

UNIDAD XOCHIMILCO

DIVISIÓN DE CIENCIAS BIOLÓGICAS Y DE LA SALUD
DEPARTAMENTO DE SISTEMAS BIOLÓGICOS

LIC. QUÍMICA FARMACÉUTICA BIOLÓGICA

PROYECTO DE SERVICIO SOCIAL
PERTENECIENTE AL PROYECTO GENÉRICO

Obtención de materias primas, principios activos, medicamentos y productos biológicos

ETAPA

Diseño y desarrollo de formas farmacéuticas

Título: Revisión bibliográfica: Probióticos y su relación con las dislipidemias

Asesor interno: Dra. María Angélica Gutiérrez Nava 

Asesor externo: Dra. Zacnite Sánchez Portilla 

Alumno: Samara Verónica Jiménez Lescas 

Matrícula: 2163024817

Lugar de realización:

Laboratorio de Ecología Microbiana, edificio N (UIDIS)

Universidad Autónoma Metropolitana

Unidad Xochimilco

Fecha de inicio: 18 mayo 2021 Fecha de término: 26 de mayo 2023

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	4
2. JUSTIFICACIÓN	5
3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	7
4. OBJETIVOS	7
4.1. Objetivo general:	7
4.2. Objetivos específicos	7
5. MARCO TEÓRICO	8
5.1. Microbiota humana	8
5.2. Microbioma	8
5.3. Microbiota intestinal	9
5.3.1. Definición y características generales	9
5.3.2. Establecimiento y desarrollo	10
5.3.3. Localización y composición	11
5.3.4. Factores que afectan la microbiota intestinal	14
5.3.5. Funciones	16
5.3.5.1. Función inmunológica	16
5.3.5.2. Función metabólica	17
5.4. Problemas metabólicos relacionados con la microbiota intestinal	20
5.4.1. Dislipidemias	21
5.4.1.1. Epidemiología y prevalencia	21
5.4.1.2. Definición y fisiopatología	23
5.4.1.3. Clasificación	24
5.4.2. Metabolismo de los lípidos implicado en casos de dislipidemias	25
5.4.3. Tratamiento para las dislipidemias	27
5.4.3.1. Tratamiento farmacológico	28
5.4.3.2. Tratamiento no farmacológico	30
5.4.3.2.1. Medidas generales	31
5.4.3.2.2. Suplementación alimenticia a base de probióticos	33
5.5. Probióticos	33
5.5.1. Características generales de los probióticos	35
5.5.2. Características deseables de los probióticos	36
5.5.2.1. Seguridad	37
5.5.2.2. Funcionalidad	38
5.5.2.3. Viabilidad tecnológica	38
6. METODOLOGÍA	41
6.1. Búsqueda de artículos con validez científica en la base de datos: Sciencedirect y PubMed.	41
6.2. Clasificación del material obtenido.	41
6.3. Revisión y análisis de la información.	41

6.4. Redacción y estructura de la información analizada.	41
7. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	42
7.1. Mecanismos de acción de los probióticos relacionados con las dislipidemias reportados en artículos de revisión.	43
a. La asimilación o unión del colesterol a las cepas probióticas.	43
b. Mayor desconjugación de las sales biliares.	43
c. La coprecipitación del colesterol con sales biliares libres.	44
d. La unión del colesterol con los probióticos y la posterior liberación del cuerpo huésped.	44
e. Reducción en absorción de colesterol por competencia de los fitoesteroles producidos por el metabolismo de los probióticos.	45
f. Conversión del colesterol en coprostanol.	45
g. Efecto en la enzima hidroximetilglutarato CoA (HMG-CoA).	46
h. La fermentación selectiva de ciertos alimentos por la microbiota intestinal.	46
i. La regulación microbiana de algunos genes del hospedero que promueven el depósito de lípidos en los adipocitos.	47
j. Activación de factores transcripcionales que regulan la lipogénesis.	48
k. Producción de componentes y/o metabolitos reductores del colesterol.	48
7.2. Ensayos experimentales (in vivo/in vitro), en los cuales se estudiaron los mecanismos de acción de los probióticos relacionados con las dislipidemias.	49
a. La asimilación o unión del colesterol a las cepas probióticas.	49
b. Desconjugación de las sales biliares.	50
c. La coprecipitación del colesterol con sales biliares libres.	52
d. La unión del colesterol a las membranas probióticas y posterior liberación del cuerpo huésped.	52
e. Reducción en la absorción de colesterol por competencia de los esteroides producidos por el metabolismo probiótico.	53
f. Conversión del colesterol en coprostanol.	54
g. Efecto en la enzima HMG-CoA reductasa.	55
h. Fermentación selectiva (AGCC; butirato y propionato).	55
i. Activación de factores transcripcionales que regulan la lipogénesis (ChREBP).	55
j. Producción de componentes y/o metabolitos reductores de colesterol.	56
7.3. Estudios en los cuales no se dilucidaron los mecanismos de acción de los probióticos relacionados con las dislipidemias.	59
7.4. Estudios clínicos en los cuales se mencionan los efectos benéficos de los probióticos en pacientes con dislipidemias	63
6. CONCLUSIÓN	69
8. REFERENCIAS	71

1. INTRODUCCIÓN

En las últimas décadas, se ha incrementado el consumo de probióticos debido a la estrecha relación que existe entre la composición de la microbiota intestinal y la salud humana. Los hallazgos han aumentado el consumo de probióticos entre la población, con la finalidad de estimular el crecimiento y/o actividad metabólica de las bacterias beneficiosas en la mucosa intestinal (Sanz, *et al.*, 2009). Se ha demostrado que los probióticos pueden estimular el crecimiento y actividad metabólica de las bacterias beneficiosas en la mucosa intestinal, lo que podría ser útil en el tratamiento de enfermedades autoinmunes, alérgicas y metabólicas, incluyendo la obesidad, la diabetes mellitus tipo II (DM2) y las dislipidemias (Icaza, 2013). Las dislipidemias son un conjunto de trastornos metabólicos que se caracterizan por alteraciones en los niveles de lípidos en sangre y constituyen un grave problema de salud pública mundial debido a su asociación con complicaciones graves como accidentes cerebrovasculares, enfermedad de hígado graso no alcohólico y cáncer (Prados, *et al.*, 2015). Estos trastornos son un factor de riesgo importante para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares (Soca, 2009).

En los últimos años, se ha investigado el uso de probióticos como una estrategia terapéutica para mejorar los niveles de lípidos en sangre y prevenir enfermedades cardiovasculares (González, *et al.*, 2020). Existe evidencia de que el consumo de probióticos principalmente de los géneros *Bifidobacterium* y *Lactobacillus*, contribuye a la disminución de los niveles de colesterol en sangre, lo cual se ha confirmado experimentalmente, observando que estos microorganismos incorporan el colesterol a sus membranas citoplasmáticas. También se ha descrito la estrecha relación de la capacidad de los probióticos para desconjugar sales biliares y la reducción de los niveles de colesterol, las cuales tienen una menor absorción en el intestino y son excretadas en las heces, lo que conlleva a esta reducción ya que el colesterol es el precursor para la síntesis de sales biliares (Pal *et al.*, 2014). Existen varios mecanismos propuestos acerca de la relación de los probióticos con el metabolismo de lípidos, por lo que en este trabajo se recopila la información publicada en diversos artículos, relacionada con los efectos de los probióticos sobre las dislipidemias y su posible papel en la prevención de enfermedades cardiovasculares.

2. JUSTIFICACIÓN

El papel que desempeña la microbiota intestinal en la salud humana ha tenido un creciente reconocimiento en los últimos años, si bien participa funciones metabólicas, protectoras e inmunológicas que son de esencial importancia para el hospedero, la evidencia de su relación con el desarrollo de enfermedades ha ido en aumento (González, *et. al.*, 2020). La microbiota del tracto gastrointestinal está influenciada por factores como la genética, la fisiología del hospedador y factores ambientales, los cuales incluyen condiciones de vida, uso de medicamentos o dieta (Korcz, Kerényi & Varga, 2018). Se ha propuesto que la modulación de la composición de la microbiota intestinal podría ser útil en el tratamiento de enfermedades metabólicas como la obesidad y las dislipidemias. En estudios experimentales, se ha encontrado que tanto animales como seres humanos obesos presentan alteraciones en la composición de la microbiota intestinal comparada con sus homólogos delgados. Hay evidencia que, algunas bacterias de la microbiota y fragmentos bacterianos traslocados de homólogos obesos estimulan la proliferación de precursores del tejido adiposo (Stenman, Waget, Klopp, Burselin & Lahtinen, 2014), favoreciendo en el aumento de peso corporal en sus homólogos delgados, convirtiéndose en un factor riesgo para dicho padecimiento (Prados, *et. al.*, 2015).

La prevalencia de la obesidad en la población da lugar al desarrollo de dislipidemias que son causadas por concentraciones elevadas de colesterol (hipercolesterolemia), triglicéridos y concentraciones anormales de lipoproteínas de alta densidad (HDL) y lipoproteínas de baja densidad (LDL) (Prados, *et. al.*, 2015). Sin embargo, también constituyen un grave problema actual ya que condicionan un incremento en la mortalidad en personas adultas, pues son un factor de riesgo importante en el desarrollo de complicaciones como lo son accidentes cerebrovasculares, la enfermedad de hígado graso no alcohólico y el cáncer (Sanz, *et. al.*, 2009). El pronóstico de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para el 2030, es que las enfermedades cardiovasculares seguirán siendo la principal causa de muerte en todo el mundo, considerando el desarrollo de dislipidemias como un punto crucial, ya que tan sólo la reducción del 1 % en los niveles de colesterol sérico puede reducir las enfermedades cardiovasculares hasta un 3 % (González, *et al.*, 2020).

Debido al aumento en los reportes acerca del beneficio sistémico que tiene el consumo de probióticos, su estudio sobre la microbiota intestinal endógena ha ganado suma importancia (Liao, *et al.*, 2020). Es claro que el consumo de probióticos para tratar algunos padecimientos que van más allá de problemas digestivos simples es cada vez más común y que representa una alternativa novedosa de tratamiento no farmacológico, esto debido a la importancia de mantener la microbiota

intestinal saludable para evitar el desarrollo de enfermedades de tipo metabólico, como la obesidad, el síndrome metabólico, el estreñimiento, DM2, el hígado graso no alcohólico, la enfermedad celíaca y el síndrome de intestino irritable, así como las dislipidemias que derivan en enfermedades cardiovasculares. Además, gracias al eje microbiota-intestino-cerebro, existe una estrecha relación entre la homeostasis de la microbiota intestinal con el desarrollo de otro tipo de enfermedades (por ej. neurológicas) e incluso la relación que tiene con el desarrollo del cáncer. El impacto del consumo de probióticos sobre el perfil lipídico se ha estudiado ya en diferentes cepas de los géneros *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* en ratones; existen también estudios que involucran el efecto de *Bifidobacterium* sobre el control de dislipidemias tanto en humanos como animales, ya que así mismo, se ha asociado la obesidad con un aumento en la abundancia relativa otras especies como *Firmicutes* y las reducciones proporcionales de *Bacteroidetes* en la microbiota humana (Prados, *et al.*, 2015;). Hay un gran número de estudios donde se ha encontrado que la suplementación con estos probióticos ayuda a reducir los niveles de colesterol gracias a su función metabólica que ejerce en el organismo, sin embargo los mecanismos exactos aún no son claros. Se han realizado algunos estudios con el fin de conocer el papel que desempeñan los probióticos en la reducción de lípidos séricos. También, se ha descrito que los probióticos pueden disminuir la absorción de lípidos en la digestión además de ayudar en la eliminación de grasas en las heces. Sin embargo, son más los estudios donde se reportan una reducción significativa de lípidos por el consumo de suplementos probióticos sin dilucidar un mecanismo de acción.

En un esfuerzo por buscar y diseñar estrategias que contemplen la prevención, control y la rehabilitación de las dislipemias, las personas afectadas con hipercolesterolemia podrían evitar el consumo de medicamentos dirigidos a la reducción de los niveles de colesterol con ayuda de una alimentación que incluya el consumo de probióticos. Si bien es importante el papel que desempeñan en el mantenimiento de la homeostasis en la microbiota intestinal, los probióticos pueden ejercer una función metabólica que contribuya a la prevención y tratamiento de enfermedades metabólicas (Marquez, *et al.*, 2017). Por esto, el papel que ejercen los probióticos en estos padecimientos son de suma importancia, ya que, pueden contribuir en la reducción del riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares (González, *et al.*, 2020).

Por lo anterior, recopilar y organizar la información publicada en artículos científicos de impacto internacional relacionada con probióticos y su papel en las dislipidemias, puede ser un punto de partida para nuevas investigaciones o para generar un documento de divulgación, con información relevante que pueda estar al alcance de personas interesadas en el tema de probióticos.

3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la relación que tienen los probióticos con las dislipidemias?

4. OBJETIVOS

4.1. Objetivo general:

Realizar una revisión bibliográfica para conocer la relación de los probióticos con las dislipidemias.

4.2. Objetivos específicos

- Realizar una búsqueda y recopilación de artículos científicos que incluyan las palabras clave: probióticos y dislipidemias.
- Hacer una clasificación del material obtenido de acuerdo al tipo de artículo (revisión, investigación o estudio de caso).
- Clasificar y analizar la información obtenida para determinar la relación de los probióticos con las dislipidemias.

5. MARCO TEÓRICO

5.1. Microbiota humana

El papel que desempeña la microbiota intestinal en la salud humana ha tenido un creciente reconocimiento, si bien participa en funciones metabólicas, protectoras e inmunológicas de esencial importancia para el hospedero, la evidencia de su relación con el desarrollo de enfermedades ha ido en aumento (Korcz, *et al.*, 2018). Se estima que alrededor de 10^{14} microorganismos por gramo de colon se encuentran presentes en el tubo digestivo de cada persona (Gonzalez, *et al.*, 2020). La microbiota intestinal se compone de poblaciones microbianas diversas, de las cuales, hoy en día, se reconocen cuatro *phylum* como constituyentes principales: firmicutes, bacteroidetes, actinobacterias y proteobacterias; tan sólo los primeros dos representan entre el 90 y 99 % en humanos y ratones. Una microbiota saludable tiene un predominio de especies potencialmente beneficiosas que pertenecen principalmente a firmicutes y bacteroidetes, pero generalmente también se asocia con cantidades menores de proteobacterias y actinobacterias (Wong, *et al.*, 2016). La composición de la microbiota del tracto gastrointestinal está influenciada por factores como la genética, la fisiología del hospedador y factores ambientales, los cuales incluyen la geografía, condiciones de vida, uso de medicamentos o dieta (Korcz, *et al.*, 2018). La microbiota intestinal permanece estable con el tiempo, pero puede ser alterada mediante el uso de antibióticos, cambio del entorno y enfermedades. Muchos estudios demuestran la capacidad de restauración de este microbioma por sí mismo, dando evidencia, por ejemplo, de que existe una recuperación de las agresiones causadas por la ingesta de antibióticos, sin embargo, una perturbación continua conduce a la pérdida de dicha capacidad y puede tener implicaciones posteriores en el deterioro de la salud (Gupta, *et al.*, 2016).

5.2. Microbioma

Al conjunto formado por los microorganismos, sus genes y sus metabolitos se le denomina microbioma (Icaza, 2013). Hasta hace algunos años no existía un amplio conocimiento de la composición del microbioma ni de su rol metabólico en el organismo. El microbioma fue descubierto a finales del siglo XX, cuando Joshua Lederberg (premio Nobel de Fisiología y Medicina), inició el concepto de microbioma al demostrar que las bacterias comensales mantienen un intenso intercambio genético entre ellas y entre las células del hospedero; posteriormente se propuso el término de “microbio-ma” para aludir a la totalidad de los microorganismos, tanto sus elementos genéticos (genomas) como las interacciones que establecen con el medio ambiente en el que se encuentran (Ariz & Garcia, 2016). Actualmente conocemos que está compuesto por una gran diversidad de organismos microscópicos que cumplen múltiples funciones; se dice que es el ecosistema interno que conformamos los humanos y microorganismos (bacterias, virus, hongos y

otros microorganismos). Pero tanto su composición, como sus funciones están influenciadas por factores externos como el medio ambiente y la nutrición (Antúnez, *et al.*, 2016). El microbioma encierra tanto a las poblaciones de microorganismos, como las condiciones y factores que intervienen, por lo que el microbioma humano representa tanto a los microorganismos con sus elementos genéticos, como a las interacciones que establecen con el medio ambiente en el que se encuentran (Ariza & García, 2016).

Gracias al descubrimiento de su influencia en la salud humana, en el año 2008, se inició en Estados Unidos el “Proyecto del Microbioma Humano” (HMP, The Human Microbiome Project por sus siglas en inglés) por el Instituto Nacional de Salud de los Estados Unidos (NIH), cuyo objetivo fue describir las comunidades microbianas encontradas en las diferentes partes del cuerpo humano, así como también, estudiar las relaciones entre la salud de las personas y los cambios en este microbioma. Con ayuda de la metagenómica (estudio de una colección de genomas de una comunidad mixta de organismos), este estudio descubrió que supera ampliamente el tamaño del genoma humano por 150 veces aproximadamente y permitió el análisis de poblaciones de microorganismos sin ser aislados, es decir, sin interrumpir las relaciones simbióticas entre ellas, también abrió el interés en la realización de nuevos estudios para poder conocer más a fondo sus interacciones (Van Olden, *et al.*, 2015).

5.3. Microbiota intestinal

El término microbiota hace referencia a la comunidad de microorganismos vivos residentes en un nicho ecológico determinado (Ruiz, *et al.*, 2010). También es considerado un órgano vital exteriorizado, metabólicamente adaptable, flexible y rápidamente renovable, contribuye al metabolismo y tiene un papel importante en la obtención de energía y nutrientes a partir de la dieta (Requena, *et al.*, 2013).

5.3.1. Definición y características generales

En el organismo humano se aloja una comunidad microbiológica diversa y dinámica, situada mayoritariamente en la región distal del intestino grueso, que evolutivamente ha establecido con el individuo una asociación simbiótica y una estabilidad funcional denominada microbiota intestinal, que se define como, la comunidad de microorganismos vivos residentes en el sistema digestivo. Incluye especies nativas que colonizan permanentemente el tracto gastrointestinal y una serie variable de microorganismos vivos que transitan temporalmente por el tubo digestivo. En cada individuo, la microbiota intestinal difiere cualitativa y cuantitativamente en función de su localización anatómica en

el tracto digestivo. Esta diversificación está influenciada por la estructura, la dinámica y las funciones de la microbiota intestinal que surgen como resultado de las interacciones entre el ambiente y el hospedero, y que a su vez influyen conjuntamente en la comunicación entre el intestino y los tejidos periféricos (Sanz *et al.*, 2009). Por lo tanto, la microbiota intestinal es un ecosistema muy diverso, complejo y único para cada persona, comparable con la huella digital (De Lastours & Fantin, 2015). Cada individuo alberga un número similar de especies que son raras y que por lo tanto varían mucho entre la población, a esto se le conoce como "microbioma variable", el cual es modificado dependiendo de la dieta y la exposición ambiental (Derrien & Van Hylckama, 2015; Simoni, 2017).

La mayor parte de los microorganismos en el ser humano se encuentra en el intestino, en el que desempeñan numerosas funciones relacionadas principalmente con el metabolismo, la homeostasis energética y la modulación del sistema inmunitario. La ausencia de una microbiota intestinal estable contribuye a una alta susceptibilidad de padecer infecciones intestinales (Derrien & Van Hylckama, 2015), diversas investigaciones demuestran que un desequilibrio o alteración de la microbiota intestinal (disbiosis) está asociada a trastornos gastrointestinales, al desarrollo de enfermedades metabólicas como la obesidad y la diabetes, patologías neurodegenerativas e incluso desarrollo de enfermedades psiquiátricas como ansiedad y depresión (Icaza, 2013; Simoni, 2017).

5.3.2. Establecimiento y desarrollo

La microbiota intestinal es considerada como un órgano que se adquiere después del nacimiento; su establecimiento (colonización y desarrollo) comienza en el útero materno, a través del microbioma placentario. Al inicio existe una muy baja cantidad de microorganismos colonizadores en el intestino y se va consolidando a lo largo de la vida de un individuo. Antes del nacimiento, el feto reside en un entorno estéril, el útero; al nacer, el tracto gastrointestinal del recién nacido está expuesto a una gran variedad de microorganismos. Probablemente uno de los primeros factores influyentes es el tipo de parto y las condiciones que tiene la madre al dar a luz. Está demostrado que persiste una rápida colonización durante y después del parto, y se han observado diferencias significativas en la composición de la microbiota intestinal entre los bebés que nacen por vía vaginal tienen comunidades parecidas a las encontradas en la microbiota vaginal de su progenitora; en contraste con, los nacidos por cesárea que poseen una microbiota más característica de la piel, por el contacto de ésta con el recién nacido al momento de nacer. Posteriormente, la lactancia natural es uno de los factores clave en el desarrollo de la microbiota intestinal, garantizando al bebé un aporte continuo de bacterias provenientes de la leche materna durante todo el periodo de lactancia (Atúnez, *et al.*, 2016; Del Moral, 2018).

La microbiota durante el primer año de vida no presenta grandes variaciones de la población microbiana pero conforme se presentan cambios en la alimentación, esta va modificándose y volviéndose más compleja hasta que a los 3 años, presenta una microbiota similar a la de un adulto. Estudios mutagénicos y filogenéticos revelaron que la composición microbiana es similar entre individuos de una misma familia. Conforme los alimentos sólidos son introducidos en la dieta del infante (posterior al destete), se comienzan a desarrollar los ecosistemas microbianos con mayor riqueza y diversidad en el sistema digestivo; al mismo tiempo que el sistema inmune está desarrollándose en el individuo, este va aprendiendo a diferenciar entre bacterias benéficas y patógenas (Tinahones, 2017).

Los primeros días de vida predominan las proteobacterias y las actinobacterias, hasta la edad de 3 años, la microbiota alcanza la estabilidad y predominan en ella los firmicutes y los bacteroidetes. En la etapa adulta los factores que intervienen, cambian en comparación con los de un niño, permitiendo que el 70 % de las cepas bacterianas se mantengan inalteradas en el tiempo, estableciendo una microbiota primaria, que refleja un estado de salud normal para cada individuo (eubiosis) (Etxeberria, *et al.*, 2016).

Por otro lado, la remodelación de la microbiota intestinal no sigue una relación lineal con la edad. Una vez que la microbiota ha alcanzado la madurez, ésta permanece en su mayor parte estable hasta la vejez, cuando se reduce su estabilidad (Requena, *et al.*, 2013). A medida que envejecemos, muchos de los factores que permanecían constantes y que influyen en la composición de dicha microbiota primaria, cambian o desaparecen; por ejemplo, el consumo de leche o el adecuado estado de la barrera epitelial en las mucosas del intestino, por lo que comienzan a proliferar comensales patógenos alterando el equilibrio en la composición de la microbiota intestinal, favoreciendo la aparición de enfermedades inflamatorias crónicas características de una persona de edad avanzada (Etxeberria, *et al.*, 2016; Tinahones, 2017).

5.3.3. Localización y composición

El tracto gastrointestinal (TGI) es un órgano dinámico, complejo y es la zona de mayor densidad de microorganismos en los seres humanos. Tiene una extensión de hasta 200 m² de superficie, en él, ocurren varias interacciones entre sus diferentes componentes (células de la mucosa intestinal, moléculas de defensa sistema inmunitario nutrientes y microbiota) con diversa influencia (Etxeberria, *et al.*, 2016; Tinahones, 2017). Esto es considerado uno de los principales factores que determina su

composición, incluso en el mismo sistema digestivo, la composición del ecosistema microbiano no es homogénea y no solo varía longitudinalmente a lo largo del TGI y sino radialmente. A medida que avanzamos por el TGI aumenta la cantidad y complejidad de las poblaciones microbianas (Simoni, 2017).

