desnatada cultivos iniciadores que contienen *S. cerevisiae* y *L. helveticus*, demostraron que este último produce efectos beneficiosos. Por un lado, se observó que los ratones que consumían la leche agria vivían más tiempo que los que no lo hacían. Por otro lado, ésta produjo efectos beneficiosos sobre las enfermedades circulatorias e inhibió la hipertensión de las ratas, al reducir la presión arterial. Esto último debido a los tripéptidos *val-pro-pro* e *ile-pro-pro*, que ejercen una actividad que inhibe la enzima convertidora de la angiotensina I, un importante regulador de la presión arterial y del sistema renina-angiotensina (Takano, 2002).

#### **4.2.3.6. *Lactobacillus paracasei* subsp. *paracasei***

Diversos estudios han recogido los efectos beneficiosos de *L. paracasei* subsp. *paracasei* NTU 101. Éstos se deben gracias a la síntesis de compuestos como el ácido  $\gamma$ -aminobutírico (GABA), los péptidos biogénicos y las isoflavonas de aglicona que encontramos en los productos fermentados por este microorganismo (Shing y Ming, 2011). Los efectos beneficiosos de esta cepa se resumen en:

- Efecto hipocolesterolémico: este microorganismo es capaz de reducir el riesgo de enfermedades cardiovasculares como la aterosclerosis, la enfermedad de las arterias coronarias o el accidente cerebrovascular. Estudios determinaron que este efecto puede deberse a la capacidad de *L. paracasei* para reducir los niveles de colesterol en el hígado y en la sangre debido a un aumento en la actividad del estado antioxidante total de la sangre (Shing y Ming, 2011).

- Efecto antihipertensivo: la hipertensión es otro factor de riesgo de enfermedades cardiovasculares. Se ha demostrado que este microorganismo produce compuestos, como el GABA o los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina I (ACE I), que tienen la capacidad de inhibir la enzima convertidora de angiotensina I. Esto es gracias, por un lado, a la inhibición de la producción del péptido angiotensina II, que es vasoconstrictor, y por otro lado, a la degradación del vasodilatador bradicinina (Shing y Ming, 2011).
- Efectos beneficiosos sobre la actividad inmunomoduladora: en los últimos años se ha reconocido como un problema emergente las patologías inmunomediadas relacionadas con el intestino como la enfermedad de Crohn o la colitis ulcerosa. Estudios recientes sugieren que las dietas probióticas pueden reducir estas enfermedades y regular la microbiota. Dentro de estos estudios se determinó que *L. paracasei* subsp. *paracasei* NTU 101 podría aumentar la proliferación de linfocitos y la síntesis de anticuerpos. Además, esta cepa induce la maduración de las células dendríticas estimulando más aún a los linfocitos de forma que estos lleguen a liberar citocinas proinflamatorias, el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) e interleucina-12 (IL-12) (Shing y Ming, 2011).

Estos han sido algunos ejemplos de los efectos beneficiosos que pueden tener el consumo de probióticos que contengan *Lactobacillus paracasei* subsp. *paracasei*, pero existen más que se reúnen en el siguiente listado: prevención o alivio de alergias y enfermedades atópicas, prevención de la infección por patógenos y modificación de la microflora intestinal, efecto preventivo de las lesiones de la mucosa gástrica, efecto anti-osteoporosis y prevención de la acumulación de grasa (Shing y Ming, 2011).

## 5. CONCLUSIONES

1. Los **probióticos** son microorganismos vivos que ingeridos en cantidades suficientes son capaces de aportar efectos beneficiosos para el ser humano. Esta revisión bibliográfica consigue recoger información de las cepas probióticas que encontramos en los productos lácteos fermentados y confirmar que estas aportan beneficios para la salud de las personas.

2. ***Lactobacillus delbrueckii subsp. bulgaricus*** y ***Streptococcus thermophilus*** son las cepas principales usadas para la fermentación de los yogures y aportan a este producto la textura y el sabor típico de estos. Sin embargo, en este estudio hemos visto que no sólo sirven para ello, sino que además aportan múltiples beneficios para la salud de los seres humanos.