Se llevaron a cabo estudios para conocer la relación de la microbiota y los tejidos epiteliales en el tracto digestivo, anatómicamente los diferentes tipos de células en el epitelio intestinal están fuertemente unidos, a través de complejos de uniones intercelulares. Estas uniones estrechas regulan la permeabilidad y la integridad de la barrera epitelial, la cual se encuentra cubierta por una capa protectora de moco, en la que se encuentran las moléculas de defensa que permiten al hospedador evitar el contacto directo con los microorganismos con el epitelio y los tejidos de la mucosa subyacentes; algunas características microbianas como la capacidad de adhesión a la capa de mucus, la obtención de nutrientes a partir de mucina, la resistencia al gradiente de oxígeno o las moléculas de defensa, permiten que se determinen los microorganismos que colonizan esta capa protectora, dando lugar a una microbiota distintiva asociada a la mucosa (MAM) con gran capacidad de interacción con el hospedero (Requena, *et al.*, 2013).

El ecosistema microbiano del intestino incluye muchas especies nativas que colonizan permanentemente el tracto gastrointestinal, y una serie variable de microorganismos que sólo lo hacen de manera transitoria (Devaraj, *et al.*, 2013; Icaza, 2013). Se estima que el tracto gastrointestinal está colonizado por unos 10^{14} microorganismos pertenecientes a más de 1,000 especies microbianas identificadas que corresponden a tres dominios: *Eukarya*, *Archaea* y *Bacteria*, en su mayoría pertenecientes al dominio *Bacteria* (Sankar, *et al.*, 2015; Atúnez, *et al.*, 2016).

En otras palabras, la microbiota intestinal está conformada no solo por bacterias, sino además hongos, virus, microorganismos pertenecientes al dominio *Archaea* pero comprenden menos del 1 % de la población total, lo que ilustra que el ecosistema intestinal está dominado claramente por las bacterias. Debido a esto, la mayoría de los estudios se centraron en la identificación de los *phylum* más representativos y se desarrollaron nuevos métodos que pudieran ayudar a identificar la composición poblacional de la microbiota. Así fue como se fueron clasificando las poblaciones bacterianas encontradas en la microbiota intestinal, componiéndose de más de 30 fila bacterianos, de los cuales 7 contienen la mayor cantidad de especies bacterianas detectadas: firmicutes, bacteroidetes, actinobacterias, cianobacterias, fusobacterias, proteobacterias y verrucomicrobia. De éstos, firmicutes, bacteroidetes, actinobacteria y proteobacteria son los más representativos en las biopsias de mucosa intestinal, en el contenido luminal y en las heces humanas (Exteberria, *et al.*, 2016).

Al comienzo de la adquisición de la microbiota intestinal del neonato, existe un predominio de bacterias aerobias o anaerobias facultativas (*Enterobacter*, *Staphylococcus*, *Enterococcus*, *Lactobacillus*, etc.), estreptococos y coliformes, muy relacionadas con los grupos bacterianos representativos en la leche materna. Éstas consumen el oxígeno y favorecen el establecimiento posterior de una microbiota intestinal integrada por anaerobios estrictos de los géneros *Clostridium*, *Bacteroides* y *Bifidobacterium* (Sanz, *et al.*, 2009). Son bacterias nativas que se adquieren al nacer y las adquiridas durante el primer año de vida, mientras que las bacterias en tránsito se adquieren continuamente a través de los alimentos, bebidas u otras fuentes externas (Atúnez, *et al.*, 2016; Simoni, 2017).

Hasta el día de hoy se reconoce que la microbiota intestinal en su etapa más estable, está compuesta principalmente por 4 grupos de bacterias (Mönckeberg & Corsini, 2011):

-*Firmicutes*: suponen del 60 al 65 % de la microbiota intestinal, agrupa a más de 250 géneros, son Gram positivos con bajo contenido de guanina y citosina. Pueden tener forma bacilar o cococea, esta familia pertenecen varias clases como: *Bacilli* (*Staphylococcus*, *Bacillus*), *Clostridia* (*Clostridium*), *Lactobacillus*, *Mollicutes* (*Mycoplasma*), *Enterococcus*, *Peptostreptococcus* y el género *Ruminococcus*.

-*Bacteroidetes*: suponen menos del 16 %, incluye alrededor de 20 géneros bacterianos, son Gram negativos, y a este grupo pertenecen tres clases: *Bacteroidia*, *Flavobacteria* y *Sphingobacteria*. Además de los géneros *Prevotella* y *Xylanibacter*, *Bacteroides* es el más dominante en el tracto intestinal humano.

-*Proteobacteria*: A pesar de ser el *phylum* más grande, suponen el 9 % de la microbiota intestinal, son bacterias Gram negativas (poseen una membrana externa y lipopolisacáridos) e incluye una amplia variedad de bacterias patógenas, a este *phylum* pertenecen 6 clases: *Gammaproteobacteria*, *Deltaproteobacteria*, *Epsilonproteobacteria*, *Zetaproteobacteria* y sus géneros más representativos *Escherichia* y *Helicobacter*.

-*Actinobacteria*: suponen el 5 % de la microbiota intestinal, son Gram positivos de alto contenido de guanina y citosina en su ADN, de hábitat terrestre o acuático y a este grupo pertenecen las *Bifidobacterias*, entre otras.

Los géneros predominantes de la microbiota intestinal son: *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Eubacterium*, *Clostridium*, *Lactobacillus*, *Fusobacterium* y diversos cocos gram positivos. Recientemente se ha prestado una atención especial en el *Phylum Verrucomicrobia*, en el que se han descrito pocas especies formado por tres clases *Spartobacteria*, *Optitutae*, *Verrucomicrobia* (Del Moral, 2018). De este phylum, en el género *Akkermansia*, se ha descrito recientemente una relación específica en el desarrollo y prevención de ciertas patologías intestinales (Exteberria, *et al.*, 2016; Simoni, 2017).

Ciertos géneros bacterianos como *Bifidobacterium* y *Lactobacillus* se han asociado a efectos beneficiosos para la salud debido a que las bifidobacterias y las bacterias lácticas liberan ácido láctico que disminuye el pH colónico, controlando el crecimiento de bacterias perjudiciales. Otras bacterias como la especie *Escherichia coli* y los géneros *Fusobacterium*, *Bacteroides* y *Clostridium* son potencialmente patógenas al realizar fermentación proteolítica y producir toxinas (Simoni, 2017). Así mismo, el dominio *Archaea* son metanógenos mesófilos consumidores de H₂ que se encuentra en el TGI, localizados principalmente en zonas distales del colon y que pueden alcanzar valores de 10¹⁰ células por gramo de heces (Exteberria, *et al.*, 2016).

En el estómago y duodeno encontramos un reducido número de microorganismos debido a la existencia de un pH ácido que se adhiere a la superficie mucosa o en tránsito, lo que destruye la mayor parte de los microorganismos ingeridos. Además, a lo largo del yeyuno y el íleon, el número de microorganismo aumenta, pero es en el colon donde nos encontramos la mayoría de la microbiota comensal (Atúnez, *et al.*, 2016). En el estómago habitan del orden de 10³ UFC/mL, en el intestino delgado, 10²-10⁹ UFC/mL y en el intestino grueso 10⁴-10¹² UFC/mL (Exteberria, *et al.*, 2016). Cada región anatómica del TGI tiene su propio entorno químico, por lo que los microorganismos que habitan en cada zona pueden ser diferentes (Tinahones, 2017); hay factores que facilitan el desarrollo bacteriano como la elevación de pH y disminución de concentración biliar además, el peristaltismo que impide la colonización estable en la luz, en el colon influye el tránsito lento, que a su vez, brinda a los microorganismos la oportunidad de proliferar fermentando sustratos derivados de la dieta (Simoni, 2017; Atúnez, *et al.*, 2016).

5.3.4. Factores que afectan la microbiota intestinal

Desde el inicio del establecimiento de la microbiota primaria en el organismo son diversos los factores que intervienen en el mantenimiento y equilibrio poblacional del ecosistema bacteriano en el intestino. Cuando este equilibrio es adecuado, la microbiota cumple con todas las funciones que se

han mencionado anteriormente. Existe una relación armónica entre el hospedador y el huésped, sin embargo, en ocasiones dicha relación se pierde (Simoni, 2017; Del Moral, 2018).

Los tres componentes que determinan un buen equilibrio son la microbiota intestinal, la permeabilidad intestinal y la inmunidad local. Los factores que afecten a alguno de estos componentes, repercuten negativamente sobre todo el organismo. Este desequilibrio se asocia en el aumento de algunas bacterias comensales que adquieren virulencia pasando de ser comensales a ser patógenas, contribuyendo al desarrollo y progresión de un gran número de enfermedades del sistema digestivo como diarrea, síndrome del intestino irritable, enfermedades del sistema inmune como alergias, diabetes mellitus tipo 1 (DM1) o esclerosis múltiple; recientes estudios demuestran una relación con enfermedades metabólicas como obesidad, diabetes mellitus (DM), entre otras (Atúnez, *et al.*, 2016). Entonces, el fenómeno de disbiosis es definido como un desequilibrio en el ecosistema microbiano caracterizado por cambios en la composición o función de los microorganismos (Del Moral, 2018).

Se ha observado pérdida de la diversidad microbiana en los países desarrollados y se han identificado factores como el saneamiento del agua, el incremento de nacimientos por cesárea, la reducción de la lactancia, el uso de jabones antibacterianos y el aumento del uso de antibióticos; estos factores también tienen que ver con la ubicación geográfica del individuo, siendo un punto influyente la estructura poblacional del ecosistema bacteriano intestinal, por ejemplo entre las zonas rurales y urbanas hay diferencias atribuibles a las variaciones de hábitos alimentarios u otras influencias ambientales (Requena, *et al.*, 2013). Otros factores están más relacionados al estilo de vida del individuo como son la actividad física, el sexo, la higiene personal, el consumo de probióticos y/o antibióticos, entre otros (Del Moral, 2018).

Hay factores internos que también repercuten en el equilibrio de la microbiota que tienen que ver con cambios fisiológicos en el organismo como el pH intestinal, la temperatura corporal, interacciones propias de la microbiota, peristalsis intestinal, etc (Del Moral, 2018). La genética del hospedero también tiene gran influencia en los cambios de su composición, pudiendo interrumpir la relación armónica del hospedero y el hospedador lo cual favorece la aparición de patógenos oportunistas (Simoni, 2017). La microbiota también puede ser susceptible a modificaciones a corto plazo, aunque rápidamente regresa a la composición basal después de que la intervención cesa (Haro, *et al.*, 2016).

Por otro lado, la disbiosis intestinal está directamente relacionada con la dieta, es decir las intervenciones dietarias juegan un papel muy importante. Se observó, mediante muchos estudios, que la ingestión de dietas con alto contenido en grasa altera la composición y produce efectos metabólicos nocivos para la salud, mostrando un notable cambio de la población en *Firmicutes* y una reducción de *Bacteroides*; estas dietas se relacionan con cambios en los marcadores inflamatorios y estrés oxidativo (Del Moral, 2018).

5.3.5. Funciones

El ser humano ha coevolucionado con el conjunto de especies de bacterias encontradas en la microbiota, se ha dado de un forma compleja, afectando tanto la inmunidad innata como a la adaptativa (Alexander, *et al.*, 2014); a lo largo de la evolución, ha ido suministrando al organismo humano atributos genéticos y metabólicos que le han permitido adaptarse. Actualmente, las pruebas científicas demuestran que la microbiota intestinal funciona como un órgano metabólico y es catalogado como supra o superorganismo, el cual cumple con funciones biológicas que están revolucionando el enfoque de muchas enfermedades crónicas, de modo que, las alteraciones que se producen en este sistema tienen una relación directa con el eje cerebro–intestino y el estado de salud del individuo (Grenham, *et al.*, 2011; Simoni, 2017).

La microbiota intestinal participa en la homeostasis del hospedero, proporcionándole una serie de funciones clave, como degradación de polisacáridos no digeribles de la dieta y regulación del almacenamiento de la energía obtenida, biotransformación de xenobióticos, síntesis de vitaminas esenciales e isoprenoides, modulación del sistema inmune y participación en el efecto protector de la barrera intestinal (Requena, *et al.*, 2013). Se ha demostrado que la combinación de microbiota intestinal con el propio genoma del huésped tienen un papel importante en el metabolismo, incluso proveen de vías metabólicas para la asimilación de fármacos y metabolitos derivados, determinando así, el fenotipo metabólico (Mönckeberg & Corsini, 2011).

Además, en recientes estudios se presentan claras evidencias de que están participando en la patogenia de varias enfermedades como trastornos funcionales del aparato digestivo, intolerancias alimentarias, alergia a alimentos, enfermedad inflamatoria intestinal, obesidad, diabetes y aterosclerosis (Del Campo, *et al.*, 2018).

5.3.5.1. Función inmunológica

Recientemente se ha descrito la existencia del eje cerebro-intestino, que conecta el sistema nervioso central con la microbiota intestinal a través del nervio vago, el sistema parasimpático, los metabolitos

bacterianos que pueden tener acciones como neurotransmisores y el sistema endocrino asociado al tracto digestivo. Se sabe que al menos dos tipos de bacterias de la microbiota del intestino humano producen ácido gamma-aminobutírico (GABA), un neurotransmisor inhibitorio del sistema nervioso central (SNC) que está involucrado en depresión, ansiedad y trastornos cardiovasculares (Prados, *et al.*, 2015). Además, la microbiota intestinal regula en gran medida la inmunidad innata y adaptativa, e influye en las respuestas locales y sistémicas (Moreno, *et al.*, 2018).

A medida que las primeras poblaciones colonizan y establecen la microbiota después del nacimiento, los primeros contactos del sistema inmune con la microbiota son muy importantes ya que ayudan a diferenciar y a definir lo propio de lo extraño; puesto que las líneas celulares inmunológicas aún no se diferencian del todo y carecen de estímulos inmunológicos, comienzan a reconocer todos los antígenos a su alrededor como parte del organismo y bloquean la respuesta inflamatoria contra ellos (Requena, *et al.*, 2013; Moreno, *et al.*, 2018). De este modo, la microbiota es bien tolerada y el organismo no reacciona contra ella, de lo contrario, el sistema inmune estaría en una constante lucha inflamatoria y produciendo una gran cantidad de anticuerpos (Mönckeberg & Corsini, 2011).

Un punto de partida del sistema inmune innato asociado al intestino, es la expresión de receptores en la superficie de las células del epitelio intestinal, que reconocen patrones moleculares conservados de las distintas especies bacterianas (Requena, *et al.*, 2013). Los receptores Toll-like (TLR) y los dominios de oligomerización unidos a nucleótidos son los protagonistas de este reconocimiento, al interactuar con diferentes proteínas adaptadoras y respondiendo a estímulos microbianos que activan la transcripción de señales en distintos sistemas efectores (por ejemplo, MAPKs NF- κ B), estimulan la síntesis de diversas citocinas y mediadores inmunológicos en el proceso inflamatorio (Simoni, 2017; Sanz, *et al.*, 2009). También, desempeñan una función inmunomoduladora, regulando las respuestas inmunes en la superficie de la mucosa intestinal durante una infección, inflamación y autoinmunidad. Por ejemplo, mediante la inducción transitoria de la vía NF- κ B y la producción de citocinas antiinflamatorias pueden modular la respuesta inflamatoria evitar una reacción exagerada frente a antígenos luminales inocuos (Requena, *et al.*, 2013).

5.3.5.2. Función metabólica

Por sus características funcionales puede ser considerada como un órgano metabólicamente adaptable, flexible, con funciones esenciales en la nutrición (Tinahones, 2017). El proceso de colonización en el intestino aumenta la capacidad del hospedero para extraer nutrientes esenciales y obtención de energía de la dieta, al estimular el desarrollo de microvellosidades intestinales, al

intervenir en la protección estructural y metabólica del epitelio intestinal, participando en la digestión y obtención de energía mediante la hidrólisis de los componentes de la dieta (glúcidos, proteínas, lípidos), y es capaz de metabolizar los sustratos o reducir residuos no digeribles como el moco endógeno y los residuos celulares (Sanz, *et al.*, 2009). Subsecuentemente, participa en la absorción intestinal de los monosacáridos y ácidos grasos de cadena corta (AGCC) para posteriormente convertirse a lípidos más complejos en los enterocitos, así como en el transporte y almacenamiento de estos lípidos en las células adiposas por diversos mecanismos (Mönckeberg & Corsini, 2011).

Además, contribuye con el 36 % de las moléculas pequeñas que se encuentran en la sangre y participa en la depuración de toxinas provenientes de la dieta, por lo que tiene un papel importante en la obtención de nutrientes de vital importancia para la salud del individuo (Sankar *et al.*, 2015); siendo una función metabólica esencial para la actividad bioquímica del organismo, ya que puede influir en el balance energético mediante la modificación de las expresiones de genes del hospedador implicados en el metabolismo de lípidos y glúcidos (Mönckeberg & Corsini, 2011). Como ejemplo, se pueden mencionar los AGCC, que proveen energía a las células epiteliales colónicas y participan en la síntesis de colesterol; los ácidos biliares, que colaboran en la absorción de lípidos y vitaminas liposolubles, y los metabolitos de la colina, que modulan la homeostasis de la glucosa y el metabolismo lipídico (Basain, *et al.*, 2015).

La microbiota aerobia intestinal interviene en metabolismo aeróbico de péptidos y proteínas, en la biotransformación de sales biliares conjugadas y en la degradación de complejos de oxalatos. Por otra parte, la microbiota comensal anaerobia, ayuda a la fermentación de fibras no digeribles y de otros nutrientes, ya que el propio organismo no degrada almidones resistentes ni oligosacáridos (Mönckeberg & Corsini, 2011). Los *Firmicutes* son los principales degradadores de la fibra proveniente de la dieta, que es la parte comestible de las plantas que resiste la digestión y absorción en el intestino delgado humano y que experimenta una fermentación parcial o total en el intestino grueso.

La fermentación de carbohidratos no digeribles tiene lugar fundamental en el ciego y colon derecho, proporcionando aproximadamente el 10 % de la energía diaria. La microbiota también parece estar implicada en la regulación de los niveles de colesterol y lipoproteínas a través de su actividad sobre el metabolismo y excreción de ácidos biliares y la reducción de colesterol (Sanz, *et al.*, 2009). Se produce una importante hidrólisis de los ácidos biliares en la zona proximal y terminal del íleon que reduce la solubilidad, el transporte y la absorción de los lípidos. Muchos de estos procesos

metabólicos dan como productos finales AGCC, acetato, butirato y propionato (Del Moral, 2018). Estos productos resultan tan importantes en el mantenimiento de diversos aspectos de la homeostasis intestinal como la motilidad, flujo sanguíneo visceral, la sensación de saciedad, la estimulación del crecimiento y desarrollo de los enterocitos y colonocitos, y la inhibición de la colonización de patógenos (Berry, 2016; Del Moral, 2018). La principal función de los AGCC es su efecto trófico sobre el epitelio intestinal, regulando tanto procesos mecánicos, como los fenómenos de proliferación y diferenciación epitelial (Atúnez, *et al.*, 2016).

Los microorganismos comensales constituyen un enorme potencial enzimático, proveen al organismo de un conjunto de enzimas y transportadores especializados, dándole un sinfín de vías bioquímicas para la digestión de polisacáridos complejos como xilano, pectina, almidón, banano e inulina, facilitando la digestión de sustancias como la lactosa, cumpliendo con una función de actividades metabólicas que no están presentes en el genotipo humano, y aumentando en gran manera su capacidad metabólica (Icaza, 2013; Sankar *et al.*, 2015). La amplia variedad de funciones abarcan incluso la síntesis de nutrientes esenciales como la vitamina K, la vitamina B12, la biotina, el ácido fólico y pantoténico y la producción de aminoácidos a partir del amoníaco o la urea (Atúnez, *et al.*, 2016; Sankar *et al.*, 2015).

Algunas de las bacterias que sintetizan enzimas digestivas incluyen:

- Bacterias del género *Bifidobacterium*: estas bacterias producen enzimas que ayudan a la digestión de los carbohidratos, las fibras y las proteínas. También producen ácidos grasos de cadena corta, que son utilizados como fuente de energía por las células del colon.
- Bacterias del género *Lactobacillus*: estas bacterias producen lactasa, una enzima que hidroliza la lactosa en glucosa y galactosa. También producen ácidos grasos de cadena corta y vitamina K.
- Bacterias del género *Escherichia*: estas bacterias producen ureasa, una enzima que hidroliza la urea en amoníaco y dióxido de carbono. También producen algunas enzimas proteolíticas que ayudan a la digestión de las proteínas.
- Bacterias del género *Klebsiella*: estas bacterias producen algunas enzimas proteolíticas y pueden sintetizar vitamina K.

- Bacterias del género *Enterococcus*: estas bacterias producen algunas enzimas proteolíticas y pueden sintetizar vitamina K.
- Bacterias del género *Clostridium*: estas bacterias producen algunas enzimas proteolíticas y pueden sintetizar vitamina K y ácidos grasos de cadena corta.

Además, al reabsorber los productos derivados de la hidrólisis enzimática favorecen la recuperación y absorción de iones como el calcio, hierro, fósforo y magnesio (electrolitos) fundamentales para la nutrición del organismo del huésped (Prados, *et al.*, 2015; Tinahones, 2017). La producción de determinados metabolitos y la regulación de electrolitos por parte de las bacterias, juega también un papel clave en el contenido de agua y volumen de las heces, en la secreción de neuropéptidos reguladores de la motilidad intestinal, y por consiguiente, la velocidad de tránsito intestinal (Atúnez, *et al.*, 2016).

5.4. Problemas metabólicos relacionados con la microbiota intestinal

La implicación de la microbiota en enfermedades metabólicas se ha demostrado tanto en modelos animales, como en pacientes y en gemelos monocigóticos, en los que se ha observado una disminución de la densidad del filo bacteroidetes, y por consecuencia, un incremento del cociente *Firmicutes/Bacteroidetes*. Estudios en animales demostraron que la transferencia por vía oral, de la microbiota intestinal de ratones delgados a sus homólogos obesos pueden revertir la alteración de esta microbiota asociada con la obesidad (Sanz, *et al.*, 2009). Por otro lado, la administración perinatal de *Lactocaseibacillus rhamnosus GG* se ha asociado con una menor ganancia de peso durante la infancia (Alarcón, 2016). La prevalencia de la obesidad en la población da lugar al desarrollo de dislipidemias que son causadas por concentraciones elevadas de colesterol (hipercolesterolemia), triglicéridos y concentraciones anormales de lipoproteínas de alta densidad (HDL) y lipoproteínas de baja densidad (LDL) (Prados, *et al.*, 2015; González, *et al.*, 2020). En el caso de *Akkermansia muciniphila*, se le atribuye la regulación del tránsito intestinal, la disminución de la resistencia a la insulina, el aumento de la actividad metabólica y del metabolismo lipídico, pero tan sólo representa entre el 1 - 4 % de la microbiota intestinal y su hábitat es el intestino grueso (Amaral, *et al.*, 2021). Por otro lado, la diabetes tipo II es un desorden complejo que presenta elementos genéticos y ambientales. Los individuos con diabetes tipo II presentan pequeñas diferencias en la composición de su microbiota frente a los controles, pero se ha demostrado que tienen una importante reducción de bacterias productoras de butirato (Alarcón, 2016).

5.4.1. Dislipidemias

Las dislipidemias constituyen un grave problema actual, ya que está de por medio, un incremento en la mortalidad en adultos, puesto que si se trata de manera insuficiente, la dislipidemia puede provocar daños cardiovasculares acumulados, ocasionando una obstrucción en los vasos sanguíneos y formando ateromas que dan lugar a enfermedades cardiovasculares con altos índices de mortalidad (Wong, *et al.*, 2019; Gonzalez, *et al.*, 2021). En promedio, mientras más grasa, mayor posibilidad de que un individuo se vuelva dislipidémico y exprese más elementos característicos del síndrome metabólico. Las asociaciones continúan siendo importantes cuando se ajustan para las covariables principales, como la edad, el tabaquismo y la actividad física, y parecen ser congruentes en ambos sexos, así como entre diferentes poblaciones (Ford, *et al.*, 2002; Barriga, 2004).

5.4.1.1. Epidemiología y prevalencia

El control de factores como la alimentación no saludable, el tabaquismo, la inactividad física y el consumo excesivo de alcohol podría prevenir el 80 % de los ataques cerebrovasculares, las enfermedades isquémicas del corazón y la diabetes, ya que estos factores están asociados con la hipertensión arterial, la hiperglucemia y la hipercolesterolemia (Gonzalez, *et al.*, 2020), siendo, la obesidad, dislipidemia, hipertensión y síndrome metabólico los factores de riesgo cardiometabólico más frecuentes (Abreu, *et al.*, 2021). Por otro lado, según la guía de práctica clínica sobre dislipidemias (2015), en un estudio de prevalencia en la región de Antioquia se observó que los factores de riesgo cardiovascular más importantes fueron baja actividad física (56.6 %), obesidad central (52.7 %), dislipidemias (35.3 %), tabaquismo (19.0 %), síndrome metabólico (19.6 %) y obesidad (17.4 %). Sin embargo, la Organización Panamericana de la Salud, sólo toma en cuenta la presión arterial, diabetes y la dislipidemia como factores para calcular el riesgo cardiovascular (Soca, 2009); éstos son considerados por la OMS como comorbilidades, por ejemplo, la obesidad y la dislipidemia se asocian comúnmente debido a que es alta la probabilidad de que exista algún fenotipo de dislipidemia cuando el índice de masa corporal se encuentra entre 25.2 y 26.6 kg/m² (Barriga, 2004; Rivas, *et al.*, 2018). Existen diversos estudios que informan dicha relación, sin embargo, el estudio más grande y completo de la relación entre la obesidad y la concentración de lípidos en sangre, es el Informe del Examen Nacional de Salud y Nutrición de los Estados Unidos de Norteamérica (NHANES), donde se demostró que en los pacientes con síndrome metabólico, la incidencia de obesidad, hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia es mayor de 75 % (Ford, *et al.*, 2002; Barriga, 2004).

La Organización Mundial de la Salud ha informado que las altas concentraciones plasmáticas de colesterol afectan aproximadamente al 40 % de la salud de la población mundial. La dislipemia es un hallazgo muy frecuente en pacientes con diabetes; su prevalencia en esta población oscila entre 30 y 60 %, la cual depende del tipo de diabetes y del grado de control glucémico del paciente. Es así como las dislipidemias son un factor de riesgo bien reconocido de las enfermedades cardiovasculares y constituyen un problema de salud pública. Actualmente en América Latina y el Caribe, las enfermedades cardiovasculares representan el 31 % del total de las defunciones. Se estima que ocurrirán 20.7 millones de defunciones por enfermedades cardiovasculares (ECV) durante los próximos 10 años (Gonzalez, *et al.*, 2021). En los Estados Unidos de América, la enfermedad cardiovascular constituye el 38 % de las causas de muerte. En Colombia, según las cifras reportadas por el Departamento Administrativo Nacional de Estadísticas (DANE), la primera causa de mortalidad la ocupan las ECV con un porcentaje de 27 % (Muñoz, *et al.*, 2015). El Estudio de Evaluación Múltiple de Factores de Riesgo en América Latina (CARMELA), evaluó la prevalencia de factores de riesgo para enfermedad coronaria en siete ciudades de América Latina, encontrando una prevalencia de valores bajos de HDL (< 40 mg/dL) de 65,9 % para la población de Bogotá. La aterosclerosis es la principal causa de muerte en ambos sexos en Estados Unidos y otros países occidentales (Muñoz, *et al.*, 2015).

En un estudio realizado en la Ciudad de México, se observó que sus habitantes tuvieron la mayor prevalencia de hipertrigliceridemia, con una concentración plasmática media de triglicéridos de 183.19 mg/dL (Rivas, *et al.*, 2018). Se ha observado que el riesgo de infarto del miocardio incrementa 25 % por cada 5 mg/dL que decrece el nivel de HDL para valores en hombres y mujeres. Por otro lado, en el estudio de Corazón de Helsinki, el incremento de 8 % del HDL corresponde a 24 % de reducción en eventos relacionados con una enfermedad coronaria, independientemente de los niveles registrados de LDL o triglicéridos. Un meta-análisis de 38 ensayos de prevención primaria y secundaria, encontró que por cada reducción de 10 % en el colesterol sérico, la mortalidad por enfermedad coronaria se redujo en un 15 % y el riesgo de mortalidad total en un 11 % (Muñoz, *et al.*, 2015).

En México, se ha documentado un aumento en la prevalencia e incidencia de mortalidad cardiovascular y sus principales factores de riesgo, incluyendo la diabetes mellitus tipo II, dislipidemia, hipertensión, sobrepeso y obesidad (Rivas, *et al.*, 2018); a lo largo de los años, éstos podrían atribuirse al cambio de estilo de vida a uno más sedentario, y a un cambio en el consumo de alimentos de alto contenido energético y altas cantidades de hidratos de carbono y grasas saturadas.

En las últimas décadas, han habido numerosos informes sobre la prevalencia de anomalías lipídicas en la población mexicana, se ha observado un incremento progresivo en los niveles medios de colesterol plasmático en el período de tiempo cubierto por las encuestas de salud (Gonzalez, *et al.*, 2021; Rivas, *et al.*, 2018). En la última Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT, 2012), se reportó que la prevalencia de la hipertrigliceridemia fue de 47.4 % y un nivel medio de 180.7 mg/dL, además de otras cuatro anomalías lipídicas, siendo la más prevalente entre adultos mexicanos, la hipoalfalipoproteinemia con un 55.2 %, seguida de un LDL-c elevado 56.1 %, colesterol no HDL 56.8 % y la hipercolesterolemia 30.6 %. Asimismo, se observó que más de un tercio de los adultos presentaban hipertrigliceridemia e hipoalfalipoproteinemia (34.5 %), también que menos de la mitad de los adultos mexicanos adultos tienen niveles normales de triglicéridos y colesterol total (44.1 %) (Hernandez, *et al.*, 2020).

5.4.1.2. Definición y fisiopatología

La palabra dislipidemia, etimológicamente proviene del: griego, dys (difícil), lipos (grasa), y haima (sangre). Las dislipidemias son una variedad de condiciones patológicas secundarias a una alteración del metabolismo de los lípidos, generando una variación en las concentraciones de los lípidos o lipoproteínas en el plasma, sea exceso o defecto (Muñoz, *et al.*, 2015). La elevación anormal de una o varias fracciones de lípidos en el suero, se da por la alteración en el metabolismo de las lipoproteínas (Gonzalez, *et al.*, 2021). Es considerada también como una enfermedad metabólica crónica multifactorial que si bien es asintomática, se caracteriza por un aumento de los niveles de colesterol, incremento de la concentración de triglicéridos y concentraciones anormales de HDL y LDL (Rivas, *et al.*, 2018; Gonzalez, *et al.*, 2021). Cuando alguna enfermedad es multifactorial, comienzan a surgir diferentes definiciones y explicaciones etiológicas (Montgomery, *et al.*, 1992).

En un sentido general la dislipidemia es caracterizada por elevación de triglicéridos, producción de partículas de LDL densas y pequeñas y reducción de HDL. Sin embargo, la definición de dislipidemia empleada para el diagnóstico de síndrome metabólico se basa en el aumento de las concentraciones de triglicéridos y/o disminución del colesterol asociado a HDL. El aumento de las concentraciones circulantes de triglicéridos está directamente relacionado con la insulino-resistencia. Esta alteración del equilibrio lipídico responde a la definición de «dislipidemia aterogénica» provocada por la obesidad: la síntesis hepática de triglicéridos VLDL está elevada y la actividad de la LPL está alterada por la insulinoresistencia, provocando así un círculo vicioso de aumento de triglicéridos y disminución del colesterol HDL (Filippo, 2001). Lo anterior entonces, describe tres componentes principales de la dislipidemia que ocurre en la obesidad: aumento de las lipoproteínas ricas en

triglicéridos tanto en los estados pre y postprandial, disminución del colesterol HDL y aumento de las partículas densas y pequeñas de LDL (Barriga, 2004).

Las dislipidemias se consideran un factor de riesgo mayor reversible para las enfermedades cardiovasculares, por lo cual, las estrategias dirigidas a la identificación de esta, se convierten en una prioridad en salud (Muñoz, *et al.*, 2015). Al ser una condición de tan alto impacto, se realizan esfuerzos por diseñar estrategias de abordaje que contempla desde la prevención hasta la rehabilitación. Generalmente estas estrategias contemplan el tratamiento farmacológico y cambios en el estilo de vida que incluyen por supuesto cambios en la alimentación (Gonzalez, *et al.*, 2021).

5.4.1.3. Clasificación

Los términos hiperlipidemias o hiperlipoproteinemias hacen referencia a el aumento de los niveles de lípidos y lipoproteínas en plasma. Mientras que, los términos dislipidemia o dislipoproteinemia expresan una alteración en los niveles y en la composición de las lipoproteínas plasmáticas (Real & Ascaso, 2021). Éstas pueden clasificarse tomando en cuenta diferentes criterios. La clasificación acorde al perfil lipídico permite aproximarse al riesgo del paciente. Si presenta aumento de los niveles plasmáticos del colesterol total, con incremento moderado de triglicéridos y disminución de HDL-c, el paciente tendrá mayor riesgo de padecer algún evento cardiovascular que otro individuo que presente hipercolesterolemia o hipertrigliceridemia aisladas (Brites, *et al.*, 2012).

En la praxis médica se ha organizado a las dislipidemias en 4 fenotipos (González, *et al.*, 2020):

- Hipercolesterolemia aislada: aumento del colesterol total a expensas del colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (LDL-c).

- Hipertrigliceridemia aislada: aumento de los triglicéridos de origen endógeno (a expensas de las lipoproteínas de muy baja densidad, VLDL), exógeno (a expensas de quilomicrones), o ambos.

- Hiperlipemia mixta: aumento del colesterol total y los triglicéridos.

- Hipoalfalipoproteinemia: disminución del colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (HDL-c) (Brites, *et al.*, 2012).

Otra consideración es su etiología, clasificándose en primarias, secundarias y adquiridas. Aunque la mayoría de los autores sólo toman en cuenta las primeras dos, en la práctica clínica hay gran interés diferenciar las causas ya sean genéticas o familiares, para detectar posibles efectos en la familia y poder corregir y prevenir correctamente la enfermedad cardiovascular, o bien, si surgen como consecuencia de una patología de base, para así corregir y tratar la causa a fin de mejorar el tratamiento de la hiperlipemia y el pronóstico (Zavala, 2000; Brites, *et al.*, 2012).

Primarias. Incluye las alteraciones del metabolismo lipídico de causa genética, familiar (acúmulo de casos en una misma familia), son generadas por mutaciones en uno o más genes que intervienen en la síntesis o el metabolismo de las lipoproteínas, por defectos en enzimas, receptores o metabolitos que participan en la síntesis y eliminación de las proteínas o aquellos casos en que se descartan causas secundarias (Zavala, 2000; González, *et al.*, 2020). Son caracterizadas por aparecer en más de un familiar, asociarse a valores lipídicos considerablemente alterados con respecto a los de referencia, ocasionalmente presentan manifestaciones clínicas características por depósito de lípidos en zonas atípicas y se asocian frecuentemente a enfermedad cardiovascular prematura e historia familiar de enfermedad cardiovascular precoz (Brites, *et al.*, 2012).

Secundarias. Es cuando las hiperlipidemias están relacionadas con enfermedades o alteraciones que modifican el metabolismo lipídico y estas pueden normalizarse si se elimina o controla la patología base que las causa (Zavala, 2000; Brites, *et al.*, 2012). Este grupo incluye enfermedades como diabetes mellitus, hipotiroidismo o síndrome nefrótico, entre otros (González, *et al.*, 2020). También se describen como secundarias a las que se desarrollan por el uso de ciertos fármacos como corticoides, betabloqueantes, diuréticos, etc. (Brites, *et al.*, 2010).

Adquiridas. Son producidas por situaciones que derivan de hábitos incorporados por el paciente, que son factores de riesgo como las dietas con exceso de grasas saturadas y colesterol, inactividad física, tabaquismo, sobrepeso y obesidad, en los cuales, el paciente acaba desarrollando la enfermedad. Las dislipidemias más frecuentes y que son asociadas en un amplio espectro a situaciones fisiológicas como desórdenes metabólicos y patologías son las adquiridas y las secundarias (González, *et al.*, 2020; Brites, *et al.*, 2012).

5.4.2. Metabolismo de los lípidos implicado en casos de dislipidemias

Los lípidos se encuentran principalmente en membranas celulares y tienen varias funciones en el cuerpo, como el almacenamiento y transporte de energía, la producción de hormonas y ácidos

biliares y la comunicación intracelular y extracelular. Existen tres tipos principales de lípidos complejos: triglicéridos, fosfolípidos y colesterol. Los triglicéridos son la forma principal de almacenamiento y transporte de energía y están compuestos por ácidos grasos y glicerol. El colesterol al igual que los fosfolípidos son un componente esencial de las membranas celulares y está constituido por un hidrocarburo de cuatro anillos, con una cadena lateral de ocho carbonos, además es precursor de hormonas esteroideas y ácidos biliares; estos compuestos lipídicos se encuentran en la sangre en forma de lipoproteínas (Montgomery, *et al.*, 1992).

Las lipoproteínas humanas se dividen en seis clases principales, pero la manera básica de diferenciarlas es según su densidad: lipoproteínas de alta densidad (HDL), lipoproteínas de densidad intermedia (ILD), lipoproteínas de baja densidad (LDL) y lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) (Barriga, 2004). Éstas, son complejos macromoleculares hidrosolubles de forma esférica que poseen una región central hidrofóbica por su contenido de ésteres de colesterol y triglicéridos, y tienen una superficie externa hidrofílica que facilita el transporte de lípidos en medios acuosos como la sangre. La superficie externa está formada por una membrana de fosfolípidos y moléculas de colesterol libre donde se encuentran una o más proteínas específicas, conocidas como apolipoproteínas (apo) (Real & Ascaso, 2020). Las apolipoproteínas de estos complejos determinan el destino de la lipoproteína mediante su interacción con algunas enzimas específicas o con ciertos receptores. Las lipoproteínas que contienen apo B-100 transportan lípidos a la pared de la arteria; las lipoproteínas restantes formadas durante el catabolismo de quilomicrones que contienen la apo B-48 también pueden entrar en la pared arterial, lo que contribuye al desarrollo de aterosclerosis (Carvajal, 2019).

En la Tabla 1, se muestran las características principales de las lipoproteínas (Real & Ascaso, 2020).

Tabla 1. Características principales de las lipoproteínas

Lipoproteína	Características principales
Quilomicrones (QM)	Se forman en el intestino y portan triglicéridos de origen dietético, colesterol no esterificado y ésteres de colesterol. Ellos transitan del conducto torácico hacia el flujo sanguíneo.
Lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL)	Son secretadas por el hígado y exportan los triglicéridos a los tejidos periféricos. Los triglicéridos de VLDL se hidrolizan mediante lipoproteinlipasa, produciendo ácidos grasos libres para el almacenamiento en el tejido adiposo y para la oxidación en tejidos como el músculo cardíaco y esquelético.
Lipoproteínas de baja	Se catabolizan principalmente en hepatocitos y otras células después de la endocitosis mediada por receptor. Los ésteres de colesterol de LDL se

densidad (LDL)	hidrolizan, produciendo colesterol libre para la síntesis de las membranas celulares.
Lipoproteínas de alta densidad (HDL)	Gran parte del lípido proviene de las monocapas de superficie de los quilomicrones y VLDL durante la lipólisis. A nivel poblacional, los niveles de colesterol HDL (HDL-c, HDL cholesterol) se relacionan inversamente con el riesgo de aterosclerosis.
Lipoproteína Lp(a)	Se forma a partir de LDL y la proteína (a), unidas por un puente disulfuro. Es altamente homóloga con el plasminógeno, pero no es activada por el activador del plasminógeno tisular. La Lp(a) se encuentra en las placas ateroscleróticas y contribuye a la enfermedad coronaria al inhibir la trombolisis.

5.4.3. Tratamiento para las dislipidemias

La OMS ha informado que las altas concentraciones plasmáticas de colesterol afectan aproximadamente al 40 % de la salud de la población mundial. El objetivo de tratamiento de las dislipidemias es mejorar los niveles de lípidos con el fin de prevenir o detener el avance de la enfermedad ateromatosa (Kunstmann & De Grazia, 2012). Por lo que, la decisión de usar terapia farmacológica para las hiperlipemias debe basarse en el defecto metabólico específico y su potencial para causar aterosclerosis o pancreatitis en cada individuo; sin embargo, se recomienda determinar las causas secundarias, así como caracterizar el tipo de dislipidemia basada en el perfil lipídico para llegar a un correcto diagnóstico (Kunstmann & De Grazia, 2012). Para llevar un adecuado tratamiento de las dislipidemias es primordial considerar los factores de riesgo asociados, así como las enfermedades principales que desencadenan como padecimiento secundario las dislipidemias, como por ejemplo, diabetes, obesidad, síndrome metabólico, hipertiroidismo, hipotiroidismo, acromegalia, síndrome de Cushing, síndrome nefrótico, enfermedad renal crónica, enfermedades hepáticas, tabaquismo y alcoholismo (Muñoz, *et al.*, 2015). Como ya se mencionó, el manejo terapéutico debe basarse en el riesgo individual, el cuál dependerá de una evaluación integral al paciente; por lo tanto, todos los pacientes requieren de una evaluación detallada y completa de los antecedentes personales y familiares, verificar el uso de medicamentos que aumenten el colesterol, antecedentes patológicos, documentar todo hallazgo positivo al examen físico, en especial aquellos que indiquen algún tipo de comorbilidad asociada que ayudan a conocer el riesgo que este tenga (Muñoz, *et al.*, 2015).

En general, existen dos principios que sirven como enfoque terapéutico: la estimulación de la degradación de colesterol mediante la inhibición del regreso por reabsorción intestinal de los ácidos

biliares y los productos secundarios más importantes del colesterol; además de la inhibición de la síntesis de *novo* de colesterol mediante inhibidores de la HMG-CoA reductasa (Liong, 2011).

En la era actual, los avances genómicos y farmacológicos provocó un creciente interés por nuevos enfoques de vanguardia dirigidos a las vías del metabolismo de las lipoproteínas y genéticas subyacentes, las cuales incluyen tanto anticuerpos monoclonales (mAb) y vacunas, como la inhibición génica basada en oligonucleótidos antisentido (ASO), tecnología de edición de genoma y la terapia génica mediada por virus (Davidson *et al.*, 2022; Valant *et al.*, 2020). Sin embargo, existe una continua búsqueda de nuevos enfoques terapéuticos para abordar estos padecimientos, por lo que los esfuerzos se orientan cada vez más hacia medicamentos biológicos mejor dirigidos.

5.4.3.1. Tratamiento farmacológico

El primer grupo de fármacos son los inhibidores competitivos de la reductasa HMG-CoA, que inducen a un aumento en los receptores de LDL de alta afinidad. Este efecto aumenta tanto la tasa de catabolismo fraccional de LDL como la extracción hepática de precursores de LDL (restos de VLDL) de la sangre, lo que reduce el LDL (Katzung, *et al.*, 2022). Las estatinas son una opción farmacológica para el tratamiento en la prevención primaria, en particular se sugiere en un amplio rango de niveles de LDL; éstas se pueden dividir en tres categorías de acuerdo con su eficacia farmacológica: alta intensidad, moderada intensidad y baja intensidad. Las estatinas de alta intensidad disminuyen los niveles de LDL-c en igual o más del 50 %, las de moderada intensidad en un 30 a 49 % y las de baja intensidad en menos del 30 %; obviamente considerando la variabilidad biológica de los pacientes (Pavía *et al.*, 2022).

El mecanismo de acción de los fibratos consiste en la estimulación de los receptores activados de proliferación de los peroxisomas (PPAR), regula la expresión de ciertos genes en el núcleo celular. Los PPAR alfa, que son los específicos a los que se unen los fibratos, aumenta la expresión de lipasa lipoproteica, inhiben la expresión de ApoC3, aumentando la actividad de la lipasa lipoproteica y a su vez, aumentan la expresión de los genes relacionados con la betaoxidación de los ácidos grasos; además, aumentan la síntesis de ApoA1 y ApoA2 al aumentar la expresión de los genes vinculados con su síntesis (Muñoz, *et al.*, 2015). Uno de los efectos importantes es un aumento en la oxidación de los ácidos grasos en el hígado y el músculo estriado (Katzung, *et al.*, 2022). Los fibratos son efectivos en el manejo de altos niveles de triglicéridos previniendo la pancreatitis aguda, por lo que son una opción terapéutica de elección en las dislipidemias aterogénicas, disminuyendo las concentraciones de triglicéridos séricos (Muñoz, *et al.*, 2015).

Los secuestradores del ácido biliar funcionan como resinas intercambiadoras de iones, donde al unirse a los ácidos biliares no permiten su absorción desde el íleon terminal hacia la circulación enterohepática, aumentan la excreción de ácidos biliares, lo que resulta en una mayor conversión del colesterol en ácidos biliares en el hígado (Pavía *et al.*, 2022). El aumento de la captación de LDL e IDL del plasma resulta de la regulación positiva de los receptores de LDL, en particular en el hígado produciendo una reducción moderada en la concentración de LDL (Muñoz, *et al.*, 2015). Los secuestrantes de ácidos biliares en combinación con estatinas está recomendado en pacientes con hipercolesterolemia primaria grave que no han logrado mejoría con la terapia máxima de estatinas, ezetimiba e inhibidores de la proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9) (Pavía *et al.*, 2022).

La utilización de inhibidores de la PCSK9 está recomendada en pacientes con hipercolesterolemia en prevención secundaria que no alcanza los objetivos del tratamiento con el uso de estatinas a dosis máxima en combinación con ezetimiba. La PCSK9, que se expresa en la membrana celular, se une a los receptores de LDL-c. Este complejo formado por el receptor de LDL y la PCSK9 se degrada por la acción de las enzimas lisosomales, por lo que se considera un mediador de la degradación de los receptores del LDL-C, con el fin de ahorrar LDL. Cuando se inhibe, disminuye su expresión, aumenta la cantidad de receptores de LDL en la membrana del hepatocito, por lo que disminuye la concentración plasmática de LDL (Muñoz, *et al.*, 2015). El ácido nicotínico inhibe la secreción de VLDL y, a su vez, disminuye la producción de LDL, lo que contribuye a reducción de los triglicéridos, aumenta las HDL y transforma las pequeñas partículas de LDL en tamaño normal (menos aterogénicas), este tratamiento también está indicado para personas con dislipidemias aterogénicas (Pavía *et al.*, 2022).