3. ***Lactobacillus delbrueckii subsp. bulgaricus*** es un microorganismo con múltiples beneficios, pero esto depende del tipo de cepa utilizada. Por ejemplo, la cepa BD0390 reduce la alergia a la proteína  $\beta$ -Lactoglobulina ( $\beta$ -Lg), disminuyendo la antigenicidad hacia la leche; pero la cepa DWT1 es capaz de disminuir el crecimiento tumoral transformando los macrófagos asociados a tumores a macrófagos proinflamatorios o M1.

4. ***Streptococcus thermophilus*** esencial para la producción del yogur, entre otras cosas, por su gran capacidad para producir ácido láctico durante la fermentación del yogur, tiene también muy buenas propiedades probióticas. Es capaz de aliviar la intolerancia a la lactosa gracias a sus capacidad para producir  $\beta$ -galactosidasa, además de poder prevenir la gastritis crónica y/o enfermedades diarreicas.

5. ***Bifidobacterium animalis subsp. lactis*** es muy utilizada como probiótico debido a los increíbles beneficios que aporta. Las principales cepas que tienen beneficios para la salud son: la DN-173 010, capaz de reducir la distensión abdominal en personas con síndrome del intestino irritable; la CNCM I-2494, capaz de favorecer y hacer menos intolerables los residuos fermentables; la BB-12, capaz de favorecer la defensa inmunitaria contra patógenos y las respuestas específicas frente a antígenos; y por último, la HN019, capaz de favorecer el mantenimiento de la microbiota intestinal durante el envejecimiento y ayudar a excluir a patógenos dañinos, además de favorecer a la digestión y la utilización de macronutrientes así como de regular la motilidad intestinal y mejorar los síntomas del estreñimiento.

**6. *Lactocaseibacillus casei*** es una de las especies más estudiadas de *Lactobacillus* debido a su potencial industrial, comercial y de salud. Una de las cepas más estudiadas es *L. casei shirota*, de la cual se ha demostrado que tiene actividades antitumorales, inmunoestimuladoras y antimicrobianas. Otra muy utilizada es *L. casei* 01, que tiene efectos antihipertensivos o propiedades antioxidantes, además se ha demostrado que esta cepa mejoraba el perfil lipídico, la presión arterial o el control de la glucemia posprandial; y ha mostrado posibles efectos sobre la modulación intestinal, el estrés oxidativo y la reducción de la aparición de cálculos renales.

**7. *Lactobacillus helveticus*** es un ejemplo de microorganismo que produce componentes biogénicos, se ha visto que produce efectos beneficiosos sobre las enfermedades circulatorias y que es capaz de eliminar la hipertensión, esto último, debido a que reduce la presión arterial al inhibir la enzima convertidora de la angiotensina I.

**8. *Lactobacillus paracasei* subsp. *paracasei*** para este microorganismo nos centramos en la cepa NTU 101, que gracias a la síntesis de compuestos como el GABA, los péptidos biogénicos o las isoflavonas de aglicona, produce efectos beneficiosos como: efecto hipocolesterolémico, efecto antihipertensivo, efecto beneficioso sobre la actividad inmunomoduladora, prevención o alivio de alergias y enfermedades atópicas, prevención de la infección por patógenos y modificación de la microflora intestinal, efecto preventivo de las lesiones de la mucosa gástrica, efecto anti-osteoporosis y prevención de la acumulación de grasa.

## CONCLUSIONS

**1. Probiotics** are live microorganisms that are capable of providing beneficial effects for humans when they are ingested in sufficient quantities. This bibliography review gets information of the probiotic strains found in fermented dairy products and confirms that they are beneficial to human health.