Otro grupo son los inhibidores de la absorción del esteroles intestinal como el ezetimiba y los inhibidores de proteínas microsomal de transferencia de triglicéridos, su inhibición disminuye la secreción de VLDL y, en consecuencia, la acumulación de LDL en el plasma (Katzung, *et al.*, 2022; Muñoz, *et al.*, 2015). El orlistat es un inhibidor de las lipasas gástrica y pancreática que impide la hidrólisis de los triglicéridos de la dieta, reduciendo su absorción en un 30 % y produciendo un balance energético negativo. Por otro lado, la sibutramina es una amina terciaria que inhibe selectivamente la recaptación de noradrenalina y serotonina; se acompaña de incremento de las concentraciones de HDL y reducción de las de triglicéridos, aunque no se modifican las cifras de colesterol total (Marquina & Santos, 2001). La lomitapida pertenece al grupo de inhibidores de proteínas microsomal de transferencia de triglicéridos, esta proteína es requerida en la síntesis y la

secreción de VLDL en el hígado. En la actualidad está restringido a pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigótica (Pavía *et al.*, 2022).

Dependiendo del perfil lipídico se pueden utilizar combinaciones en el tratamiento farmacológico para alcanzar los objetivos terapéuticos (Katzung, *et al.*, 2022). Los anticuerpos monoclonales (mAbs) se han convertido en una clase importante de terapias biológicas, en gran parte debido a la estabilidad, la especificidad y la adaptabilidad del marco de anticuerpos. El uso de mAbs neutralizantes en el tratamiento de la enfermedad coronaria es un fenómeno que emerge rápidamente y que representa la mayoría de los medicamentos hipolipemiantes que actualmente están en uso clínico, junto con enfoques basados en moléculas pequeñas.

Nuevas terapias con enfoques de modificaciones del transcriptoma y del genoma como las terapias dirigidas al ARN, como los inhibidores de oligonucleótidos antisentido (ASO) y el ARN pequeño de interferencia (ARNsi), han surgido como una nueva clase de terapias prometedoras, que ofrecen una plataforma para atacar las dislipidemias mediante modificaciones genéticas (Davidson *et al.*, 2020). En el caso del uso de vectores virales como una herramienta eficiente para la transferencia de genes, los más estudiados para el tratamiento de la dislipidemia han sido los vectores de virus adeno-asociados (AVV). Además existen los inhibidores intestinales de la diacilglicerol aciltransferasa 1 (DGAT1) impide la biosíntesis intestinal de triglicéridos lo que conduce a una disminución del nivel de triglicéridos posprandial (Valant *et al.*, 2020). El reemplazo de la enzima lipasa ácida lisosomal es una nueva terapia debido a que, la deficiencia de lipasa ácida lisosomal (LAL-D) es un raro trastorno de almacenamiento lisosomal autosómico recesivo asociado con niveles elevados de LDL-c, y niveles bajos de HDL-c, además de la acumulación de ésteres de colesterol y triglicéridos en órganos con alto riesgo aterogénico (Davidson *et al.*, 2022). El ácido bempedoico es uno de los nuevos fármacos para el manejo de la hipercolesterolemia, aunque no se encuentra disponible en México; actúa inhibiendo la adenosina trifosfato-citrato liasa (ACL) y por lo tanto inhibe la síntesis de colesterol, lo que a su vez incrementa la expresión de receptores LDL y la eliminación de LDL-c (Pavía *et al.*, 2022).

5.4.3.2. Tratamiento no farmacológico

Se considera un tratamiento no farmacológico, a todo aquel acercamiento terapéutico que no recurre a medicamentos, que se realiza sobre el paciente y que es potencialmente capaz de obtener un beneficio relevante. El tratamiento no farmacológico tiene como objetivo la reducción de los niveles elevados de colesterol total, LDL-c y triglicéridos, y la elevación de HDL-c. Estos tratamientos no

farmacológicos abarcan desde medidas generales hasta el uso de suplementación probiótica (Lozano, 2005).

El enfoque terapéutico para el tratamiento de las dislipidemias es prevenir el desarrollo de cualquier tipo de enfermedad cardiovascular, reduciendo los factores de riesgo. La prevención primaria utiliza como medida general el cambio de estilo de vida para el tratamiento de las dislipidemias, ya que la ingesta elevada de ácidos grasos saturados, trans y colesterol se asocia a niveles de triglicéridos, colesterol, LDL-c séricos elevados y una reducción de HDL (Muñoz, *et al.*, 2015). A lo largo de la práctica clínica el enfoque terapéutico ha aumentado, considerando desde eliminar hábitos como el tabaquismo, sedentarismo y una mala alimentación, hasta el uso de suplementos alimenticios para mejorar el metabolismo de los lípidos. Estos cambios en el estilo de vida son considerados tratamientos de primera línea, mientras que la farmacoterapia sólo debe iniciarse en personas de alto riesgo y en aquellas en quienes los cambios en el estilo de vida no sean suficientemente efectivos y no alcancen en tres meses la meta en los niveles de colesterol LDL que según las guías internacionalmente son aceptables (Díaz & García, 2013).

5.4.3.2.1. Medidas generales

Se recomienda iniciar con el un control dietético, a menos que el paciente tenga una enfermedad vascular coronaria evidente, ya que se necesita el empleo de medicamentos. Además, se recomienda seguir una dieta para ayudar a alcanzar todo el potencial del régimen farmacológico, si éste es indicado. La guía de práctica clínica mexicana para el diagnóstico y tratamiento de las dislipidemias y enfermedad cardiovascular aterosclerótica, enfatizan el consumo de patrones de alimentación como la dieta tipo DASH (Patrón dietético para detener la hipertensión), la dieta mediterránea, y/o la dieta propuesta por la Asociación Americana del Corazón (Pavía *et al.*, 2022; Abreu *et al.*, 2021). En general, se recomienda limitar a menos del 7 % el consumo calórico del día a la ingesta de grasas saturadas, menos de 1 % a las grasas trans y menos de 200 mg/día de colesterol, así como limitar el consumo de azúcares a menos del 10 %, y finalmente, el agregar a la dieta margarina fortificada con esteroides, así como considerar la suplementación con omega-3. Además menciona, que la calidad de los hidratos de carbono es de suma importancia, deben preferirse los hidratos de carbono complejos como los vegetales, frutas, leguminosas y cereales de grano entero, sobre los simples, ya que estos últimos cuentan con un índice glucémico mayor, que tiene como consecuencia una elevación de la glucemia en menor tiempo, lo que deriva en el aumento del VLDL-c, estimulación de lipogénesis, elevación de triglicéridos y disminución de los niveles de HLD-c (Pavía *et al.*, 2022).

Otros estudios demuestran que las dietas bajas en ácidos grasos saturados reducen un 11 % los niveles séricos de LDL-c; las grasas saturadas se encuentran mayoritariamente en los animales terrestres, por tanto debe evitarse las grasas evidentes, como grasa de la carne, de las aves, los lácteos enteros, mantequillas, cremas, y quesos (Pavía *et al.*, 2022; Abreu *et al.*, 2021). Otras guías recomiendan que es importante reducir las grasas a menos del 30 % de las calorías totales, especialmente las grasas saturadas e hidrogenadas a menos del 7 % de las calorías totales y el colesterol de la dieta a menos de 200 mg/día (Terry *et al.*, 2015; Abreu *et al.*, 2021). La ingesta de grasas trans se asocia a un aumento en las concentraciones de LDL-c y disminución de HDL-c, por lo tanto, limitar el consumo de ácidos grasos saturados a menos del 1%, representa un punto clave para la prevención de enfermedades cardiovasculares (Pavía *et al.*, 2022). Se recomienda ingerir pescado de 1 a 3 veces a la semana, también el uso de aceites de oliva, canola o pepa de uva y nunca reutilizar un aceite. Se sugiere además, aumentar el consumo de fibra de 20 a 30 gr al día y mantener un balance calórico que permita mantener un peso adecuado (Abreu *et al.*, 2021; Kunstmann & De Grazia, 2012). Estudios con evidencia contundente, sugieren que una pérdida del 3 al 5 % de peso ayuda a disminuir las cifras de triglicéridos, glucosa, hemoglobina glucosilada (HbA1c) y el riesgo de desarrollar diabetes. Incrementos superiores al 5 % en la pérdida de peso se asocian en la mejoría de las cifras de LDL-c, HDL-c y disminuyen la necesidad de tratamiento farmacológico (Pavía *et al.*, 2022).

Otra medida general que se debe seguir es realizar actividad física diariamente, ya que favorece el aumento de HDL y permite disminuir los triglicéridos, ayuda a mantener un peso adecuado y contribuye al manejo de otros factores de riesgo como la diabetes y la hipertensión arterial. En personas con una vida sedentaria o con una escasa actividad física, se recomienda realizar una rutina de ejercicio, preferentemente aeróbico, de al menos 30 minutos de ejercicio continuo diarios al menos cinco días a la semana para obtener un efecto beneficioso (Abreu *et al.*, 2021). Es importante mencionar que la suspensión del hábito tabáquico es fundamental en el manejo de las dislipidemias, especialmente en pacientes con HDL bajo, ya que el tabaco contribuye a disminuir sus niveles, además el cigarro incrementa el riesgo de trombosis y causa también incremento en la concentración de los triglicéridos, provoca disfunción del endotelio que es un evento inicial en el proceso aterogénico. Trece estudios mostraron que los pacientes que lograron abandonar la exposición al cigarro consiguieron a los tres meses cifras de HDL-c similares a los no fumadores (Pavía *et al.*, 2022). También es importante evitar el consumo de alcohol, ya que, logra causar hipertrigliceridemia significativa al aumentar la secreción hepática de VLDL. La síntesis y secreción de VLDL aumentan con el exceso de calorías (Alvárez, 2021). Los estrógenos orales y el alcohol se asocian a

hipertrigliceridemias, su reemplazo por otras alternativas como estrógenos por vía dérmica, puede ayudar en el manejo de la dislipidemia mixta y de las hipertrigliceridemias aisladas. También es necesario tratar las patologías primarias, como el hipotiroidismo, la diabetes o las enfermedades inmunitarias y eliminar o sustituir fármacos causantes de dislipidemia. La sustitución de diuréticos tiazídicos y de beta-bloqueadores adrenérgicos, no tiene efecto muy significativo, dadas las dosis bajas que se usan en la terapia habitual (Abreu *et al.*, 2021).

5.4.3.2.2. Suplementación alimenticia a base de probióticos

Además del control de la dieta y la actividad física, se ha recomendado el uso de suplementos alimenticios, entre los cuales destacan los probióticos debido a que la microbiota intestinal juega un papel importante en el proceso digestivo, y por ende, sobre el control de enfermedades metabólicas relacionadas con el consumo de dietas altas en grasa y azúcares. Gracias al progresivo estudio de sus beneficios, se conoce también, el efecto de éstos sobre el control de desórdenes metabólicos importantes, entre ellos la obesidad, que representa uno de los principales problemas de salud pública mundial, la diabetes mellitus tipo II y las dislipidemias (Prados, *et al.*, 2015); por lo que se considera que la suplementación con probióticos podría servir como coadyuvante en el tratamiento de la hipercolesterolemia (niveles elevados de colesterol) (González, *et al.*, 2020). Se ha encontrado que tanto en animales como en seres humanos el consumo de suplementos probióticos ha mejorado el perfil lipídico reduciendo el índice de riesgo cardiovascular comparado con los grupos control, además de reducir el peso corporal y el índice glucémico ayudando en trastornos metabólicos como la obesidad y la diabetes (Sanz, *et al.*, 2009).

5.5. Probióticos

En un principio, cualquier componente de la microbiota comensal podía ser candidato a convertirse en probiótico, ya que todos ellos participan potencialmente en los beneficios que otorga el conjunto. Sin embargo, la definición propuesta para el término probiótico ha ido cambiando a lo largo de la historia y a través de los resultados científicos existentes en cada época. El término "probiótico" tiene su origen en las palabras griegas "pro" y "bios", que significan "para la vida" (Gismondo *et al.*, 1999); pero fue en 1907 que las obras de Metchnikoff y Tissier hicieron propuestas científicas, con respecto al efecto probiótico de las bacterias vivas productoras de ácido láctico de los géneros *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* con que se preparaban las leches fermentadas y el yogur para el consumo humano, Metchnikoff había publicado en ese mismo año una tesis en donde propuso, el entonces revolucionario, concepto de consumir microorganismos vivos para mejorar la salud. Aún cuando la palabra "probiótico" no se acuñó hasta 1960, donde Lily y Stilwell al describir los compuestos producidos por los protozoos para estimular el crecimiento de otros organismos, usaron el criterio

inicial de probiótico, como “sustancias secretadas por un microorganismo que estimula el crecimiento de otros” (Mönckeberg & Corsini, 2011) y posteriormente, en 1965 el término se utilizó para describir microorganismos vivos no patógenos, como bacterias mutualistas del intestino, con efectos beneficiosos para el huésped, como prevención o tratamiento de enfermedades (Prados, et al., 2015; Liang, 2011).

Hacia 1970 un microorganismo probiótico se definía como “un microorganismo que se utiliza como suplemento en la alimentación animal, para aumentar el crecimiento y reducir el estrés”. El término como es conocido en la actualidad fue postulado por Parker en 1974, quien lo definió como “organismos y sustancias que contribuyen al equilibrio microbiano intestinal” (Castañeda, 2018); este concepto sufrió modificaciones por Fuller en 1989: “un suplemento dietético a base de microbios vivos que afecta beneficiosamente al animal huésped mejorando su equilibrio intestinal”. Posteriormente, en 1992, Havenaar y Huis in't Veld, propusieron una definición muy similar: “un monocultivo o cultivo mixto viable de bacterias que, cuando se aplica a animales o seres humanos, afecta beneficiosamente al huésped mejorando las propiedades de la flora autóctona”, y en 1996 por Salminen, quien mencionó que “las bacterias probióticas parecen ser prometedoras para el tratamiento de enfermedades”. De este modo, la década de los años 90 del pasado siglo XX, fue considerada la “era de los probióticos” (Liang, 2011).

En 2001, la Organización Mundial de la Salud (OMS) y Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación (FAO) establecieron como definición de probiótico la siguiente: “microorganismos vivos que cuando se administran en cantidades adecuadas confieren un beneficio para la salud del huésped”. Este fue el concepto aprobado y más aceptado a nivel del orbe. Fue en el año siguiente, en 2002, que un grupo de trabajo de la FAO y la OMS, elaboró directrices para ayudar a la interpretación del documento original y establecieron que los probióticos son “cepas vivas de microorganismos estrictamente seleccionados que, cuando se administran en cantidades adecuadas, confieren un beneficio para la salud en el individuo”, hasta que, en 2013 la Asociación Científica Internacional de Probióticos y Prebióticos (ISAPP) convocó a grupo de expertos internacionales, especialistas en distintas ramas científico-médicas y se publicó un documento de consenso donde los conceptualiza como: “son los probióticos orales microorganismos vivos que después de su ingestión en número específico, ejercen beneficios para la salud del huésped, más allá de aquellos que son inherentes a la nutrición básica”. En el año 2017, la Organización Mundial de Gastroenterología revisó la definición y retomó lo postulado por la FAO/OMS en 2001, al establecer que: “son microorganismos vivos que, al ser administrados en cantidades adecuadas, confieren un

beneficio a la salud en el huésped”, que es el término actual adoptado por el grupo Mexicano de consenso sobre probióticos (Castañeda, 2018).

5.5.1. Características generales de los probióticos

Para la selección de probióticos se buscan cepas no patogénicas del contenido intestinal o de heces de individuos sanos que cumplan ciertas características como por ejemplo que sean seguros, funcionales y tecnológicamente aptos (Prados, *et al.*, 2015). Los probióticos bacterianos corresponden los géneros de *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Streptococcus*, *Lactococcus*, *Enterococcus* y *Bacillus* y algunas cepas no patógenas de *E. coli* que al colonizar el tracto gastrointestinal del huésped bloquean a patógenos gastroentéricos como *Clostridium difficile*, *Campylobacter jejuni*, *Helicobacter pylori* y *rotavirus*, además estimulan la respuesta inmunitaria sistémica, ayudan en la función intestinal al mejorar la biodisponibilidad de los nutrientes y reducen los niveles de colesterol séricos (Corrales, 2018). Las bifidobacterias y los lactobacilos son dos de los mayores géneros de bacterias saprofitas de la flora intestinal (Ishibashi, *et al.*, 1997) y no poseen cadenas lipopolisacáridas proinflamatorias, por lo que su propagación en el intestino no desencadena reacciones inmunológicas completas, por lo que se consideran los géneros más utilizados como probióticos comerciales. Se utilizan también la levadura *Saccharomyces boulardii* y algunas de las especies *E. coli* y *Bacillus*. Por el contrario, el uso de eucariotas como probióticos es limitado y sólo unos pocos probióticos de origen eucariota están disponibles comercialmente para la práctica humana y animal (Czerucka *et al.*, 2007; Martins *et al.*, 2007; Simoni, 2017).

Con el paso de los años, los probióticos están ganando interés científico y comercial, y ahora son bastante comunes en nuestra vida diaria, ya que están presentes tanto en alimentos funcionales que promueven la salud, hasta suplementos terapéuticos, profilácticos y de crecimiento (Liong, 2011). Las bacterias productoras del ácido láctico (BAL), se han utilizado ampliamente como cultivo iniciador en varios productos lácteos fermentados, y como se mencionó, tanto *Bifidobacterium* como *Lactobacillus* parecen ser los géneros microbianos más prometedores en las formulaciones de alimentos lácteos que promueven la salud (Sharma & Sharma, 2021). Los productos lácteos fermentados son las principales fuentes de cepas bacterianas probióticas; por ejemplo, el yakult es un producto lácteo japonés y se estima que se consume de forma diaria por un 10 % de la población de este país, contiene cepas de *Lactobacillus casei* que han mostrado su eficacia frente a infecciones intestinales producidas por rotavirus en niños (Marquina & Santos, 2021). Los probióticos bacterianos de *Lactobacillus* más usados según las especies son: *acidophilus*, *casei*, *fermentum*, *gasseri*, *johnsonii*, *paracasei*, *plantarum*, *rhamnosus* y *salivarius*; y de *Bifidobacterium* existen aproximadamente 30

especies, algunas de las que habitan en el tracto intestinal humano corresponden a las especies: *adolescentis*, *animalis*, *bifidum*, *breve* y *longum* (Castañeda, 2018).

En general todos los probióticos afectan al ecosistema intestinal estimulando los mecanismos inmunitarios y no inmunitarios de la mucosa a través de antagonismo y competencia con patógenos potenciales. La relación que se mantiene entre intestino, microbiota e inmunidad es muy compleja y los efectos de los probióticos dentro de este sistema pueden depender de la cepa del probiótico o de la susceptibilidad del mismo individuo (Castillo, Fernandez, Cueto & Ramos, 2019). Respecto a lo anterior, en muchos documentos, incluyendo el consenso de la Sociedad Española de Probióticos y Prebióticos (SEPyP), se encontró que los efectos saludables demostrados para una cepa microbiana específica no son extrapolables o atribuibles a otras cepas de la misma especie y dependen del número de unidades formadoras de colonias (UFC) ingeridos (Prados, *et al.*, 2015).

Los probióticos tienen muchas funciones, como la antioxidante, la anticancerígena, la antiinflamatoria, la mejora del metabolismo y la función inmunológica. El acetato, el propionato y el butirato son importantes productos metabólicos de la microbiota intestinal. Un número creciente de estudios ha demostrado que los probióticos pueden representar una forma directa de optimizar la relación entre la microbiota y el organismo, teniendo un enorme potencial en el tratamiento de enfermedades metabólicas (Prados, *et al.*, 2015).

Algunas de las indicaciones generales del uso de los probióticos son: mejorar el estado de equilibrio de la microbiota y salud intestinal, reducir la severidad de la diarrea aguda en la infancia, prevenir la diarrea asociada a antibióticos, reducir los síntomas de intolerancia a la lactosa, así como los síntomas del intestino irritable, estimular el sistema inmune, sintetizar y mejorar la biodisponibilidad de los nutrientes, disminuir la presencia de eccema y reducir el riesgo de cáncer de colon (Wang, *et al.*, 2020; Mönckeberg & Corsini, 2011).

5.5.2. Características deseables de los probióticos

Las especificaciones dadas por la OMS/FAO en 2001, enfatizan 3 características de los probióticos: la viabilidad de los microorganismos, el número o cantidad de los mismos y los efectos beneficiosos mostrados en la salud del hospedero (Rodríguez, 2015). Pensando en lo anterior y desde el entendido de que son agentes farmacológicos con efecto específico en una enfermedad, cada cepa que quiera utilizarse como probiótico para consumo humano, debe cumplir con una serie de requisitos de seguridad (inocuidad), fisiológicos, funcionales y tecnológicos. Existen múltiples

probióticos, pero no todos son iguales y su indicación varía según la afección y depende del tipo de probiótico, por género, especie y cepa. Actualmente las diferentes líneas de investigación dan información más sólida de su administración y sus posibles efectos en seres humanos, pero, para que estos puedan comercializarse es necesario que se evalúen antes de su distribución y deben cumplir características generales establecidas por diferentes normas (Guadarrama, *et al.*, 2018; Prados, *et al.*, 2015).

5.5.2.1. Seguridad

Una característica primordial, es que los probióticos deben ser seguros y que no representen riesgos para la salud. Sin embargo, podrían producir cinco tipos de efectos adversos: infectividad y patogenicidad, producción de metabolitos no deseables, posibilidad de transmisión de genes que confieran resistencia a antibióticos, excesiva inmunoestimulación o inmunodepresión en individuos sensibilizados y efectos negativos asociados a los excipientes (Rondon *et al.*, 2015).

Para que una cepa bacteriana sea considerada probiótica no debe ser patógena, ni inflamatoria y no debe presentar resistencia a antibióticos. Así mismo, las cepas usadas no deben ser capaces de transmitir factores de patogenicidad (Ruiz, 2019). Primero, cada cepa debe identificar sus características genotípicas y fenotípicas, y para esto, es necesario realizar una identificación precisa del microorganismo (género, especie y cepa). Además, una clasificación taxonómica utilizando la nomenclatura correcta, que incluya el origen, hábitat y fisiología de la especie (Morelli, 2007). Los efectos benéficos demostrados de los probióticos son sólo aplicables a la cepa y a la condición clínica específicas evaluadas en los ensayos clínicos controlados (ECC) y revisiones sistemáticas, y no puede extrapolarse a otras cepas de la misma especie o a diferentes situaciones clínicas (Valdovinos, 2021). Este enunciado enfatiza que las cepas bacterianas de una misma especie de probióticos pueden tener acciones, propiedades, características y efectos terapéuticos significativamente diferentes. Estas cualidades se engloban en el concepto de especificidad de cepa (Tormo, 2006).

En consecuencia, la evaluación de la seguridad debe tener en cuenta, entre otros factores, el microorganismo en cuestión, la forma de administración, el nivel de exposición, el estado de salud del hospedador y las funciones fisiológicas como composición de las distintas secreciones, el tiempo de vaciado gástrico o la motilidad intestinal que pueden variar dependiendo de la edad y del estado de salud del hospedador (Rodríguez, 2015).

5.5.2.2. Funcionalidad

Los microorganismos probióticos utilizados deben ser capaces no sólo de sobrevivir al paso por el aparato digestivo, sino también de proliferar en el intestino. Esto significa que deberían ser resistentes a los jugos gástricos y poder crecer en presencia de bilis, en las condiciones existentes en los intestinos, o ser consumidos en un alimento que, actuando como vehículo, les permita sobrevivir al paso por el estómago y a la exposición a la bilis (Prados, *et al.*, 2015), es por ello que las formas farmacéuticas que contengan probióticos, deben soportar condiciones adversas como la acidez durante su trayecto por el tracto gastrointestinal para que las cepas probióticas puedan llegar de manera viable al sitio de acción que es el colon (Gonzalez *et al.*, 2020). Desde hace varios años se trabaja activamente en sistemas que permitan la máxima protección de las cepas probióticas durante su paso por el estómago y el duodeno, de tal manera que este criterio no suponga una limitación real (Rodriguez, 2015).

También, deben tener cierta adhesión a mucus o a las células epiteliales para su proliferación/colonización en el tracto gastrointestinal. Es importante realizar estudios (*in vitro*, con modelos animales y en humanos), con los protocolos adecuados, para determinar los beneficios que produce la cepa al consumidor (Sharma, Mahajan, Attri & Goel, 2017), ya que, los mecanismos de acción de los probióticos son múltiples y se han descrito con relación al género o especie y cepa. Aunque se sabe que ciertos probióticos pueden tener efectos beneficiosos, apenas se conocen los mecanismos moleculares de los beneficios notificados (Andersson *et al.*, 2001).

Estudios recientes han descrito los mecanismos de acción generales y comunes de los probióticos los cuales son aumentar la resistencia a la colonización, normalizar la microbiota intestinal alterada, promover la exclusión competitiva de patógenos, aumentar la producción de AGCC, regular el tránsito intestinal e incrementar el recambio de los enterocitos, la inmunocompetencia, mediante la regulación de las concentraciones de citoquinas, inmunoglobulinas y la función linfocitaria y han descrito también actividades antagónicas contra patógenos, propiedades anticancerígenas, antimutagénicas, además de favorecer la digestión de nutrientes de los alimentos (Hermosa, 2002).

5.5.2.3. Viabilidad tecnológica

Para que un microorganismo logre los efectos benéficos reportados, debe mantenerse en una concentración viable entre 10^6 - 10^9 UFC por gramo de producto al momento de ser consumido (Coccia, 2020), además, debe mantener activa su capacidad beneficiosa cuando alcanza los lugares donde interacciona con el hospedador, deben ser resistentes a los fagos y proliferar en el colon, de

esta forma pueden evitar la colonización de patógenos y el desequilibrio de la microbiota intestinal (Prados, *et al.*, 2015). Está establecido que alimentos y suplementos alimenticios que contienen microorganismos potencialmente benéficos que no cubren este requisito deben considerarse como alimentos que contienen cultivos de bacterias vivas y activas pero no llegan a llamarse probióticos (Valdovinos, 2021). Estos deben contar con efectos beneficiosos validados clínicamente para condiciones específicas (Prados, *et al.*, 2015); es decir, los efectos benéficos para la salud del huésped de los probióticos deben haberse demostrado en humanos en ensayos clínicos controlados (Valdovinos, 2021). Sin embargo, hay otros estudios de igual importancia para analizar la estabilidad y viabilidad de los productos probióticos durante su procesamiento y asegurar que durante la vida útil del producto en el que se administra, contenga la cantidad de microorganismos necesarios para proporcionar el beneficio (Carreras & Sassi, 2002).

Los aspectos tecnológicos a contemplar en la adición de probióticos a los alimentos se enfocan principalmente en: a) la selección de la cepa y la cantidad de inóculo a añadir, b) su habilidad para crecer en la matriz alimentaria (por ejemplo pulpa de fruta, chocolate, cereal etc.) en la que se quiera incorporar, c) al impacto que tendrá sobre las características sensoriales y la aceptación del producto por el consumidor, d) a la manera (polvo, cultivo, asperjado) y etapa del proceso en que los microorganismos se añadirán al alimento y por último, e) al impacto que las características del alimento, del proceso y de las condiciones de almacenamiento en vida de anaquel, tendrán sobre la viabilidad del probiótico (Augustin & Sanguansri, 2015; Castillo, 2019).

Los productos probióticos pueden ser farmacéuticos, alimentos, suplementos, fórmulas infantiles o consorcios bacterianos, pero deben definir el contenido microbiano de cepas específicas para ser consideradas como probióticos comerciales (Rodríguez, 2015). Existe un acuerdo en que los probióticos deben denominarse de acuerdo al código internacional de nomenclatura y la clasificación de los microorganismos procariotas; la cepa de un probiótico se identifica con el género especie y la designación alfanumérica. Trabajos publicados por diferentes autores recomiendan que la siguiente información sea descrita en la etiqueta (González *et al.*, 2020; Castillo *et al.*, 2019):

- Denominación de género, especie y cepa. La denominación de la cepa no debería engañar a los consumidores sobre la funcionalidad de la cepa.
- Número viable mínimo de cada cepa probiótica al final de su período de conservación. La cantidad de alimento sugerida debe proveer la dosis efectiva de probióticos relacionada con la declaración de propiedades saludables.

- Declaración de propiedades saludables.
- Condiciones adecuadas de almacenamiento.
- Datos del contacto de la empresa para información al consumidor.

Otra consideración es, que cuando se utilizan microorganismos probióticos a fin de conferir al huésped beneficios para la salud deben indicarse los regímenes de dosificación y duración recomendados por el fabricante de cada cepa o producto sobre la base de datos científicos y según lo aprobado en el país donde se vende (FAO/OMS, 2006); además, se indicará la cantidad mínima diaria de cada producto necesaria a fin de que éste confiera beneficios específicos para la salud (Guillot, 2017).

6. METODOLOGÍA

6.1. Búsqueda de artículos con validez científica en la base de datos: Sciencedirect y PubMed.

En la página principal del buscador Science Direct y PubMed, se colocaron las palabras clave: *probiotic, high fat diet, dyslipidemia, hypercholesterolemia, hypertriglyceridemia* con el fin de obtener el material a analizar.

6.2. Clasificación del material obtenido.

De los artículos encontrados, se propuso como estrategia de análisis, seleccionar los artículos que fueron publicados en un intervalo comprendido entre el año 2000 y el año 2023; posteriormente se seleccionaron artículos de revisión, artículos en los cuales se reportaron resultados de experimentales *in vivo/in vitro* y artículos que presentaron resultados de estudios clínicos.

6.3. Revisión y análisis de la información.

Los artículos seleccionados se revisaron buscando información acerca del impacto (o relación) que tienen los probióticos y su consumo, en la cuantificación de los niveles de colesterol, triglicéridos, LDL, HDL. Se clasificaron de acuerdo a la información que contenían y al tipo de artículo al que pertenecen (revisión, investigación o estudio clínico).

6.4. Redacción y estructura de la información analizada.

En función de la información recopilada y clasificada, se redactó un documento que incluyó los siguientes apartados: Introducción, Marco Teórico, Metodología, Resultados y Discusión, Conclusiones y Referencias.

7. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Con la metodología propuesta, se encontró un total de 105 artículos, de los cuales, se seleccionaron 32 artículos de revisión, 60 artículos que reportan resultados de estudios experimentales y 13 artículos que contienen resultados de ensayos clínicos.

Se encontraron ensayos en su mayoría experimentos *in vitro* e *in vivo* dónde comparan los efectos probióticos de cepas de *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*, sin embargo las cepas comparadas varían entre cada estudio, así como sus propiedades difieren entre sí. Especies como *L. Plantarum*, *B. longum*, *B. animalis*, *L. acidophilus* y *L. casei* son las más estudiadas, no obstante, debido a sus diferentes características metabólicas los mecanismos de acción tendrían que ser definidos por cepa. Hay cada vez más estudios específicos donde aíslan la cepa de interés y tienen como objetivo estudiar sus propiedades metabólicas. A pesar de ello, se necesitan más ensayos que puedan ayudar a determinar los mecanismos específicos para cada una.

La búsqueda en primer lugar, demuestra que hay un aumento considerable en el número de publicaciones relacionadas con el tema por año, lo cual es posible gracias al descubrimiento de la relación que hay entre la microbiota intestinal y diferentes funciones biológicas; así como también, a los estudios encaminados a la búsqueda de tratamientos a base de probióticos, para mantener una microbiota intestinal sana. En segundo lugar, nos permite considerar que hay muchos artículos experimentales que van encaminados en la búsqueda de los efectos y beneficios del uso de probióticos, así como el interés de conocer los mecanismos por los cuales ejercen estos beneficios. Sin embargo, también expone la falta de ensayos clínicos que puedan comprobar estos efectos benéficos y que permitan definir los mecanismos de acción en seres humanos.

7.1. Mecanismos de acción de los probióticos relacionados con las dislipidemias reportados en artículos de revisión.

a. La asimilación o unión del colesterol a las cepas probióticas.

Capacidad de algunas cepas para asimilar el colesterol. Esta hipótesis está respaldada por la evidencia de perfiles lipídicos alterados de las bacterias probióticas cultivadas en presencia de colesterol (Kimoto *et al.*, 2002; Liong & Shah 2005). La mayor parte del colesterol del medio se incorporó a la membrana citoplasmática, sin embargo, el colesterol accede más fácilmente a las membranas externas de las células intactas. Se observó que había el doble de colesterol en las membranas de protoplastos que en las células intactas, esto indicaba que el colesterol podría unirse preferentemente a las membranas citoplasmáticas (Pereira & Gibson 2002). Algunos probióticos también podrían producir exopolisacáridos (EPS) que se adhieren a la superficie celular y pueden absorber el colesterol. Lye y colaboradores (2010), sugirieron que el colesterol estaba unido a las células bacterianas debido a las propiedades químicas y estructurales de los peptidoglicanos de la pared celular de las cepas probióticas, y que la disminución del colesterol puede deberse a la asimilación o unión del colesterol a las células. Otro autor informa que el efecto hipocolesterolémico también puede ser atribuido a su capacidad para unirse al colesterol en el intestino delgado; asimismo, Usman que esta capacidad de fijación del colesterol, mediante su unión a las superficies celulares, parecía ser específica de la cepa y de su crecimiento (Usman *et al.*, 1999; Kumar *et al.*, 2012).

b. Mayor desconjugación de las sales biliares.

Cavalcanti y colaboradores en el año 2018, describieron el mecanismo de hidrolasas de sales biliares enterohepático (BSH), el cual es un mecanismo de desintoxicación que los microorganismos han desarrollado mediante la producción de hidrolasas de sales biliares, y se refiere a la capacidad de ciertos probióticos para desconjugar enzimáticamente a los ácidos biliares (Cavalcanti *et al.*, 2018). Cuando las sales biliares conjugadas son hidrolizadas en el intestino (desconjugación), su solubilidad y capacidad de emulsificación disminuye (Marquez *et al.*, 2017). Esta desconjugación de sales biliares por bacterias probióticas que pueden convertir sales biliares conjugadas con glicina o taurinas, en residuos de aminoácidos y ácidos biliares libres, las cuales influyen en la emulsificación y formación de sustancias solubles en grasa, incluyendo la formación de micelas (Gozález *et al.*, 2020; Marquez *et al.*, 2017).

Las sales biliares desconjugadas son hidrofóbicas, por lo que son menos solubles, lo que resulta en una menor absorción en el lumen intestinal en comparación con las sales biliares conjugadas, y por lo tanto son más propensos a excretarse con las heces, este proceso aumentará la necesidad de la síntesis de nuevos ácidos biliares para reemplazar los perdidos, resultando en una disminución en los niveles de colesterol, ya que el colesterol es el precursor de sales biliares primarias (Pal *et al.*, 2014).

c. La coprecipitación del colesterol con sales biliares libres.

Se ha propuesto que la pérdida aparente de colesterol por *L. acidophilus* y *B. bifidum* del medio de cultivo en presencia de sales biliares conjugadas se debe a la coprecipitación con sales biliares desconjugadas en un ambiente ácido. En 1993 Klaver y van der Meer, realizaron un estudio donde se demostró que en ausencia de células bacterianas, el colesterol se eliminó parcialmente del medio a valores de pH inferiores a 5.5, cuando se agregaron sales biliares desconjugadas, el colesterol precipitado se disolvió cuando las soluciones se ajustaron a pH 7 (Kumar, 2012). González (2013) propuso que la razón de este comportamiento fueron los valores de pKa de las sales biliares conjugadas como la taurina y glicina, y de las sales biliares desconjugadas. A un pH ácido, las sales biliares desconjugadas se protonan y precipitan, mientras que las sales biliares conjugadas con taurina permanecen ionizados en solución, y el caso para las sales biliares conjugadas de glicina se precipitan parcialmente sin hidrólisis. La regulación de la actividad de la BSH por el pH todavía no está clara, aunque algunas actividades de BSH, muestran ser mayor en los valores de pH más bajos (Gonzalez, 2013; Grajales, 2014). Sin embargo, esto no es aplicable para el efecto *in vivo* porque el pH intestinal es superior a 6.0, pero Tonello en el año 2012 describió, que la producción de ácido láctico (por parte de *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* y *Streptococcus*) produce la acidificación del medio, y por lo tanto, la reducción del pH luminal, mediante la producción de metabolitos (amonio, compuestos fenólicos, aminas, etc.) (Tonello, 2012; Tormo, 2006), lo que permitiría la precipitación del colesterol a valores de pH menores de 5.5, así se uniría a las células bacterianas y a la fibra dietética, disminuyendo su absorción en el lumen intestinal, lo que facilitaría su excreción en las heces (Marquez *et al.*, 2017).

d. La unión del colesterol con los probióticos y la posterior liberación del cuerpo huésped.

Se ha descrito que las membranas de las células en crecimiento de algunas cepas probióticas pueden unirse al colesterol, y tienen cierto grado de unión incluso en membranas celulares muertas. Diversos estudios *in vitro* demostraron que el colesterol no es degradado metabólicamente, si no que se incorpora a las membranas de las células probióticas; por lo que la bacteria es más resistente a la

lisis por sonicación, lo que sugiere una alteración de la pared celular debida a la incorporación del colesterol a ésta. Dado que los probióticos se eliminan regularmente en las heces, este efecto resulta en la eliminación del colesterol del tracto gastrointestinal (TGI) (Gozález *et al.*, 2020). Sin embargo, Marquez y colaboradores (2017), mencionan que en un estudio de microscopía electrónica de barrido (SEM) se observó que las bacterias no incorporan el colesterol a sus estructuras, si no que gracias a las propiedades físicas y estructurales de los aminoácidos que forman los peptidoglicanos, éste es unido a la membrana bacteriana. Los aminoácidos de los peptidoglicanos son capaces de unir el colesterol tras la fermentación y de esta forma inhibir la absorción intestinal (Marquez *et al.*, 2017).

e. Reducción en absorción de colesterol por competencia de los fitoesteroles producidos por el metabolismo de los probióticos.

Los fitoesteroles son esteroides de origen vegetal que tienen amplia distribución en la naturaleza, las mayores concentraciones se encuentran en semillas, tallos, hojas y frutos; en el intestino son producidos por la degradación probiótica de frutas y verduras. Los fitoesteroles compiten en la absorción de colesterol por un espacio limitado en las micelas mixtas, esto hace que los enterocitos dispongan de menos colesterol para su transporte a través de los transportadores Niemann-Pick C1-Like 1. Así mismo, un aumento del nivel intracelular de fitoesteroles en los enterocitos, desencadena un aumento de la regulación de los transportadores de cassette de unión a trifosfato de adenosina (ABCG5 y ABCG8), que transportan esteroides (incluido el colesterol) fuera de los enterocitos hacia la luz intestinal. El resultado final de estas acciones es la reducción del contenido hepático de colesterol, lo que se traduce en una regulación al alza de los receptores LDL hepáticos que eliminan de la sangre las lipoproteínas que contienen apo B, reduciendo así la concentración de colesterol en sangre, en particular el LDL-C (Shang *et al.*, 2019; Terry *et al.*, 2015).

f. Conversión del colesterol en coprostanol.

El colesterol se convierte principalmente en coprostanol, que es un estanol de 27 carbonos que se forma a partir de la biohidrogenación del colesterol en el intestino, es menos soluble que el colesterol y se asocia con la fase sólida en el sistema gastrointestinal, así se excreta directamente en las heces (Gozález, *et al.*, 2020). La reducción del colesterol a coprostanol se da en presencia de sales biliares como oxgall, ácido cólico y ácido taurocólico, que son producidas gracias al metabolismo de los probióticos (Shang, *et al.*, 2019). Curiosamente, la conversión de colesterol en coprostanol en las poblaciones humanas es variable, con una mayoría de conversores altos y una minoría de conversores bajos o ineficientes. A pesar de que la conversión intestinal del colesterol se descubrió hace más de un siglo, sólo se han aislado y caracterizado unas pocas cepas bacterianas convertidoras de colesterol en coprostanol. Algunas cepas de los géneros *Bifidobacterium*,

Clostridium, *Eubacterium* y *Lactobacillus* son capaces de metabolizar el colesterol de la dieta a coprostanol, que es menos absorbible y, por tanto, la microbiota que presente esas bacterias podría estar disminuyendo los niveles de colesterol en sangre (Larrosa *et al.*, 2021; Terry *et al.*, 2015). De acuerdo con Juste y Gérard, la última estrategia, que se propuso hace varias décadas, pero que hasta ahora no se ha puesto en práctica, consistiría en aumentar la bioconversión del colesterol en el lumen intestinal en su metabolito final bacteriano (coprostanol bacteriano no absorbible), lo que podría conseguirse mediante la suplementación con probióticos metabolizadores del colesterol o enzimas microbianas (Juste & Gérard, 2021).

g. Efecto en la enzima hidroximetilglutarato CoA (HMG-CoA).

Se ha observado en estudios, que el consumo de probióticos disminuye en el hígado la enzima HMG-CoA reductasa que es una enzima limitante y participa en la producción endógena de colesterol, limitando de esta forma, la síntesis endógena de colesterol (Kumar *et al.*, 2012; Manzano *et al.*, 2012). Uno de los mecanismos que se describe en las Guías de Práctica clínica dislipidemias (2015), se basa en aumentar la síntesis de subproductos de fermentación (por ejemplo, propionato) que potencialmente modulan la síntesis hepática de colesterol (Shang *et al.*, 2019; Levrat *et al.* 1994). El efecto del propionato derivado de la fermentación sobre la actividad de la enzima 3-Hidroxi-3-Metil Glutaril-Coenzima A sintetasa en el hígado, lo que conduce a la inhibición de la síntesis de colesterol (Muñoz, *et al.*, 2015), por otra parte, el butirato también puede inhibir la actividad de la HMG-CoA reductasa (Manzano *et al.*, 2012). La síntesis de colesterol en sangre disminuye debido a la inhibición de la HMG-CoA reductasa que convierte el HMG-CoA en mevalonato por ácidos orgánicos en los productos alimenticios fermentados. En conclusión, las cepas probióticas tienen cierta actividad hipocolesterolemica *in vivo* debido a cualquiera de los mecanismos mencionados, además, el grado de efecto hipocolesterolemico es específico de la cepa (Shang *et al.*, 2019).

h. La fermentación selectiva de ciertos alimentos por la microbiota intestinal.

Se refiere a la fermentación bacteriana de los polisacáridos de la dieta, que no pueden ser digeridos por el hospedero, con la consecuente producción de monosacáridos y AGCC como acetato, propionato y butirato, aunque también se pueden producir lactato, succinato y etanol (Icaza, 2013; Marquez *et al.*, 2017). Los AGCC son sustratos de los colonocitos y precursores del colesterol y los ácidos grasos, son sustratos de la gluconeogénesis en el hígado, todo lo cual optimiza el aprovechamiento de la energía de la dieta (Icaza, 2013), además, los AGCC pueden reducir los lípidos en sangre bloqueando la síntesis de colesterol hepático y/o redirigiendo el colesterol plasmático hacia el hígado (Kumar *et al.*, 2012). El acetato es el principal AGCC producido en el

colón y es usado para la lipogénesis una vez que entra en la circulación sistémica, además de que es el principal sustrato para la síntesis de colesterol y triglicéridos, así como para la gluconeogénesis. Por otro lado, el propionato inhibe la síntesis de colesterol en tejido hepático, siendo relevante la proporción propionato/acetato en el colon, ya que de eso depende la síntesis de colesterol, ya que mientras mayor sea la proporción de propionato, se reduce la síntesis de colesterol procedente del acetato (Marquez *et al.*, 2017).

Así mismo, Etxeberria y colaboradores (2016) describen también el uso del propionato como precursor gluconeogénico, lo cual inhibe la utilización del acetato para la posterior formación de lípidos y la síntesis de colesterol, reduciendo la lipogénesis hepática y las concentraciones de colesterol y triglicéridos en suero tras el consumo de hidratos de carbono fermentables. Un aumento de los niveles de estos ácidos grasos induce lipogénesis en el hígado e incrementa la síntesis de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), que son responsables del transporte de triglicéridos desde el hígado a otros tejidos. Además, los AGCC son un modulador potencial de la ingesta de alimentos y del proceso de detección de energía en el cerebro, lo que indirectamente podría desempeñar un papel importante en la reducción del colesterol y otros lípidos que alteran el metabolismo en el organismo (Kumar *et al.*, 2012).

i. La regulación microbiana de algunos genes del hospedero que promueven el depósito de lípidos en los adipocitos.

Mediante numerosos estudios se ha descubierto que los probióticos mejoran el metabolismo lipídico mediante la regulación al alza de los genes que codifican las enzimas lipolíticas y la regulación a la baja de los genes lipogénicos (Jang *et al.*, 2019; Kim *et al.*, 2017; Park *et al.*, 2018). Ocurre una disminución de la expresión intestinal del factor adiposo inducido por el ayuno (FIAF), también conocido como factor tipo IV parecido a la angiopoyetina, que es un inhibidor circulante de la lipoproteinlipasa, que favorece la captura de los ácidos grasos y la expansión del tejido adiposo; el FIAF también induce al coactivador 1 del receptor activado gamma de proliferación de peroxisomas, que regula la expresión de las enzimas encargadas de la oxidación de los ácidos grasos. De hecho, los ratones libres de gérmenes (LG) que carecen de los 2 alelos de FIAF tienen la misma cantidad de grasa corporal que los ratones convencionales, por lo que se piensa que FIAF puede ser un mediador de la regulación microbiana de las reservas periféricas de grasa (Icaza, 2013). Ariz y Garcia (2016), describieron la supresión de la expresión del FIAF como mecanismo, donde el FIAF al impedir el bloqueo de la LPL, propicia una mayor incorporación de los ácidos grasos a la célula y de triglicéridos al tejido adiposo. Por otro lado, Prados y colaboradores (2015), mencionan que la

inhibición de la hormona FIAF produce una mayor actividad de la LPL, y por medio de este mecanismo la hormona FIAF sería un mediador clave en la capacidad de los probióticos para promover el almacenamiento de grasa en los adipocitos del huésped. Por ejemplo, Sanz y colaboradores (2009) mencionan que las bacterias comensales, como *Bacteroides thetaiotaomicron*, pueden inducir la expresión de los transportadores de monosacáridos del hospedador en ratones monocolonizados por ésta; esto implicaría un aumento de la absorción de monosacáridos y ácidos grasos de cadena corta que estimularía la síntesis de *novo* de lípidos en el hígado. Además, la reducción de los niveles circulantes del FIAF, actúa limitando el almacenamiento de grasa en los adipocitos y promoviendo la lipólisis.

j. Activación de factores transcripcionales que regulan la lipogénesis.

En estudios experimentales en ratones obesos, se ha demostrado un incremento de las arqueas metanogénicas, lo que se asocia con una presión parcial de hidrógeno menor, que optimiza la velocidad de fermentación bacteriana. El incremento hepático de la captura de monosacáridos de la circulación portal activa factores transcripcionales clave como la proteína de unión al elemento de respuesta a carbohidratos (ChREBP), que regulan la lipogénesis (Icaza, 2013).

k. Producción de componentes y/o metabolitos reductores del colesterol.