**2. *Lactobacillus delbrueckii subsp. bulgaricus* and *Streptococcus thermophilus*** are the main strains used for yogurt fermentation and give yogurt its typical texture and flavor. However, in this study we have seen that they not only serve for this purpose, but also provide several health benefits for humans.

**3. *Lactobacillus delbrueckii subsp. bulgaricus*** is a microorganism with several benefits, but this depends on the type of strain used. For example, strain BD0390 reduces allergy to  $\beta$ -Lactoglobulin ( $\beta$ -Lg), decreasing antigenicity to milk; but strain DWT1 is able to decrease tumor growth by transforming tumor associated macrophages to proinflammatory macrophages or M1.

**4. *Streptococcus thermophilus*** is essential for yogurt production because of its great ability to produce lactic acid during yogurt fermentation, and also it has very good probiotic properties. It is able to reduce lactose intolerance thanks to its ability to produce  $\beta$ -galactosidase, including preventing chronic gastritis and/or diarrhoeal diseases.

**5. *Bifidobacterium animalis subsp. lactis*** is widely used as a probiotic because of the incredible benefits it provides. The main strains which have health benefits are: DN-173 010, it is able to reduce the bloating in people with irritable bowel syndrome; CNCM I-2494, it is able to promote and make less intolerable the fermentable residues; BB-12, it is able to promote immune defense against pathogens and specific antigen responses; and finally, HN019, it is able to support the maintenance of the gut microbiota during aging, to help to exclude harmful pathogens, to support digestion and macronutrient utilization, to regulate intestinal motility and to improve symptoms of constipation.

**6. *Lactobacillus casei*** is one of the most studied species of *Lactobacillus* due to its industrial, commercial and health potential. One of the most studied strains is *L. casei shirota*, which has been seen to have antitumor, immunostimulatory and antimicrobial activities. Another widely used strain is *L. casei 01*, which has antihypertensive effects or antioxidant properties, and has been seen to improve lipid profile, blood pressure or postprandial blood glucose control; and has shown possible effects on gut modulation, oxidative stress and reduction of kidney stone formation.

**7. *Lactobacillus helveticus*** is an example of a microorganism that produces biogenic compounds, has been seen that produce beneficial effects on circulatory diseases and it is able to eliminate hypertension, the latter due to its ability to reduce blood pressure by inhibiting angiotensin I converting enzyme.

**8. *Lactobacillus paracasei subsp. paracasei*** for this microorganism we focus on NTU 101 strain, which thanks to the synthesis of compounds like GABA, biogenic peptides or aglycone isoflavones, produces beneficial effects such as: hypocholesterolemic effect, antihypertensive effect, beneficial effect on immunomodulatory activity, prevention or alleviation of allergies and atopic diseases, prevention of infection by pathogens and modification of intestinal microflora, preventive effect on gastric mucosal lesions, anti-osteoporosis effect and prevention of fat accumulation.

## 6. VALORACIÓN PERSONAL

Desde el primer momento que vi las opciones de TFG que nos daba la universidad quise realizar este trabajo. Ya en el primer curso realicé un trabajo sobre la microbiota intestinal y me pareció un tema interesantísimo a nivel de investigación y del potencial que tiene.

A lo largo de mis años en la universidad he tenido que realizar muchos trabajos que se basan en buscar información sobre un tema y plasmarla a través de responder un índice o unas preguntas que nos facilitaban los profesores. Pero con este TFG, aunque se base en “buscar información sobre un tema”, no es nada parecido a lo que haya realizado hasta ahora. Con este trabajo he tenido que ser más crítico y estricto con las búsquedas realizadas, además de dedicarle mucho más tiempo.

Una de las diferencias fundamentales que he notado y que se diferencian a otros trabajos es que en este he tenido que realizar y hacer yo el índice y decidir cuáles eran los puntos interesantes y que merecía la pena tener en cuenta y cuáles no.

Aparte de lo técnico, este trabajo me ha supuesto abrirme las puertas al mundo de los probióticos, el cual es muy interesante de cara al futuro por los beneficios que aportan como hemos podido comprobar. Además, es un mundo aún por descubrir, con muchas investigaciones posibles que puedan hacernos descubrir nuevas cepas con mejores beneficios para el ser humano.

En general me ha encantado realizar este trabajo tanto por todo lo que he descubierto a nivel científico, como por todo el esfuerzo y el desarrollo propio en cuanto a la realización de trabajos más complejos, como es el caso de una revisión bibliográfica.

## 7. BIBLIOGRAFÍA

1. Adolfsson, O., Meydani, S.N. y Russell, R.M. (2004). "Yogurt and gut function". *The American Journal of Clinical Nutrition*, 80 (2), pp. 245-256. DOI: [10.1093/ajcn/80.2.245](https://doi.org/10.1093/ajcn/80.2.245)
2. Agostini, S., Goubern, M., Tondereau, V., Salvador Cartier, C., Bezirard, V., Lévêque, M., Keränen, H., Theodorou, V., Bourdu Naturel, S., Goupil Feuillerat, N., Legrain Raspaud, S. y Eutamene, H. (2012). "A marketed fermented dairy product containing *Bifidobacterium lactis* CNCM I-2494 suppresses gut hypersensitivity and colonic barrier disruption induced by acute stress in rats". *Neurogastroenterology & Motility*, 24 (4), pp. 376-e172. DOI: [10.1111/j.1365-2982.2011.01865.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2982.2011.01865.x)
3. Agrawal, A., Houghton, L. A., Morris, J., Reilly, B., Guyonnet, D., Goupil Feuillerat, N., Schlumberger, A., Jakob, S. y Whorwell, P.J. (2008). "Clinical trial: the effects of a fermented milk product containing *Bifidobacterium lactis* DN-173010 on abdominal distension and gastrointestinal transit in irritable bowel syndrome with constipation". *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 29 (1), pp. 104-114. DOI: [10.1111/j.1365-2036.2008.03853.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2008.03853.x)
4. Brunser, O. (2013). "El papel de las bifidobacterias en el funcionamiento del organismo humano". *Revista chilena de nutrición*, 40 (3). DOI: [10.4067/S0717-75182013000300013](https://doi.org/10.4067/S0717-75182013000300013)
5. Calvo Torras, M<sup>a</sup> de los A. (2018). "Nutrición y salud implicaciones de la microbiota intestinal". *Dialnet*, 3 (2), pp. 201-212. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=6858338> [19/02/2022].
6. Carchi Carbo, R. J. y Vargas Chavarría, J. E. (2016). *Desarrollo de leche fermentada de cabra empleando el microorganismo probiótico Lactobacillus casei con Streptococcus thermophilus y Lactobacillus bulgaricus en diferentes relaciones de cocultivo, determinando la mejor relación a partir de curvas de fermentación y estudios de viabilidad, competencia y aceptabilidad del producto final*. Proyecto de Investigación. Universidad de Guayaquil.
7. Castro Bravo, N. (2019). *Papel de los exopolisacáridos del Bifidobacterium animalis subsp. lactis en el ecosistema intestinal*. Tesis Doctoral. Universidad de Oviedo, CSIC, Instituto de Productos Lácteos de Asturias (IPLA). Disponible en: <http://hdl.handle.net/10261/229376> [06/03/2022].