Algunos exopolisacáridos producidos por bacterias lácticas pueden actuar como prebióticos, estimulando el aumento de la eliminación de las sales biliares en las heces, con la consecuente reducción de los niveles de colesterol sérico (Tang, *et al.*, 2021; Marquez, *et al.*, 2017). Además, la microbiota intestinal es capaz de promover un estado de inflamación sistémica de bajo grado, resistencia a la insulina e incremento de riesgo cardiovascular a través de mecanismos que incluyen la exposición a productos bacterianos, en particular, los lipopolisacáridos derivados de las bacterias gramnegativas, a esto se le ha llamado endotoxemia metabólica. Clemente y colaboradores (2015), demostraron una asociación entre los niveles de triglicéridos posprandiales y la elevación de endotoxinas bacterianas después del consumo de una dieta alta en grasa (HFD, por sus siglas en inglés) (Icaza, 2013). De igual manera, los exopolisacáridos inhiben la absorción intestinal de ácidos biliares y promueven la excreción de sales biliares, lo que conduce a un aumento de la síntesis de ácidos biliares de *novo* (Tang, *et al.*, 2021).

En 2021, Tang y colaboradores describieron que los ácidos biliares producidos por la degradación de los probióticos, además de facilitar la absorción de lípidos, modulan las vías de señalización relacionadas con los lípidos a través del receptor nuclear farnesoide X (FXR). Se ha observado que la activación de FXR estimula la expresión de PPAR- α y, a su vez, promueve la oxidación de ácidos

grasos (Jiao, *et al.*, 2015). También, el pequeño heterodímero asociado (SHP) que es un regulador negativo de estos receptores al inhibir la unión al ADN y la activación transcripcional es activado por el FXR para suprimir la transcripción de la proteína de unión al elemento de respuesta a los esteroides-1c (SREBP-1c) que juegan un papel esencial como reguladores de la lipogénesis, lo que conduce a una disminución de los niveles de ácidos grasos, triglicéridos y VLDL (Watanabe, *et al.*, 2004; Tang, *et al.*, 2021). Se ha observado que la activación de FXR también estimula la expresión de PPAR- α que a su vez, promueve la oxidación de ácidos grasos (Jiao, *et al.*, 2015). Así pues, el FXR posee capacidades para suprimir la lipogénesis de *novo* y promover la oxidación de ácidos grasos. Del mismo modo, se informó que disminuye el aumento del nivel de colesterol inducido por alto contenido de grasa mediante la regulación a la baja de la expresión de SREBP-2, así como el aumento del nivel hepático de la colesterol 7 α -hidroxilasa (CYP7A1) (Kim *et al.*, 2016).

7.2. Ensayos experimentales (*in vivo/in vitro*), en los cuales se estudiaron los mecanismos de acción de los probióticos relacionados con las dislipidemias.

a. La asimilación o unión del colesterol a las cepas probióticas.

En el año 1999, Gilliland y colaboradores, demostraron que algunas cepas de *Lactobacillus acidophilus* disminuyeron la absorción de colesterol por la unión al lumen intestinal o mediante la unión a la superficie de las células. Además observaron una relación significativa entre la asimilación del colesterol por los lactobacilos probióticos y su grado de desconjugación de la bilis (Marquez *et al.*, 2017). Por otro lado, Lye y colaboradores (2010), demostraron a través de micrografías electrónicas de barrido, que el colesterol estaba adherido a la superficie celular de las células de lactobacilos (*L. acidophilus* ATCC 314, *L. acidophilus* FTCC 0291, *Lactobacillus bulgaricus* FTCC 0411, *L. bulgaricus* FTDC 1311 and *Lactobacillus casei* ATCC 393), puesto que, la mayoría de las cepas fueron capaces de asimilar más colesterol en presencia de ácido oxgall, taurocólico y cólico en comparación con el control. Postularon que las sales biliares desconjugadas como el ácido cólico aumenta la permeabilidad, lo que lleva a una mayor absorción del colesterol y, posteriormente a una mayor asimilación del colesterol. Además informaron que sus resultados mostraron la adherencia del colesterol a la superficie de las células *L. bulgaricus* FTDC 1311 después de la fermentación y que el colesterol adherido puede eliminarse junto con las células. Hassanein y colaboradores (2013), observaron que con *Lactococcus lactis* KF147, la reducción máxima del colesterol fue de 66.8 % en el medio de cultivo Mann, Rogosa, Sharpe (MRS) suplementado con 100 mg/L de colesterol; mientras que en el experimento en ratas albinas, la reducción de los niveles de colesterol total para los grupos de yogurt fermentado con *L. lactis* KF147 (HDY), leche con células muertas de *L. lactis*

KF147 (HDMD) y yogurt fermentado con *L. lactis* KF147 (HDYG) fue de 11.55 %, 7.82 % y 10.58 % (respectivamente), en comparación con los grupos control. Además, la reducción del colesterol LDL fue de 56.8, 40.0 y 63.18 %, y el aumento en los valores de colesterol HDL fue de 22.95, 30.81 y 11.83 %; la reducción en los valores de triglicéridos fue de 8.7, 5.81 y 8.02 %, respectivamente, en comparación con el grupo control. Además, en este estudio la microscopía electrónica de transmisión y el análisis de infrarrojo (IR) detectaron la actividad de unión al colesterol entre las células de *L. lactis* KF147 y el colesterol. En el año 2021, Sui y sus colaboradores estudiaron la actividad de degradación del colesterol, la hidrólisis de sales biliares, la capacidad antioxidante y la tolerancia a los ácidos en un ensayo *in vitro* de cinco cepas de bacterias lácticas aisladas de vinagre de mandarina fermentado de forma natural. Los resultados indicaron que todas las cepas tuvieron propiedades de eliminación del colesterol y antioxidantes, actividades antimicrobianas y de hidrolasa de sales biliares, capacidades de coagregación y autoagregación, así como capacidad de adherirse a las células humanas. De las cepas aisladas la cepa *L. plantarum* NF2 mostró la mejor capacidad de adhesión a las células. Asimismo, la cepa *L. plantarum* NF4 mostró una óptima auto agregación y coagregación, notables tasas de supervivencia en fluidos del tracto gastrointestinal simulado, la mejor tasa de supervivencia y la mayor tasa de reducción del colesterol (55.8 %). Estos resultados sugieren que *L. plantarum* NF4 podría utilizarse como un probiótico hipolipidémico potencial.

b. Desconjugación de las sales biliares.

Dussurget y colaboradores, en el año 2002, compararon las capacidades de tres cepas de *Lactobacillus* que demostraron varios grados de actividad de sales biliares hidrolasa (BSH) *in vitro* para colonizar ratones sin *Lactobacillus* y demostraron de forma convincente que la BSH contribuye a la persistencia de *L. monocytogenes* en el tracto gastrointestinal. Para apoyar este mecanismo, el estudio realizado por Xiao y su grupo de trabajo en el año 2003, encontró una mayor concentración de ácido biliar total fecal en el grupo suplementado con leche fermentada con *Bifidobacterium* con respecto al grupo control. En dicho estudio se demostró que la suplementación con leche SL (*S. thermophilus* y *L. delbrueckii* subsp. *bulgaricus*) y con leche *Bifidobacterium* en ratas durante 3 semanas, dió lugar a una tendencia hacia el aumento de la excreción de ácidos biliares en las heces (Xiao, 2003). Begley y colaboradores (2005) realizaron dos estudios en donde secuenciaron el genoma completo de *L. acidophilus* NCFM, revelando que esta cepa posee dos genes BHS (BHSA y BHSB), concluyendo que la BHS está presente en todas las cepas de bifidobacterias y lactobacilos, y pueden ser adquiridos por otras cepas probióticas (Kumar, 2012). Por su parte, Liong y colaboradores (2007) han evaluado el efecto hipocolesterolemizante de un simbiótico y los posibles mecanismos implicados utilizando cerdos hipercolesterolémicos; en su estudio paralelo de 8

semanas, los autores descubrieron que la administración de un simbiótico que contenía *L. acidophilus* ATCC 4962, fructooligosacáridos, inulina y manitol disminuye el colesterol total, el colesterol LDL y los triacilglicérols en plasma en comparación con el control. Concluyeron que la disminución de la absorción de colesterol se acompañaba de una mayor excreción de colesterol en heces y la producción de AGCC (Kumar, 2012).

En el mismo estudio realizado por Gilliland en 1999, se describió que tanto las bifidobacterias como *L. Acidophilus* tienen el potencial de actuar directamente en la asimilación del colesterol por la desconjugación de los ácidos biliares mediante la BHS, así mismo Lambert, Bongers & Kleerebezem en el 2008, observaron que las bifidobacterias producen sales biliares hidrolasas que desconjugan los ácidos biliares. Song y su grupo de investigación (2015), realizaron un trabajo en ratones con obesidad inducida por la dieta, dónde se administró una dosis diaria durante 10 semanas de *L. acidophilus* NS1 (1.0×10^8 UFC/mL), la cual redujo los niveles plasmáticos de colesterol-LDL y triglicéridos. Semova y colaboradores (2012) demostraron que las bacterias del filo *Firmicutes* y sus productos metabólicos asociados aumentan el número de gotas de lípidos. En ese mismo año Cano y colaboradores, realizaron un estudio dónde demostraron que la suplementación de la bacteria *Bacteroides uniformis* CECT 7771 reduce la absorción de la grasa en la dieta en los enterocitos, lo que respalda la evidencia de los mecanismos probióticos en la absorción de lípidos en el huésped (Portune, *et al.*, 2017). En el estudio antes mencionado de Hassanein y colaboradores (2013), la reducción de las concentraciones séricas totales de ácidos biliares fueron 28.1, 27.2 y 25.0 % para los grupos HDY, HDMD y HDYG, en comparación con los grupos control, que fueron 4.3 y 3.5 $\mu\text{mol/L}$, respectivamente. En contraste, el aumento de las concentraciones de ácidos biliares totales fecales fue de 2.8, 2.1 y 3.5 mg/g de heces, respectivamente, en comparación con los controles que fueron de 1.4 y 1.2 mg/g de heces.

Posteriormente en 2014, Pal y colaboradores realizaron un estudio con ratas albinas, en el cual un grupo fue alimentado con una dieta enriquecida en colesterol complementada con leche desnatada fermentada con *L. Reuteri* LR6 (10^8 UFC/ mL) y se encontró que en comparación con el grupo control, los valores de colesterol total, triglicéridos y LDL se redujeron significativamente, pero en el caso de las HDL esta diferencia no fue significativa, además de tener tolerancia a las sales biliares y actividad de la BSH (Pal *et al.*, 2014).

Zhang en el año de 2017, probó la eliminación de colesterol en caldo agar infusión cerebro-corazón suplementado con un 0.3 % de sal biliar, de 10 cepas aisladas de *Enterococcus*. El porcentaje de

eliminación de colesterol aumentó enormemente, hasta un 60.85 a 86.09 %, con la adición de sales biliares. Cuatro cepas de *Enterococcus* fueron significativamente mejores que otras cepas en la eliminación de colesterol: *E. faecium* WEFA23, *E. hirae* WEHI01, WEHI02 y *E. casseliflavus* WECA0. *E. hirae* WEHI02 asimiló más colesterol que otras cepas con una dosis de 1.89 mg/10¹⁰ UFC. Todas las cepas presentaron una mayor capacidad de eliminación cuando se añadió sal biliar, excepto *E. hirae* WEHI02 y *E. durans* WEDU02. *Enterococcus faecium* WEFA23 (2.84 mg/10¹⁰ UFC) mostró la mejor capacidad de eliminación de colesterol (Zhang *et al.*, 2017).

c. La coprecipitación del colesterol con sales biliares libres.

En otro estudio realizado por Zhang y colaboradores (2008), propusieron que la pérdida aparente de colesterol por *L. acidophilus* y *B. bifidum* en el medio de cultivo en presencia de sales biliares conjugadas, no se debía a la absorción bacteriana de colesterol, si no a la coprecipitación con sales biliares desconjugadas en un ambiente ácido. Esta precipitación también fue observada por Tahri y su grupo de investigación en 1997, en medios de cultivo de *Bifidobacterium*. Por otro lado, Lambert y colaboradores (2008), mostraron además de la capacidad de unión a la superficie celular de las cepas de lactobacilos y bifidobacterias, la capacidad de desconjugar los ácidos biliares mediante la BSH, por lo tanto, los ácidos biliares desconjugados, como ya se ha mencionado, son mal absorbidos por las células intestinales y propensos a la excreción, lo que resulta en un aumento de la síntesis de ácidos biliares de *novo* a partir del colesterol, lo que repercute en el pH del lumen intestinal (Michael, *et al.*, 2017). En un estudio reciente realizado por Qiu y sus colaboradores (2020), se mostró que la promoción de la proliferación de *B. bifidum* en ratas aumentó la producción de ácido láctico y acético, reduciendo el pH de los caldos de cultivo. Estos resultados indican que el pH inicial de los medios con diferentes fuentes de bilis, tuvo una influencia mínima en el crecimiento posterior y la tolerancia a la bilis de los cultivos, así como en las acciones inhibitorias de las sales biliares relacionadas con el pH. Además que se mostró una reducción del pH en el medio, lo que condujo a una mejor eliminación del colesterol.

d. La unión del colesterol a las membranas probióticas y posterior liberación del cuerpo huésped.

Usman informó en el año 1999, que las cepas de *Lactobacillus gasseri* podían eliminar el colesterol de los medios de cultivo mediante su unión a las superficies celulares. Sin embargo, Choi y Chang (2015) informaron que el colesterol se adhería a la superficie celular de *L. plantarum* EM. Además, los ensayos *in vitro* que realizaron Nami y sus colaboradores (2019), revelaron que las células en crecimiento, en reposo y muertas de *L. plantarum* YS5 tenían capacidad para reducir el colesterol (Tang, *et al.*, 2021). Lin y Chen (2000) investigaron la capacidad de reducción del colesterol de *L.*

acidophilus y descubrieron que su capacidad hipocolesterolémica se debe a la asimilación del colesterol por las células de *L. acidophilus* y su adhesión a la superficie de las células. En el estudio de Liong y Shah (2005), investigaron los posibles mecanismos de eliminación del colesterol de 11 cepas de lactobacilos, la unión del colesterol a las células de estos microorganismos, se determinó utilizando células en crecimiento, muertas por calor y en reposo en tampón de fosfatos. Los resultados *in vitro* mostraron que el colesterol eliminado por las células muertas y en reposo varió de 0.79 a 3.82 mg/g de peso seco en comparación con las células en crecimiento, que variaron de 4.53 a 16.03 mg/g de peso seco. Por lo que, propusieron que las cepas de lactobacilos podrían eliminar el colesterol a través de la unión de los probióticos a la superficie celular.

Por otro lado, en 2014, Miremadi y colaboradores, investigaron los mecanismos de reducción del colesterol de 14 cepas de lactobacilos y bifidobacterias en caldo MRS suplementado con colesterol. Entre las cepas probióticas seleccionadas, BL5022, LA2404, LA2410 y BB5286 demostraron la mayor capacidad de eliminación de colesterol. Al observar cambios significativos en la composición de ácidos grasos de las membranas celulares de todos los probióticos incubados en presencia de colesterol, propusieron que la eliminación de colesterol se dió por adsorción o absorción. Mientras que en otro estudio, midieron la capacidad de reducción de los aislados de *Enterococcus*, dónde todas las cepas fueron capaces de asimilar el colesterol en un rango de 21.38 a 67.88 % (Zhang, *et al.*, en 2017). En general, el porcentaje de asimilación de colesterol fue significativamente mayor para *E. hirae* WEHI01 (61.06 ± 1.29 %), WEHI02 (67.88 ± 2.50 %) y *E. faecium* WEFA24 (61.22 ± 1.28 %) que el de otras cepas de *Enterococcus*. En el año 2023, Qayyum y colaboradores, caracterizaron mediante ensayos *in vitro* BAL productoras de AGCC, para investigar su potencial de asimilación de colesterol del arroz fermentado chino y su posible uso probiótico. De las 9 cepas aisladas, *Lentilactobacillus hilgardii* LMG 07934 tuvo el mayor efecto inhibidor de la acumulación de lípidos como un posible microorganismo con capacidad de asimilación del colesterol (es decir, 91.4 %), junto con la capacidad de producir abundantes concentraciones de AGCC, es decir, ácido butírico, ácido propiónico y ácido acético, seguido de *Lactocaseibacillus paracasei* ATCC 334 que tiene 85.3 % de capacidad de asimilación de colesterol.

e. Reducción en la absorción de colesterol por competencia de los esteroides producidos por el metabolismo probiótico.

En el estudio en cerdos realizado por Dussurget y colaboradores (2002), se observó que en el grupo suplementado con un simbiótico que contenía *L. acidophilus* ATCC 4962, fructooligosaccharides, inulina, and manitol tenía una menor concentración de ésteres de colesterol en las partículas LDL,

acompañada de una mayor concentración de triacilglicerol. Las partículas de LDL enriquecidas con triacilglicerol son más susceptibles a la hidrólisis y a su eliminación de la sangre, mientras que la pérdida de ésteres de colesterol forma partículas de LDL más pequeñas y densas, lo que conlleva una mayor eliminación de la sangre en comparación con las partículas de LDL más grandes (Kumar, *et al.*, 2012). Los autores también descubrieron que la administración del simbiótico conducía a una mayor concentración de ésteres de colesterol en las partículas de HDL. Por lo tanto, se sugirió que el simbiótico indujo un efecto hipocolesterolemiante a través de la alteración de las vías de los ésteres de colesterol y los transportadores de lipoproteínas.

f. Conversión del colesterol en coprostanol.

Dos estudios conducidos por Chiang y Liong, y sus respectivos colaboradores (2008 y 2007), evidencian que las cepas bacterianas como *Sterolibacterium denitrificans* y *Lactobacillus acidophilus* ATCC 4962 podían producir colesterol deshidrogenasa, la cual es responsable de catalizar la transformación del colesterol en 4-colesten-3-ona, un cofactor intermedio en la conversión de colesterol a 5B-coprostanol. En el segundo ensayo realizado por Liong y su grupo de trabajo, evaluaron el mecanismo de conversión de colesterol a 5 β -coprostanol mediante cepas de lactobacilos que incluyen *L. acidophilus* ATCC 314, *L. bulgaricus* FTCC 0411 y *L. casei* ATCC 393 utilizando ensayos fluorométricos, y se concluyó que estas cepas pueden tener potencial propiedades hipocolesterolemicas (Gonzalez, *et al.*, 2020). Lye y sus colaboradores (2010), investigaron la propiedad de eliminación de colesterol de 5 cepas probióticas (*Lactobacillus acidophilus* ATCC 314, *L. acidophilus* FTCC 0291, *Lactobacillus bulgaricus* FTCC 0411, *L. bulgaricus* FTDC 1311 y *L. casei* ATCC 393) cultivadas en medios que contienen colesterol. Todas las cepas seleccionadas mostraron cambios en las composiciones de ácidos grasos celulares, especialmente ácidos grasos totales y ácidos grasos saturados e insaturados en presencia de colesterol en comparación con los cultivados en ausencia de colesterol, además mostraron que los lactobacilos fueron capaces de reducir el colesterol a través de la conversión de colesterol a coprostanol, ayudado por la capacidad de las cepas para producir colesterol reductasa. Sus resultados proporcionaron evidencia experimental para fortalecer la hipótesis de que los probióticos podrían eliminar el colesterol a través de la incorporación de colesterol en la membrana celular y la conversión del colesterol a coprostanol. Finalmente, en el estudio de Jitpakdee y colaboradores (2021), se propuso que la cepa *Pediococcus pentosaceus* ENM104 utilizó el colesterol como carbono produciendo colesterol oxidasa para degradar el colesterol, sin embargo, la actividad de la colesterol oxidasa indica la degradación del colesterol por la conversión de grupos hidroxilo a grupos carbonilo en 4-colesten-3-ona, que es un intermediario en la conversión a coprostanol, y así reducir el

contenido de colesterol en la leche fermentada. La cepa ENM104 produjo la mayor reducción de colesterol con 7.53 ± 1.78 % en el medio, sin embargo, estas propiedades no han sido comprobadas en ensayos *in vivo*.

g. Efecto en la enzima HMG-CoA reductasa.

Park y su grupo de trabajo (2018), también demostraron que el consumo de probióticos (BFE 5264) aumenta la expresión hepática de ARNm de la HMG-CoA reductasa y del receptor de LDL, por lo que el colesterol total en el hígado se redujo significativamente. En general, demostraron una forma dinámica de explicar varios efectos beneficiosos específicos de la cepa, entre dos cepas de LAB de la misma especie, *L. rhamnosus* (LGG y BFE5264), en particular con respecto a la diferencia en su capacidad para reducir el colesterol.

h. Fermentación selectiva (AGCC; butirato y propionato).

Cipinyte y colaboradores en el año 2009, encontraron que *Enterobacter aerogenes*, una bacteria intestinal humana común, tiene una lipasa con muy alta actividad *in vitro* y es capaz de degradar diferentes tipos de ácidos grasos, que van desde saturados (palmíticos y esteáricos) e insaturados (oleico y linoleico) (Portune, *et al.*, 2017). La secuenciación en profundidad de varios estudios (Moore *et al.*, 2011) ha llevado a la identificación de enzimas activas capaces de descomponer carbohidratos de la fibra dietética que de otro modo sería indigerible, y se han identificado más de 80 familias de glucósidos-hidrolasas en el microbioma intestinal humano (Holmes, 2012). Esto se ha comprobado en cepas probióticas como ATCC *L. acidophilus* 4356 y *L. acidophilus* 4357, demostrado en el estudio de Liong y Shah (2005), ya que estas cepas mostraron que las fracciones celulares en presencia de colesterol tienen un porcentaje relativamente mayor de ácidos hexadecanoico y octadecanoico en comparación con las células cultivadas en medio sin colesterol, también un menor nivel total de ácidos grasos saturados por gramo de peso seco de las células cuando crecieron en el medio con colesterol en comparación con el medio sin colesterol. Las cepas *L. casei* ATCC 4962, *L. casei* 15820, *L. casei* ASCC 1520, *L. casei* ASCC 1521, *L. casei* ASCC 290, *L. casei* ASCC 292 y *L. casei* CSCC 2607, mostraron un mayor nivel celular de ácidos grasos insaturados totales cuando las células se cultivaron en el medio con colesterol en comparación con las que no tenían colesterol.

i. Activación de factores transcripcionales que regulan la lipogénesis (ChREBP).

Sanz y sus colaboradores (2009), describen que la colonización del intestino de animales libres de gérmenes también provoca un aumento en la expresión en el hígado de dos enzimas clave implicadas en la ruta de biosíntesis de *ново* de ácidos grasos, la acetil-CoA carboxilasa y la sintasa

de ácidos grasos, así como de los factores de transcripción ChREBP y SREBP-1, que están involucrados en la respuesta lipogénica de los hepatocitos a la insulina y la glucosa.

j. Producción de componentes y/o metabolitos reductores de colesterol.

Como se mencionó anteriormente, los probióticos ayudan en el metabolismo del huésped, sin embargo los últimos años se ha estudiado cómo influyen los metabolitos de estos en el metabolismo del huésped. Hasta ahora, se ha demostrado que varios probióticos, incluidos *Faecalibacterium prausnitzii*, *Bifidobacterium spp.*, *Eubacterium rectale* y *Akkermansia muciniphila*, convierten polisacáridos y oligosacáridos no digeribles en AGCC (Postler & Ghosh, 2017). Estudios recientes como el de Plovier *et al.* (2017), mostraron que *Akkermansia muciniphila* aumenta los ácidos grasos de cadena corta y mejora la homeostasis de la glucosa-insulina y el metabolismo de los lípidos al unirse a los receptores específicos acoplados a la proteína G 41/43, mejorando el péptido similar al glucagón-1 y la producción de péptido YY por las células enteroendocrinas o la acción antiinflamatoria sobre la producción de células inmunes (Tang, *et al.*, 2021). Un grupo de trabajo, mostró en un ensayo clínico controlado (ECC) reciente, que los *Lactobacillus paracasei* CNCM I-1572 producen una reducción en el género *Ruminococcus*, un aumento los AGCC acetato y butirato, y una reducción en la interleucina-15 proinflamatoria, sugiriendo que este probiótico produce una modulación en la función más que en la función de la microbiota y reduce la activación inmune en el síndrome de intestino irritable (SII) (Cremon *et al.*, 2018).