8. Cheng, J., Laitila, A. y Ouwehand, A. C. (2021). "Bifidobacterium animalis subsp. lactis HN019 Effects on Gut Health: A Review". *National Library of Medicine*, 8. DOI: [10.3389/fnut.2021.790561](https://doi.org/10.3389/fnut.2021.790561)
9. Colombo Pimentel, T., Ramalho Brandao, L., Pereira de Oliveira, M., Almeida de Costa, K. y Magnani, M. (2021). "Health benefits and technological effects of *Lacticaseibacillus casei*-01: An overview of the scientific literature". *Trends in Food Science & Technology*, 114, pp. 722-737. DOI: [10.1016/j.tifs.2021.06.030](https://doi.org/10.1016/j.tifs.2021.06.030)
10. Cui, Y. y Qu, X. (2021). "Genetic mechanisms of prebiotic carbohydrate metabolism in lactic acid bacteria: Emphasis on *Lacticaseibacillus casei* and *Lacticaseibacillus paracasei* as flexible, diverse and outstanding prebiotic carbohydrate starters". *Trends in Food Science & Technology*, 115, pp. 486-499. DOI: [10.1016/j.tifs.2021.06.058](https://doi.org/10.1016/j.tifs.2021.06.058)
11. Da Silva, M. S. y Rudkowska, I. (2014). "Dairy products on metabolic health: Current research and clinical implications". *Maturitas*, 77 (3), pp. 221-228. DOI: [10.1016/j.maturitas.2013.12.007](https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2013.12.007)
12. Flach, J., Van der Waal, M. B., Kardinaal, A. F. M., Schloesser, J., Ruijschop, R. M. A. J. y Claassen, E. (2018). "Probiotic research priorities for the healthy adult population: A review on the health benefits of *Lactobacillus rhamnosus* GG and *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BB-12". *Cogent Food & Agriculture*, 4 (1). DOI: [10.1080/23311932.2018.1452839](https://doi.org/10.1080/23311932.2018.1452839)
13. Francavilla, R., De Angelis, M., Giuseppe Rizzello, C., Cavallo, N., Dal Bello, F. y Gobetti, M. (2017). "Selected Probiotic Lactobacilli Have the Capacity To Hydrolyze Gluten Peptides during Simulated Gastrointestinal Digestion". *Applied and Environmental Microbiology*, 83 (14), pp. 1-12. DOI: [10.1128/AEM.00376-17](https://doi.org/10.1128/AEM.00376-17)
14. García Hernández, J. (2012). *Técnicas moleculares aplicadas a la caracterización y estudio de la supervivencia de bacterias lácticas del yogurt*. Tesis Doctoral. Universidad Politécnica de Valencia. Disponible en: <https://riunet.upv.es/bitstream/handle/10251/14010/tesisUPV3431.pdf?sequence=6&isAllowed=y> [24/02/2022].
15. Guha, D., Banerjee, A., Mukherjee, R., Pradhan, B., Peneva, M., Aleksandrov, G., Suklabaidya, S., Senapati, S. y Aich, P. (2019). "A probiotic formulation containing *Lactobacillus bulgaricus* DWT1 inhibits tumor growth by activating pro-inflammatory responses in macrophages". *Journal of Functional Foods*, 56, pp. 232-245. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/cuarzo.unizar.es:9443/science/article/pii/S1756464619301513> [26/02/2022].

16. Guyonnet, D., Schlumberger, A., Mhamdi, L., Jakob, S. y Chassany, O. (2009). "Fermented milk containing *Bifidobacterium lactis* DN-173 010 improves gastrointestinal well-being and digestive symptoms in women reporting minor digestive symptoms: a randomized, double-blind, parallel, controlled study". *British Journal of Nutrition*, 102 (11), pp. 1654-1662. DOI: [10.1017/S0007114509990882](https://doi.org/10.1017/S0007114509990882)
17. Herve Jimenez, L., Guillouard, I., Guedon, E., Boudebouze, S., Hols, P., Monnet, V., Maguin, E. y Rul, F. (2009). "Postgenomic Analysis of *Streptococcus thermophilus* Cocultivated in Milk with *Lactobacillus delbrueckii* subsp. *bulgaricus*: Involvement of Nitrogen, Purine, and Iron Metabolism". *Applied and Environmental Microbiology*, 75 (1), pp. 2062-2073. DOI: [10.1128/AEM.01984-08](https://doi.org/10.1128/AEM.01984-08)
18. Hidalgo Cantabrana, C., Sánchez, B., Álvarez Martín, P., López, P., Martínez Álvarez, N., Delley, M., Martí, M., Varela, E., Suárez, A., Antolín, M., Guarner, F., Berger, B., Ruas Madiedo, P. y Margolles, A. (2015). Una cepa de bifidobacterias induce una respuesta antiinflamatoria en células intestinales. Disponible en: <https://www.csic.es/es/actualidad-del-csic/una-cepa-de-bifidobacterias-induce-una-respuesta-antiinflamatoria-en-celulas> [19/02/2022].
19. Le Nevé, B., Martínez De la Torre, A., Tap, J., Derrien, M., Cotillard, A., Barba, E., Mego, M., Nieto Ruiz, A., Hernández Palet, L., Dornic, Q., Faurie, J. M., Butler, J., Merin, X., Lob, B., Pinsach Batet, F., Accarino, A., Pozuelo, M., Manichanh, C. y Azpiroz, F. (2020). "A Fermented Milk Product with *B. lactis* CNCM I-2494 and Lactic Acid Bacteria Improves Gastrointestinal Comfort in Response to a Challenge Diet Rich in Fermentable Residues in Healthy Subjects". *Nutrients*, 12 (2), pp. 320. DOI: [10.3390/nu12020320](https://doi.org/10.3390/nu12020320)
20. Lourens Hattingh, A. y Viljoen, B. C. (2001). "Yogurt as probiotic carrier food". *International Dairy Journal*, 11, pp. 1-17. DOI: [10.1016/S0958-6946\(01\)00036-X](https://doi.org/10.1016/S0958-6946(01)00036-X)
21. Meng, L., Zhu, X., Tuo, Y., Zhang, H., Li, Y., Xu, C., Mu, G. y Jiang, S. (2021). "Reducing antigenicity of  $\beta$ -lactoglobulin, probiotic properties and safety evaluation of *Lactobacillus plantarum* AHQ-14 and *Lactobacillus bulgaricus* BD0390". *Food Bioscience*, 42, pp. 101-137. DOI: [10.1016/j.fbio.2021.101137](https://doi.org/10.1016/j.fbio.2021.101137)
22. Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación (FAO). (2003). "Norma para leches fermentadas CXS 243-2003". *Codex Alimentarius*. Disponible en: [https://www.fao.org/fao-whocodexalimentarius/shproxy/en/?lnk=1&url=https%253A%252F%252Fworkspace.fao.org%252Fsites%252Fcodex%252Fstandards%252FCXS%2B243-2003%252FCXS\\_243s.pdf](https://www.fao.org/fao-whocodexalimentarius/shproxy/en/?lnk=1&url=https%253A%252F%252Fworkspace.fao.org%252Fsites%252Fcodex%252Fstandards%252FCXS%2B243-2003%252FCXS_243s.pdf) [25/03/2022].