Así mismo, se ha demostrado que los exopolisacáridos (EPS) probióticos también ejercen un efecto benéfico al huésped. Por ejemplo, el EPS producido por *Lb. kefiranofaciens*, de acuerdo con Maeda y colaboradores (2004), informa que reduce los niveles de colesterol sérico y suprime el aumento de la presión arterial en ratas que consumen cantidades excesivas de colesterol (Korczyk, Kerényi & Varga 2018). Posteriormente en 2017, Sasikumar y colaboradores, demostraron que el kefirán producido por *Lb. kefiranofaciens* previene el desarrollo de aterosclerosis en conejos hipercolesterolémicos, a través de acciones antiinflamatorias y antioxidantes, sin embargo, no causó una diferencia significativa en los niveles de colesterol o triglicéridos de fracciones séricas y lipoproteicas entre los dos grupos probados, es decir, en conejos machos alimentados con una dieta de colesterol al 0.5 % con o sin kefirán durante 8 semanas. Tok y Aslim (2010) mencionaron que de cinco cepas de *Lb. delbrueckii bulgaricus*, tres eran capaces de producir grandes cantidades de EPS, y éstas eliminaban más colesterol del medio de crecimiento que las cepas poco productoras de EPS. Por el contrario, Lindström y colaboradores (2012), afirmaron que el EPS producido por *Pc. parvulus* no tenía ningún

efecto sobre los niveles plasmáticos de colesterol y triglicéridos de los ratones sometidos a las dietas experimentales en comparación con el grupo de control.

En el año 2014, Londres y su grupo de trabajo, demostraron el potencial de los lactobacilos en la producción de EPS en terapias hipercolesterolemicas. En su estudio encontraron que los lactobacilos productores de EPS tenían un efecto positivo sobre el metabolismo lipídico logrado mediante la disminución de los triglicéridos séricos, el suero total y el colesterol en hígado en ratones alimentados con una dieta alta en grasas y colesterol. Ese mismo año, Stenman y colaboradores, publicaron un estudio realizado en ratones con obesidad inducida por la dieta, su objetivo fue investigar el beneficio potencial del probiótico *Bifidobacterium animalis ssp. lactis 420* mediante dos modelos animales, reportaron una reducción del aumento de peso y una mejor tolerancia a la glucosa. Además, B420 redujo la adherencia bacteriana a la mucosa intestinal, los niveles plasmáticos de LPS y la inflamación hepática, que en conjunto apuntan a un mecanismo relacionado con la disminución de la translocación bacteriana por el tratamiento con B420. Sin embargo en este estudio los niveles plasmáticos de LPS se duplicaron en el grupo con dieta cetogénica en comparación con el control. Los autores propusieron que las moléculas tan grandes como el LPS se translocan solo transcelularmente en pacientes sanos, mientras que en los pacientes con enfermedad de Crohn el LPS también se encuentra en el espacio paracelular. Así mismo, explicaron el efecto del aumento de los niveles de adiponectina y la consiguiente fosforilación de la proteína quinasa activada por AMP (AMPK) en el músculo esquelético. Tras la activación de AMPK, induce la oxidación de ácidos grasos, lo que podría haber llevado a un mayor gasto de energía que contribuye a la pérdida de peso (Stenman, *et al.*, 2014).

Dos años después, el estudio de Ghoneim y colaboradores (2016), sugirió que la EPS de *Bacillus subtilis* sp. mejora la dislipidemia, la hiperglucemia y el riesgo de ECV en ratas diabéticas. En dicho estudio se demostró que el polímero aislado reduce el colesterol sérico total, LDL, VLDL y triglicéridos, mientras que se eleva el HDL. Además, el polisacárido también disminuyó los índices de riesgo aterogénico y coronario, según lo confirmado por la histopatología (Korcz, Kerényi & Varga 2018). Dos estudios reportaron que el EPS de *Lb. plantarum BR2153* y *Enterococcus faecium K1154* (respectivamente), redujeron las concentraciones de colesterol en aproximadamente un 50 % en ensayos *in vitro* en comparación con los medios de control (Sasikumar & Bhat 2017; Bajaj, 2018).

El estudio realizado por Saying y colaboradores en el año 2006, demostró claramente la colonización por una bacteria modificada que aumenta la actividad de la hidrolasa de sal biliar y propusieron que

ésta influye en los procesos metabólicos del huésped al disminuir la abundancia de ácido tauro-beta-muricólico, un potente antagonista del FXR, lo que resulta en una regulación mediada por el factor de crecimiento de fibroblastos en la síntesis hepática de colesterol y mejores perturbaciones metabólicas. Posteriormente, en 2013, estudiaron la rederivación de ratones deficientes de FXR, demostrando que la microbiota intestinal regula la expresión del factor de crecimiento de fibroblastos 15 en el íleon y la CYP7A1 en el hígado mediante mecanismos dependientes de FXR. El análisis de los ácidos biliares en todo el sistema enterohepático de los ratones libres de patógenos (GF) y CONV-R reveló que los niveles de ácidos biliares en presencia de una microbiota intestinal se redujeron en la vesícula biliar y el intestino delgado, pero aumentaron en el ciego, el colon, las heces y el suero (Saying, *et al.*, 2013). Parséus y su grupo de trabajo (2015), obtuvieron resultados similares empleando ratones GF, ratones silvestre y ratones y *Fxr* *-/-*, alimentados con una dieta alta en grasas durante 10 semanas; demostraron que la microbiota intestinal contribuye al fenotipo de obesidad inducida por una dieta rica en grasas mediante la regulación del FXR, el receptor de ácidos biliares responsable de la regulación de la síntesis y acumulación de ácidos biliares y el triglicérido hepático. El fenotipo obeso en ratones de tipo salvaje colonizados se asoció con un aumento de la masa de células beta, un aumento de la inflamación adiposa, un aumento de la esteatosis y la expresión de genes implicados en la captación de lípidos. Al transferir la microbiota cecal de ratones *FXR* *-/-* y de tipo salvaje alimentados con HFD a ratones GF, demostraron que el fenotipo de obesidad era transferible. Los probióticos pueden modificar el perfil de ácidos biliares en el intestino.

Los estudios preclínicos han investigado los efectos de la administración de cepas probióticas sobre el perfil lipídico. En un estudio realizado en ratones dislipidémicos, *L. rhamnosus* GG administración diaria (1×10^8 UFC/ratón, durante 13 semanas), restauraron eficazmente la composición de la microbiota intestinal, mejoraron hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia y acumulación de grasa hepática; además, asociaron la mejora de la esteatosis hepática a la reducción de los niveles de ARNm de los genes lipogénicos (especialmente PPAR, FAS y SREBP1c) y de los niveles de ARNm de las citoquinas proinflamatorias, como IL-6 e IL-12 (Kim *et al.*, 2016). Asimismo, los estudios de dos grupos de investigación, demostraron que la suplementación diaria de *L. reuteri* GMNL-263 a una dosis de 5×10^8 UFC/kg o 2.5×10^9 UFC/kg durante 8 semanas, reducen los niveles séricos de colesterol (15 %), LDL-colesterol (51 %) y triglicéridos (34 %) en un modelo de hámster hiperlipidémico (Ting, *et al.*, 2015; Huang *et al.*, 2015). También, Chen y colaboradores (2014), reportaron que la administración de *L. rhamnosus* *hsryfm* 1301 y de leche fermentada por esta cepa (10^9 UFC/mL, durante 28 días) redujo el colesterol y niveles séricos de triglicéridos en un modelo de rata hiperlipidémica. Después, Kim y colaboradores en el año 2017, mostraron que el tratamiento con

L. kefir DH5 durante 6 semanas con una dieta alta en grasas en ratones, puede reducir la acumulación de tejido adiposo epididimario mediante la regulación al alza de la expresión del receptor- α activado por el proliferador de peroxisomas (PPAR- α), la proteína de unión a ácidos grasos 4 (FABP4) y la carnitina palmitoiltransferasa-1 (CPT1). El PPAR- α es un receptor hormonal nuclear que puede regular al alza la expresión de enzimas responsables de la oxidación mitocondrial de ácidos grasos (Wu *et al.*, 2019), controla la producción de FABP4, una proteína intracelular que posee capacidad para inhibir la lipogénesis y aumentar la lipólisis en el tejido adiposo. Por lo que los resultados sugieren que algunos probióticos reducen la acumulación de grasa estimulando la oxidación de ácidos grasos y por consecuencia, reducen también los niveles lipídicos (Tang *et al.*, 2021).

7.3. Estudios en los cuales no se dilucidaron los mecanismos de acción de los probióticos relacionados con las dislipidemias.

En el estudio de Xiao y colaboradores (2003), compararon los efectos de los productos lácteos fermentados por *Bifidobacterium longum* cepa BL1 y los fermentados con un cultivo mixto de iniciadores de yogur ordinarios compuestos de *Streptococcus thermophilus* y *Lactobacillus delbrueckii subsp. bulgaricus* (SL), sobre los lípidos sanguíneos en ratas comparadas con un grupo alimentado durante una semana con una dieta experimental enriquecida con colesterol. Después de 3 semanas de ser alimentadas con la dieta asignada (grupo de estudio y grupos control), las concentraciones séricas medias de colesterol total y triglicéridos del grupo alimentado con leche de bifidobacterias, fueron inferiores a las del grupo control y del grupo alimentado con leche SL. El colesterol LDL sérico se redujo por la dieta que contenía leche bifidobacterias en comparación con el control, mientras que las concentraciones de colesterol HDL y fosfolípidos no se vieron afectadas por esta. La suplementación de las dietas con leche SL produjo solo disminuciones leves y no significativas en los lípidos séricos. Mientras que, Kyung y colaboradores (2009), realizaron una investigación de cultivo *in vitro* de *Bifidobacterium* spp. aislada de individuos coreanos sanos y observaron su capacidad para reducir los niveles de colesterol en caldo MRS que contiene sebacato de polioxietanylcolesterol. Entre las cepas probadas, *B.longum* SPM1207 tuvo las actividades reductoras de colesterol más altas en el caldo MRS que contenía colesterol. En promedio, *Bifidobacterium* mostró actividades reductoras de colesterol más altas que *Lactobacillus acidophilus* CBT, *L. plantarum* KCTC1048, *L. plantarum* CBT, *Enterococcus faecium* SPM1206. Las cepas presentaron diferentes efectos reductores del colesterol a pesar de ser de la misma especie. El efecto de *B. longum* SPM 1207 fue 2 veces mayor que el de *B. longum* KCTC3128. En el mismo

estudio se realizaron experimentos *in vivo* con animales para investigar los efectos sobre la reducción del colesterol, la inhibición de las actividades enzimáticas dañinas y el control del contenido de agua fecal. Después, se administraron 0.2×10^9 UFC/ml de los cultivos de la cepa seleccionada (*B. Longum SMP 1207*) por vía oral diariamente durante 2 semanas a ratas con una dieta alta en colesterol. La suplementación con *B. longum SPM1207* redujo el colesterol total de 111.3 a 84.4 mg/dL y los niveles de colesterol LDL de 33.3 a 23.5 mg/dL. Adicionalmente, se observó que *B. Longum PM1207* aumentó de manera no significativa los niveles de colesterol HDL. Más tarde, Shin y colaboradores (2010), estudiaron el efecto hipocolesterolémico de *Bifidobacterium longum* (aislado de coreanos adultos sanos), tras la lisis de las células mediante sonicación en ratas alimentadas con una dieta alta en colesterol. No hubo diferencia significativa en los niveles de colesterol HDL entre las ratas control y las ratas alimentadas con *B. longum SPM1207* (HCKB) muertas. Sin embargo, las ratas alimentadas con HCKB tuvieron significativamente niveles menores de colesterol total (177.71 mg/dL), acompañados de una disminución significativa de los niveles de colesterol LDL (60.50 mg/dL) que las ratas control (colesterol total: 237.17 mg/dL, colesterol LDL: 71.50 mg/dL). Ese mismo año, Mansoub, en un trabajo realizado en aves demostró que el nivel de colesterol y triglicéridos sérico disminuyeron significativamente en grupos suplementados con probióticos *Lactobacillus acidophilus* y *Lactobacillus casei* solo en combinación con agua, en comparación con el grupo control alimentado con dieta basal.

Después, Amer y Khan (2012), mostraron que la suplementación de *Lactobacillus acidophilus*, *Bacillus Subtilis*, *Saccharomyces cerevisiae* y *Aspergillus oryzae* produce una significativa disminución del colesterol sérico en gallinas tratadas durante 6 semanas con estos microorganismos probióticos (González, *et al.*, 2020). Anteriormente, Kurtoglu y su grupo de investigación (2004) observaron que la suplementación con *Bacillus licheniformis* y *Bacillus subtilis* en gallinas ponedoras disminuyó el colesterol de la yema de huevo. Por otro lado, Zhao y colaboradores estudiaron en el año 2012, los efectos de la administración oral de una cepa *Pediococcus pentosaceus LP28* (LP28), una bacteria ácido láctica de origen vegetal, sobre el síndrome metabólico utilizando ratones con obesidad inducida por una dieta alta en grasas, comparada con un grupo suplementado con *Lactobacillus Plantarum SN13T*. La cepa de LP28 redujo el aumento de peso corporal y el contenido de lípidos en el hígado (triglicéridos y colesterol) en un 40 %, 54 % y 70 % (respectivamente) menos que los grupos control sin probiótico. El nivel de colesterol plasmático en los ratones obesos (1257 ± 44 mg/L) fue significativamente mayor que en el grupo alimentado con una dieta regular (804 ± 51 mg/L), mientras que los niveles de triglicéridos plasmáticos no se alteraron en los ratones obesos (1873 ± 64 mg/L en los ratones obesos y 1880 ± 61 mg/L en con dieta regular). La cantidad de tejido

adiposo abdominal, colesterol hepático y triglicéridos hepáticos fue de 2.86 ± 0.60 g, 6.6 ± 2.2 mg/hígado y 27.9 ± 2.9 mg/hígado en los ratones alimentados con HFD o de 0.57 ± 0.01 g, 5.1 ± 0.8 mg/hígado y 23.3 ± 5.1 mg/hígado en los ratones alimentados con dieta regular respectivamente, tras el periodo de inducción de la obesidad durante 6 semanas (Shin et. al., 2010).

Tsai y colaboradores (2012) buscaban determinar los efectos de la leche de soja GM (genéticamente modificada) fermentada con probióticos sobre la hipercolesterolemia y los riesgos ateroscleróticos en hámsters. Las dietas experimentales normales y con alto contenido en colesterol se complementaron con leche de soja GM con o sin fermentación probiótica durante 8 semanas, encontraron que en todos los grupos tratados los niveles de colesterol total hepático disminuyeron significativamente en comparación con los grupos control. Sin embargo, no hubo diferencias significativas entre la leche de soja, con o sin fermentación. Se analizaron los efectos de la suplementación con cepas combinadas *L. plantarum* 9-41-A y *L. Fermentum* M1-16, la administración de dos cepas de lactobacilos de origen fecal a ratas alimentadas con una HFD durante seis semanas mostró efectos hipocolesterolemiantes, que se asociaron a una mejora del equilibrio microbiano intestinal (Xie, et al., 2011). Este hallazgo fue similar al estudio realizado por Wang y su grupo de trabajo (2013), quienes investigaron el efecto del tratamiento con dos cepas de *L. plantarum* (CA16 y SC4, 10 mL/kg de una solución 2.0×10^9 UFC/mL), durante 28 días, y observaron que provocó una discreta reducción de los niveles séricos de colesterol (-10 % y -7 %, respectivamente) en ratones hiperlipidémicos. Sin embargo, los niveles séricos de colesterol LDL (-17 % y -15 %) y triglicéridos (-19 % y -13 %) se redujeron después de 28 días de intervención; también mencionan que, la suplementación con *L. plantarum* no confirió ningún efecto beneficioso sobre los parámetros lipídicos en ratones sanos. Girard y colaboradores (2014), utilizaron *Saccharomyces boulardii* ya que es la principal levadura no patógena utilizada como probiótico, para analizar los efectos preventivos y curativos de la suplementación con una concentración de 12×10^{10} UFC/kg (3g/kg) dos veces al día, durante 14 días, sobre el perfil lipídico en hámsters alimentados con una dieta enriquecida en colesterol, dando como resultado la reducción de los niveles séricos de colesterol y triglicéridos.

Además, Stancu y colaboradores, en el año 2014, realizaron un tratamiento durante 5 semanas con una mezcla probiótica que contenía *L. acidophilus* La-5 y *B. animalis subsp. lactis* BB-12, la cual ejerció efectos hipolipidémicos y redujo el estrés oxidativo en el hígado y el miocardio en hámsters hiperlipidémicos. En el grupo que recibió la mezcla probiótica durante las 5 semanas de tratamiento junto con la dieta de grasas, se observó una disminución significativa de todos los parámetros lipídicos evaluados (colesterol total, triglicéridos y fosfolípidos). Además, los triglicéridos y la

lipoproteína pro aterogénicas disminuyeron de la VLDL, así mismo, la mezcla probiótica indujo una disminución significativa de los niveles de apolipoproteínas en VLDL y LDL (entre 4 y 10 veces), mientras que en HDL el nivel de apoA1 aumentó en comparación con el grupo control. Grajales y colaboradores (2014), realizaron un estudio en 3 grupos de 6 ratones BALB/c cada uno (testigo, control y estudio), el grupo estudio fue además alimentado diariamente con dosis preparadas de probiótico *Lactobacillus plantarum* 10^9 UFC/mL administradas vía oral. Se pudo corroborar el establecimiento exitoso de las BAL suministradas en el TGI de los roedores en concentraciones suficientes como para considerar que puedan colonizar e influir positivamente en el metabolismo de éstos. Los resultados arrojaron que los ratones a los que se les suministró el probiótico tuvieron una disminución en su peso corporal, propusieron que se podría relacionar también con una posible disminución en la concentración de colesterol total en la sangre. Más tarde, Singh y colaboradores (2015) encontraron que la suplementación de *L. reuteri* y *L. plantarum* en ratas con una dieta enriquecida en colesterol podría disminuir los niveles de colesterol total y LDL-c de manera efectiva; demostraron que los valores de colesterol total y LDL-c de las ratas se redujeron significativamente en el grupo alimentado con *L. reuteri* LR6. Por lo tanto, la cepa *L. reuteri* LR6 puede representar un potencial agente terapéutico para controlar la hiperlipidemia; un metaanálisis obtuvo resultados similares en otras cepas (Sharma *et al.*, 2016), en 14 ensayos clínicos aleatorizados, con niveles de colesterol basal alto y límite basal bajo, demostraron que hubo una disminución significativa en los niveles séricos de colesterol total (-8.40 mg/dL) y LDL-c (-6.63 mg/dL) con el consumo de probióticos *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium lactis*, *Bifidobacterium animalis* y *Enterococcus faecium*, en comparación con el control. Observaron una tendencia hacia la reducción de los niveles séricos de colesterol total y LDL-c en 13 de los 14 ensayos, entre los cuales se encontraba el estudio conducido por Sun y Buys (2015), donde mostraron que la suplementación con probióticos *Lactobacillus spp* disminuyeron los niveles séricos de colesterol total y LDL-c, principalmente en pacientes con hipercolesterolemia leve (5.18 – 6.22 mmol/L) que en los sujetos con hipercolesterolemia moderada (>6.22 mmol/L).

En 2015, Ahn y colaboradores, administraron 2 g de polvo que contenía *Lactobacillus curvatus* HY7601 y *L. plantarum* KY1052, 0.5×10^{10} UFC, cada uno a ratas con HFD y observaron que entre los grupos, hubo una disminución del 18 % de triglicéridos y una reducción del 15.6 % en el tamaño de partícula LDL, pero un aumento en apo AV del 21 %. Además, encontraron una correlación inversa en los valores de triglicéridos y la apo AV. Se ha observado que la suplementación diaria con una mezcla probiótica que contenía *B. longum*, *B. lactis*, *B. brevis*, *L. reuteri* y *L. plantarum* en diferentes

dosis (1.65×10^9 y 1.65×10^{10} UFC/kg durante 8 semanas) reduce el colesterol total en suero, triglicéridos, colesterol LDL e inhibe la esteatosis hepática en ratas con hipercolesterolemia inducida por la dieta (Kim, et al., (2017)). En otro estudio reciente de Wang y colaboradores (2020), se comparó una mezcla de 10 cepas de lactobacilos con 4 cepas de sacaromicetos en dos diferentes dosis (alta: 1×10^{10} UFC/mL y 1×10^8 UFC/mL, baja: 1×10^8 UFC/mL y 1×10^6 UFC/mL, respectivamente) contra grupos control negativo y positivos en ratones diabéticos. Durante 6 semanas, los grupos de estudio fueron alimentados vía oral con los suplementos alimenticios, mientras que los grupo control positivo fueron tratados con metformina (intragástrica de 0.3 g/kg/d) y liraglutida (inyección, de 0.2 μ g/g/d). Finalmente, los resultados determinaron que las concentraciones de triglicéridos, colesterol total y LDL-c en el grupo diabético aumentaron en comparación con el grupo control negativo. Mientras que los probióticos redujeron notablemente las concentraciones de triglicéridos, colesterol total y LDL-c, que fueron similares a las de los grupos tratados con metformina y liraglutida. Sin embargo, no hubo diferencias en el HDL-c entre el grupo D y los grupos probióticos. También observaron que los probióticos disminuyeron el número de *Escherichia coli* y aumentaron el número de bacterias productoras de AGCC, incluidas las BAL, *Bifidobacterium*, *Clostridium leptum* y *Roseburia*, lo que fue similar a los grupos de control positivo. Por consecuencia, los probióticos aumentaron notablemente la concentración de ácido propiónico y ácido butírico en comparación con el grupo control. Curiosamente, los niveles de ácido acético tanto en el grupo positivo como en el probiótico disminuyeron significativamente en comparación con el grupo negativo. Por otra parte, también mencionan que *B. bifidum* YMC3115 demostró un efecto beneficioso en el metabolismo del colesterol sérico de ratones con dislipidemia al aumentar los firmicutes, bacteroides, y actinobacterias, mientras disminuyeron las proteobacterias y fusobacterias en el intestino (Wang, et al., 2020).

7.4. Estudios clínicos en los cuales se mencionan los efectos benéficos de los probióticos en pacientes con dislipidemias

En el mismo estudio de Xiao et al. (2003) en dónde se estudiaron los efectos de los productos lácteos fermentados por *Bifidobacterium longum* cepa BL1, se realizó un estudio paralelo en 32 hombres voluntarios sanos, dónde se les distribuyó 300 mL diarios de yogur de bifidobacterias que contenía más de 10^8 UFC de la cepa BL1 de *B. longum*, durante 4 semanas. No se encontró ningún cambio significativo en la concentración sérica de lípidos durante el período experimental, tanto para el grupo en estudio como para el grupo placebo, aunque hubo una tendencia hacia la reducción en el grupo de estudio; cuando los sujetos suplementados con *B. longum* BL1 fueron analizados individualmente, la mayoría mostró niveles reducidos de colesterol total, cinco sujetos tuvieron una

variación de colesterol total inferior al 5 %, ocho sujetos mostraron una reducción de más del 5 % y tres sujetos mostraron un aumento de más del 5 % de sus niveles de colesterol, mientras que hubo 14 sujetos sin cambio en el grupo con placebo. Sin embargo se observó una tendencia de reducción del nivel de colesterol total significativa en el grupo suplementado, que fue más notable entre los sujetos con hipercolesterolemia moderada. Por otra parte, los cambios en los niveles de colesterol HDL y colesterol LDL se correlacionaron con la disminución o el aumento del colesterol total tanto en el grupo de estudio como en el grupo placebo, pero los cambios no fueron estadísticamente significativos. No hubo cambios significativos en el nivel de triglicéridos durante el período experimental.