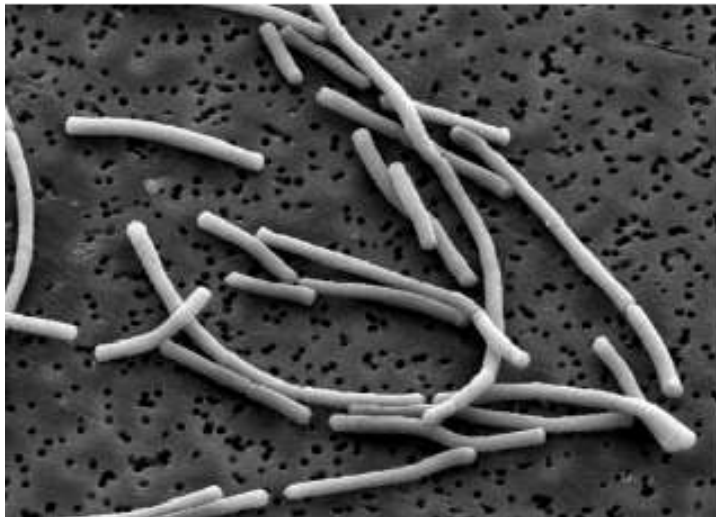
- 23.** Peláez, Carmen. El primer contacto con microbios se da en el parto y es muy importante para el bebé. Disponible en: <https://www.csic.es/es/ciencia-y-sociedad/iniciativas-de-divulgacion/historico-de-iniciativas-de-divulgacion/el-primer> [01/03/2022].
- 24.** Pinheiro de Souza Oliveira, R., Rivas Torres, B., Perego, P., Nogueira de Oliveira, M. y Converti, A. (2012). "Co-metabolic models of *Streptococcus thermophilus* in co-culture with *Lactobacillus bulgaricus* or *Lactobacillus acidophilus*". *Biochemical Engineering Journal*, 62, pp 62-69. DOI: [10.1016/j.bej.2012.01.004](https://doi.org/10.1016/j.bej.2012.01.004)
- 25.** Rizzardini, G., Eskesen, D., Calder, P. C., Capetti, A., Jespersen, L. y Clerici, M. (2011). "Evaluation of the immune benefits of two probiotic strains *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis*, BB-12<sup>®</sup> and *Lactobacillus paracasei* subsp. *paracasei*, L. casei 431 in an influenza vaccination model: a randomized, double-blind, placebo-controlled study". *British Journal of Nutrition*, 107 (6), pp. 876-884. DOI: [10.1017/S000711451100420X](https://doi.org/10.1017/S000711451100420X)
- 26.** Real Decreto 271/2014, de 11 de abril, por el que se aprueba la Norma de Calidad para el yogur o yoghurt. Boletín Oficial del Estado, n. 102, de 28 de abril de 2014.
- 27.** Sanz, Yolanda (2019). Un proyecto europeo coordinado por el CSIC identifica bacterias intestinales para combatir la obesidad y el estrés. Disponible en: <https://www.csic.es/es/actualidad-del-csic/un-proyecto-europeo-coordinado-por-el-csic-identifica-bacterias-intestinales> [19/02/2022].
- 28.** Sanz, Yolanda (2020). Yolanda Sanz: "La microbiota intestinal es el centinela de la salud global". Disponible en: <https://www.csic.es/es/actualidad-del-csic/yolanda-sanz-la-microbiota-intestinal-es-el-centinela-de-la-salud-global#:~:text=La%20microbiota%20intestinal%20nos%20protege,son%20claves%20para%20nuestra%20salud> [19/02/2022].
- 29.** Shih Chiang, S. y Ming Pan, T. (2011). "Beneficial effects of *Lactobacillus paracasei* subsp. *paracasei* NTU 101 and its fermented products". *Springer Link*, 93, pp. 903-916. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00253-011-3753-x> [10/04/2022].
- 30.** Solís Martínez, R., Hernández Flores, G., Ochoa Carrillo, F. J., Ortiz Lazareno, P. y Bravo Cuellar, A. (2015). "Macrófagos asociados a tumores contribuyen a la progresión del cáncer de próstata". *Gaceta Mexicana de Oncología*, 14 (2), pp. 97-102. DOI: [10.1016/j.gamo.2015.03.001](https://doi.org/10.1016/j.gamo.2015.03.001)

- 31.** Soriano, G. y Guarner, C. (2003). "Prevención de la translocación bacteriana mediante probióticos y prebióticos". *Gastroenterología y Hepatología*, 26, pp. 23-30. Disponible en: <https://www.elsevier.es/esrevistagastroenterologiahepatologia14articuloprevenciontranslocacionbacterianamedianteprobioticos13043245#:~:text=La%20translocaci%C3%B3n%20bacteriana%20consiste%20en,o%20el%20p%C3%A1ncreas1%2D5> [06/03/2022].
- 32.** Szajewska, H. y Hojsak, I. (2020). "Health benefits of *Lactobacillus rhamnosus* GG and *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BB-12 in children". *Postgraduate Medicine*, 132 (5), pp. 441-451. DOI: [10.1080/00325481.2020.1731214](https://doi.org/10.1080/00325481.2020.1731214)
- 33.** Takano, T. (2002). "Anti-hypertensive activity of fermented dairy products containing biogenic peptides". *Springer Link*, 82, pp. 333-340. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1023/A:1020600119907f> [10/04/2022].
- 34.** Uriot, O., Denis, S., Junjua, M., Roissel, Y., Dary-Mouro, A. y Blanquet-Diot, S. (2017). "Streptococcus thermophilus: From yogurt starter to a new promising probiotic candidate?". *Journal of Functional Foods*, 37, pp. 74-89. DOI: [10.1016/j.jff.2017.07.038](https://doi.org/10.1016/j.jff.2017.07.038)
- 35.** Xin Yang, Y., He, M., Hu, G., Wei, J., Pages, P., Hua Yang, X. y Bourdu Naturel, S. (2008). "Effect of a fermented milk containing *Bifidobacterium lactis* DN-173010 on Chinese constipated women". *World Journal of Gastroenterology*, 14 (40), pp. 6237-6243. DOI: [10.3748/wjg.14.6237](https://doi.org/10.3748/wjg.14.6237)

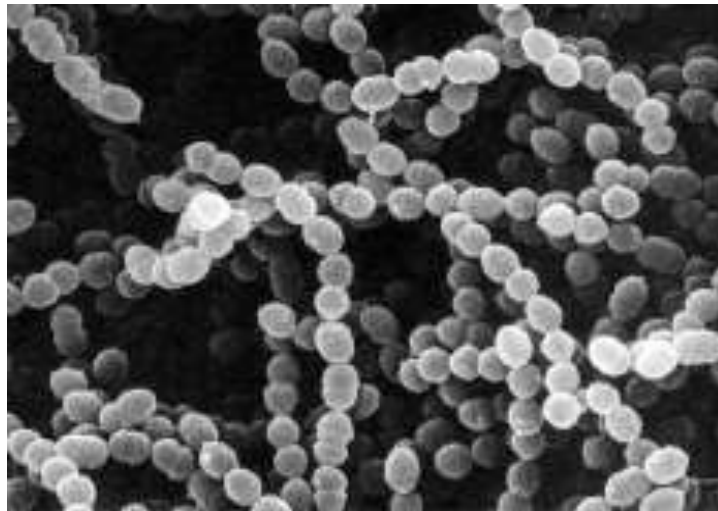
## 8. ANEXO I. FIGURAS



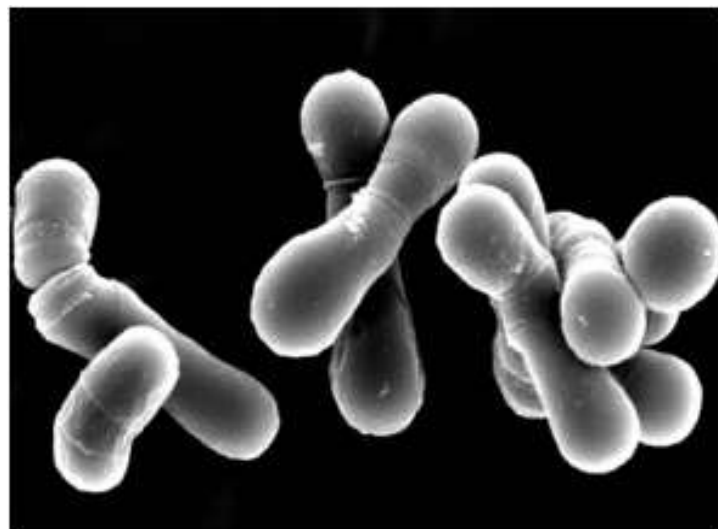
**Figura S1.** Ilya Metchnikoff en su laboratorio.



**Figura S2.** *Lactobacillus delbrueckii* subsp. *bulgaricus*.



**Figura S3.** *Streptococcus thermophilus*.



**Figura S4.** *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis*.