Simons, Amansec y Conway (2005) estudiaron el efecto de *Lactobacillus fermentum* sobre los lípidos séricos en 44 sujetos con colesterol sérico elevado, a través de un ensayo clínico doble ciego, controlado con placebo, en voluntarios con colesterol total de 4 mmol/L. Los sujetos recibieron *Lactobacillus fermentum* en 2 cápsulas dos veces al día (cada cápsula contenía 2×10^9 UFC) por un período de 10 semanas. Los resultados arrojaron que el colesterol LDL mostró una leve tendencia a la baja tanto en *Lactobacillus fermentum* como en placebo de 7.0 % y 5.2 % respectivamente. Esta tendencia no alcanzó significación estadística con el tiempo, ni hubo una diferencia significativa entre los grupos de tratamiento. No hubo cambios significativos a lo largo del tiempo o entre los tratamientos observados en el colesterol total, el colesterol de lipoproteínas de alta densidad o los triglicéridos.

Larkin y colaboradores (2009), publicaron los resultados de un estudio realizado con sujetos sujetos levemente hipercolesterolémicos mayores de 45 años, donde investigaron los efectos de la combinación dietética de soja con yogurt probiótico o almidón. El estudio consistió en un diseño cruzado aleatorio con dos cohortes separadas para la comparación de cada uno de los tratamientos probióticos y prebióticos con cada sujeto actuando como su propio control. Participaron 36 sujetos y comenzaron con un período de lavado de 2 semanas, en el cual, se excluyeron los alimentos de soja, probióticos y prebióticos. Posteriormente, los sujetos comenzaron el estudio, que involucró dos períodos dietéticos con su tratamiento correspondiente durante 5 semanas (consumo de leche de soja y cereales más alimentos probióticos o prebióticos) separados por un lavado de 4 semanas. Los sujetos fueron asignados a uno de cuatro grupos (Pro-1, Pro-2, Pre-1 o Pre-2), que determinaron la intervención (probióticos o prebióticos) y el orden de cruce. Los tratamientos dietéticos de control y activos para la cohorte probiótica fueron yogur control de soja β (SpYC) y yogur probiótico de soja β (SpYP), respectivamente, y para la cohorte prebiótica fueron control de soja (SC) y pan de almidón

resistente a la soja β (SpRS), respectivamente. Para la intervención probiótica, los sujetos consumieron 100 mL de yogur por día con o sin probióticos. El yogur probiótico contenía *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium bifidus* y *Lactobacillus* GG (10^8 UFC de cada uno) por 100 g, diario. El estudio tuvo una duración de 14 semanas, mientras se midieron parámetros lipídicos (triglicéridos, colesterol, isoflavonas, peso corporal) en las semanas 0, 5, 9, 14. El colesterol total se redujo significativamente con 5 semanas de tratamientos SpYP y SpRS y el colesterol LDL se redujo significativamente después de los períodos dietéticos SpRS y SC. Mientras que el LDL se redujo significativamente entre las semanas 0 y 5, las semanas 0 y 14, y las semanas 9 y 14. Sin embargo, no hubo diferencias significativas entre ninguno de los tratamientos probióticos o prebióticos y sus respectivos controles para ninguna de las cuatro medidas lipídicas. El probiótico Soy β disminuyó significativamente el colesterol total (4.77 %) y el prebiótico de soja disminuyó significativamente el colesterol total y de lipoproteínas de baja densidad (5.57 % y 7.37%, respectivamente). Finalmente sugieren una posible acción hipocolesterolemica sinérgica entre la soja y las bacterias probióticas.

Dong y su grupo de trabajo (2013), buscaban investigar el efecto de una bebida probiótica que contiene *Lactobacillus casei* Shirota sobre la función inmune en una población mayor sana no inmunocomprometida, sin embargo durante 4 semanas que duró el estudio, no observaron efectos significativos del probiótico sobre el colesterol total y triglicéridos. Por el contrario, Asemi y colaboradores (2013) probaron los efectos de un alimento simbiótico que contenía como probiótico a *Lactobacillus sporogenes* viable, en un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, cruzado y controlado realizado en 62 pacientes diabéticos de 35 a 70 años de edad fueron asignados al azar para consumir un simbiótico o un alimento de control tres veces al día, consistía en, 0.04 g de inulina como prebiótico con 0.38 g de isomaltosa, 0.36 g de sorbitol y 0.05 g de stevia como edulcorante por 1 g además del probiótico (1×10^7 UFC). Después de 6 semanas se observaron efectos en triglicéridos séricos (45.9 vs. 20.6 mg/dL) y en los niveles de colesterol HDL (3.1 frente a -2.0 mg/dL), los cuales tendieron a ser significativos. Sin embargo no encontraron un efecto significativo del consumo de alimentos simbióticos en los niveles de colesterol total y LDL. Así mismo, Mohamadshahi y colaboradores (2014), también investigaron los efectos probióticos en pacientes diabéticos mediante un ensayo controlado, aleatorizado y doble ciego. El objetivo de este estudio fue comparar el efecto del yogur probiótico que contenía *Lactobacillus acidophilus* La-5 y *Bifidobacterium lactis* Bb-12 y convencional sobre el perfil lipídico en 44 pacientes con diabetes mellitus de tipo II entre 30 y 60 años de edad que presentaban un colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL-c ≥ 100 mg/dL, y fueron asignados a dos grupos de intervención y control. Se evaluó el perfil lipídico sérico al principio y al final de la intervención de los sujetos de cada grupo (300 g/día de yogur probiótico) y los sujetos del grupo de control (300 g/día de yogur convencional) durante 8 semanas.

El consumo de yogur probiótico provocó una disminución significativa de la relación LDL-c/HDL-c. Los niveles de HDL-c aumentaron significativamente (43.66 ± 6.80 a 50.42 ± 6.64) en el grupo de intervención. Sin embargo, no hubo diferencias significativas en los niveles de triglicéridos y colesterol total entre los dos grupos tras la intervención, lo cual difiere de los resultados obtenidos por Stancu y colaboradores en ese mismo año en hamsters hiperlipémicos.

Un estudio controlado con placebo realizado por Kullisaar y colaboradores (2016), en el cual administraron 2 cápsulas al día que contenían *Lactobacillus fermentum* ME-3 a 55 pacientes durante 4 semanas, determinó que el nivel de colesterol LDL, así como el colesterol total y LDL-c disminuyó significativamente en todos los participantes y el colesterol HDL mostró una tendencia de mejoría después de 4 semanas de consumo del probiótico *Lactobacillus fermentum* ME-3 que contiene suplemento alimenticio Reg'Activ Cholesterol, además de que hubo una reducción del 18 % en triglicéridos y del 15.6 % en el tamaño de las partículas LDL. Más tarde Bordalo y su grupo de colaboradores (2017), investigaron el beneficio de los probióticos en 50 voluntarios con DM2, a través de un ensayo doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo. En este estudio fueron asignados a dos grupos, el grupo de estudio consumió diariamente 120 g al día de leche fermentada con *Lactobacillus acidophilus* La-5 y *Bifidobacterium animalis* subsp *lactis* Bb-12 (10^9 UFC) durante 6 semanas mientras que el grupo control consumió leche fermentada convencional. Al final del estudio terminaron 45 sujetos, a los cuales se midieron perfil lipídico antes y después del periodo de tratamiento y se encontró que dentro de las comparaciones del perfil de lípidos de los grupos, el consumo de leche fermentada probiótica previno un aumento del colesterol total y del LDL-c, mientras que en el grupo control observamos un aumento significativo del colesterol total y del LDL-c (11.35 y 16.10 %, respectivamente). Además, cuando se compararon los cambios medios entre los dos grupos, hubo una diferencia estadísticamente significativa en los niveles de colesterol total y LDL-c. Al final del análisis, no se encontró ningún efecto significativo sobre el HDL-c, VLDL y triglicéridos entre grupos similares a los resultados de Mohamadshahi et al. (2014). Aunque, la relación colesterol-total/HDL-c aumentó significativamente en un 8.94% en el grupo control durante el estudio, no se informaron cambios estadísticamente significativos en el grupo probiótico. Además se encontró que el consumo de leche fermentada está relacionado con el contenido de ácido acético en muestras fecales atribuido a la presencia de compuestos fenólicos presentes en la leche fermentada. Ese mismo año, Hu y colaboradores, realizaron un metaanálisis de ensayos aleatorios donde se seleccionaron 12 ensayos aleatorios controlados que reclutaron a 770 participantes; tras el análisis, en 10 ensayos se observaron los efectos de los probióticos en suero HDL-c y LDL-c en pacientes con DM2 y se confirmó que los probióticos podían aumentar notablemente el nivel sérico de HDL-c,

pero no hubo efectos marcados sobre el LDL-c sérico, en relación con el grupo control. En cuanto a los efectos probióticos en colesterol total, hubo 9 ensayos que describieron una reducción significativa en colesterol total sérico basado en el modelo de efectos aleatorios con baja heterogeneidad y en otros 9, mostraron una reducción significativa de triglicéridos en el suero después del suplemento de probióticos sobre la base del modelo de efectos aleatorios.

A partir de los hallazgos de los probióticos, se ha ampliado la búsqueda de los beneficios de la ingesta de probióticos y en 2019, Rezazadeh y colaboradores, investigaron los efectos del yogurt probiótico de *Lactobacillus acidophilus La-5* y *Bifidobacterium lactis Bb12* sobre 44 pacientes con síndrome metabólico, sin embargo, al medir parámetros lipídicos (colesterol, triglicéridos, HDL, LDL) encontraron que el consumo de yogur probiótico durante 2 meses dio lugar a una reducción significativa de dichos parámetros. Otro ensayo aleatorizado, controlado, doble ciego realizado en 60 sujetos por Razmpoosh y colaboradores en el año 2019, estudió los efectos de los probióticos multi-cepas sobre la glucosa y el perfil lipídico suplementado durante 6 semanas en individuos con DM2. Dicho suplemento, que contenía 7 cepas viables *Lactobacillus acidophilus* (2×10^9 UFC), *Lactobacillus casei* (7×10^9 UFC), *Lactobacillus rhamnosus* (15×10^9 UFC), *Lactobacillus bulgaricus* (2×10^8 UFC), *Bifidobacterium breve* (3×10^{10} UFC), *Bifidobacterium longum* (7×10^9 UFC) y *Streptococcus thermophilus* (1.5×10^9 UFC), fue consumido por los participantes en cápsulas (una matutina y otra vespertina), aunque se encontró un aumento de los niveles de insulina (1 ± 1.7 mU/ml) y una disminución de los niveles de triglicéridos (6.5 ± 1 mg/dL) y LDL-c (3.6 ± 1.3 mg/dL) en el grupo probiótico, estos resultados no fueron estadísticamente significativos en contraste con los resultados de Ejtahed y colaboradores del año 2011, en donde evaluaron los efectos del yogurt probiótico enriquecido con *Lactobacillus acidophilus La5* y *Bifidobacterium lactis BB12* pero en una dosis diaria de 300 g de 600×10^6 UFC/g durante 6 semanas, e informaron reducciones significativas en los niveles de glucosa en plasma en ayunas, LDL-c y triglicéridos en las comparaciones dentro y entre grupos, mientras que no observaron ningún aumento significativo en los niveles de HDL-c. En un estudio más reciente (Romão, *et al.*, 2020), se demostraron los efectos hipocolesterolémicos de la terapia con probióticos en mujeres hipertensas. Después de 8 semanas de tratamiento probiótico que contenía *Lactobacillus casei LPC-37*, *Lactobacillus rhamnosus HN001*, *Lactobacillus acidophilus NCFM* y *Bifidobacterium lactis HN019* (10^9 UFC de cada cepa) hubo una reducción significativa de los niveles de glucosa en ayunas y de colesterol, y aumentó el colesterol HDL en comparación con la situación inicial mejorando el perfil lipídico de las mujeres con este padecimiento.

Así mismo, Jianga y colaboradores (2020), investigaron los efectos de la suplementación con probióticos sobre la hipercolesterolemia mediante un metaanálisis de ensayos clínicos, seleccionaron 13 estudios clínicos aleatorios, la duración osciló entre 4 y 32 semanas, 4 estudios utilizaron suplementos con una sola cepa probiótica mientras que 9 utilizaron múltiples cepas probióticas. Se concluyó que la ingesta de probióticos reduce significativamente los niveles de colesterol total en pacientes hipercolesterolémicos. También revelaron que la suplementación con probióticos sólo fue eficaz en los niveles de LDL-c cuando la dosis superaba las 10^9 UFC/día. En cuanto a los niveles de triglicéridos y HDL-c no se encontraron cambios significativos entre los grupos control y de intervención.

El estudio más reciente, analizado, fue el de Tallyne y colaboradores, del año 2020, en el cual evaluaron el efecto del consumo regular de caldo fermentado de *Zymomonas mobilis* en la función intestinal de individuos con alteraciones en el tránsito intestinal, se trató de un ensayo clínico aleatorizado, descriptivo y cuantitativo, con una muestra compuesta por estudiantes de pregrado de un Centro Universitario de Caruaru, Brasil. Participaron 13 jóvenes voluntarios, el grupo de estudio recibió el caldo fermentado dos veces al día durante 15 días. Se observó que en el grupo que recibió caldo no fermentado se produjo una reducción del colesterol total (2.4%), del colesterol LDL (11.2%), del colesterol VLDL (15.9%), de los triglicéridos (27.7%) y un aumento del colesterol HDL (25.7%) en comparación de los grupos de estudio. Así pues, el caldo fermentado con *Zymomonas mobilis* reguló el tránsito intestinal, pero no mejoró el perfil lipídico, mientras que el caldo sin células mostró un mejor perfil lipídico.

6. CONCLUSIÓN

A partir de esta investigación se pueden definir tres puntos importantes acerca del papel que juegan los probióticos en enfermedades metabólicas como las dislipidemias; en primer lugar nos permite remarcar la importancia que tiene la microbiota intestinal en la modulación de diferentes padecimientos, sobre todo, a nivel metabólico; en segundo lugar, permite tener perspectivas claras acerca del consumo de probióticos para remediar, tratar o prevenir estos mismos padecimientos y por último, nos permite dilucidar algunos mecanismos de los probióticos que repercuten en el metabolismo de los lípidos, por los cuales tienen inferencia en el tratamiento de las dislipidemias.

La población de nuestro país se caracteriza por el consumo de dietas altas en grasas y carbohidratos, y se sabe que es difícil que un paciente con una enfermedad metabólica como las dislipidemias, cambien totalmente su modo de vida, sobre todo, la alimentación, pues suelen llevar un control sólo por el periodo que el médico indique hasta tener niveles controlados de algunos parámetros específicos, como la glucosa, el colesterol o los triglicéridos, sin embargo, no suelen mantener esta alimentación de manera regular; es por ello, que se vuelve necesaria la búsqueda de nuevos tratamientos que si bien no reemplacen a los farmacológicos totalmente, sean un complemento de éstos, buscando mejorar la respuesta del paciente al tratamiento.

El conocimiento de la población en cuanto a los beneficios del consumo recurrente de productos a base de probióticos, puede tener una repercusión positiva en su salud, al mantener una microbiota intestinal sana. De este modo se puede prevenir el desarrollo de enfermedades de tipo metabólico como las dislipidemias en niños y adolescentes; o mejorar la respuesta de pacientes a los tratamientos farmacológicos establecidos para tratar estos problemas de salud.

Los estudios clínicos en humanos han arrojado diferentes resultados sobre la asociación de los perfiles lipídicos con la suplementación probiótica. Las diferencias en el tipo de probióticos y en los diseños experimentales, incluida la heterogeneidad clínica de los participantes, es decir, sus niveles basales de lípidos en sangre, pueden afectar al papel de los probióticos en el metabolismo de los lípidos y explicar los diferentes resultados.

Los probióticos son una promesa para el desarrollo de nuevas estrategias en el tratamiento de diferentes enfermedades pertenecientes a todas las ramas de la medicina, porque han demostrado su utilidad en varios estudios clínicos. Sin embargo, el conocimiento de los mecanismos implicados en sus efectos en la salud aún son tema de intensa investigación. Sin embargo, muchos modelos

experimentales han revelado que los probióticos difieren mucho en sus mecanismos de acción, no solamente entre especies de probióticos, sino además entre ciertas cepas.

Actualmente el nivel de evidencia no es contundente, aunque se realizaron muchos ensayos, no se observan diferencias significativas entre el consumo de probióticos y bebidas lácteas fermentadas sobre el perfil lipídico e incluso los resultados son a veces contradictorios, por lo tanto, la suplementación con probióticos y su relación con los niveles de lípidos en sangre justifican una mayor investigación. Esto mismo necesario que sea uno de los beneficios que más necesita estudios en humanos para corroborar el efecto, y además definir el mecanismo de acción. No obstante, el acercamiento y la familiarización con la evidencia de su utilidad es de vital importancia entre los médicos para fomentar la búsqueda de nuevas estrategias dirigidas a mejorar el tratamiento de diversas enfermedades, muchas de las cuales han superado las medidas terapéuticas más novedosas.

8. REFERENCIAS

- Abbasi, A., Aghebati-Maleki, A., Yousefi, M., & Aghebati-Maleki, L. (2021). Probiotic intervention as a potential therapeutic for managing gestational disorders and improving pregnancy outcomes. *Journal of reproductive immunology*, 143, 103244.
- Abreu, A. T., Milke, M. P., Argüello, G. A., Calderón, A. M., Carmona, R. I., Consuelo A., ...& Vázquez, R. (2021). Fibra dietaria y microbiota, revisión narrativa de un grupo de expertos de la Asociación Mexicana de Gastroenterología. *Revista de Gastroenterología de México*, 86(3), 287-304.
- Alarcón C., D'Auria G., Delgado S, Del Campo R., Ferrer M. (2016). Microbiota. 59. Del Campo Moreno R. *Procedimientos en Microbiología Clínica*. Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). ISBN: 978-84-617-7001-4.
- Alexander, K. L., Targan, S. R., & Elson III, C. O. (2014). Microbiota activation and regulation of innate and adaptive immunity. *Immunological reviews*, 260(1), 206-220.
- Álvarez-Calatayud, G., Suárez, E., Rodríguez, J. M., & Pérez-Moreno, J. (2015). La microbiota en la mujer; aplicaciones clínicas de los probióticos. *Nutrición Hospitalaria*, 32(1), 56-61.
- Antúnez Brajovic, J. V., Echeverría González, P. N., & Silva Durán, V. A. (2016). Revisión bibliográfica microbiota intestinal.
- Ariza, R., & García, M. (2016). El microbioma humano. Su papel en la salud y en algunas enfermedades. *Cirugía y Cirujanos*, 84(Supl. 1), 31-35.
- Armas, I. O., Lara, A. E., Benítez, S. N. G., Maridueña, E. N. F., & Bravo, J. A. C. (2020). Nuevos enfoques terapéuticos de las dislipidemias. *Correo Científico Médico de Holguín*, 24(2), 720-740.
- Asemi, Z., Khorrami-Rad, A., Alizadeh, S. A., Shakeri, H., & Esmailzadeh, A. (2014). Effects of synbiotic food consumption on metabolic status of diabetic patients: a double-blind randomized cross-over controlled clinical trial. *Clinical nutrition*, 33(2), 198-203.
- Augustin, M. A. & Sanguansri, L. (2015). Challenges and solutions to incorporation of nutraceuticals in foods. *Annual Review of Food Science and Technology*, 6, 463- 477. DOI:10.1146/annurev-food-022814-015507
- Basain Valdés, J. M., Valdés Alonso, M. D. C., Miyar Pieiga, E., Linares Valdés, H., & Martínez Izquierdo, A. (2015). Alteraciones en la microbiota intestinal por la dieta y su repercusión en la génesis de la obesidad. *Medisan*, 19(12), 1536-1546.
- Bordalo, L. T., Dos Santos, K. M. O., de Oliveira, L. L., Ribeiro, S. M. R., & Martino, H. S. D. (2017). Clinical application of probiotics in type 2 diabetes mellitus: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Clinical nutrition*, 36(1), 85-92.
- Brechtel, L., Poupore, N., Monroe, M., Knisely, K., Sanders, C., Edrissi, C., Nathaniel, T. I. (2021). Role of dyslipidemia in ischemic stroke patients treated in the telestroke network. *Advances in Medical Sciences*, 66(2), 254-261.
- Brites, F. D., Gómez, L., Meroño, T., Boero, L., & Rivera, S. (2012). Fisiopatología y diagnóstico bioquímico de las dislipemias. Universidad de Buenos Aires.

Brites, Gómez, Meroño. (2010). Metabolismo de los lípidos y las lipoproteínas.

Carreras, B., & Sassi, C. (2022). Viabilidad de probióticos en Alimentos fermentados de origen vegetal.

Carvajal Carvajal, C. (2017). Los triglicéridos y la aterogénesis. *Medicina Legal de Costa Rica*, 34(2), 82-89.

Carvajal, C. (2019). Lípidos, lipoproteínas y aterogénesis. EDNASSS, México. sesión N° 158. ISBN: 978-9968-916-78-3

Castañeda Guillot, C. (2018). Probióticos, puesta al día: an update. *Revista Cubana de Pediatría*, 90(2), 286-298.

Castillo, V., Fernández, S. G., Cueto, M. C., & Ramos, G. (2019). Criterios y estrategias tecnológicas para la incorporación y supervivencia de probióticos en frutas, cereales y sus derivados. *TIP. Revista especializada en ciencias químico-biológicas*, 22.

Cavalcanti, M. P., de Souza Aquino, J., Da Silva, L. D. F. R., de Oliveira Silva, R., de Lima Guimaraes, K. S., De Oliveira, Y., ... & de Brito Alves, J. L. (2018). Gut microbiota and probiotics intervention: a potential therapeutic target for management of cardiometabolic disorders and chronic kidney disease? *Pharmacological research*, 130, 152-163.

Chi, Y., Lin, Y., Lu, Y., Huang, Q., Ye, G., & Dong, S. (2019). Gut microbiota dysbiosis correlates with a low-dose PCB126-induced dyslipidemia and non-alcoholic fatty liver disease. *Science of the Total Environment*, 653, 274-282.

Chung, T. K., Hosaka, T., Nguyen, T. T., Kassu, A., Dang, T. O., Tran, H. B., ... & Da Pham, X. (2015). *Bifidobacterium* species lower serum glucose, increase expressions of insulin signaling proteins, and improve adipokine profile in diabetic mice. *Biomedical research*, 36(1), 63-70.

Cifuentes Orjuela, G. (2018). Aislamiento, identificación y caracterización de nuevos probióticos con propiedades funcionales para su aplicación en alimentación.

Clemente, M., del Mar Roca, M., Camargo, A., Ocaña, L., Cardona, F., & Tinahones, F. J. (2015). Lipopolysaccharide and lipopolysaccharide-binding protein levels and their relationship to early metabolic improvement after bariatric surgery. *Surgery for Obesity and Related Diseases*, 11(4), 933-939.

Coccia, A. (2020). Probióticos, una mirada objetiva sobre microorganismos beneficiosos para la salud (Doctoral dissertation, Universidad de Belgrano-Facultad de Ciencias Exactas y Naturales-Licenciatura en Ciencias Químicas).

Consulta de Expertos FAO/OMS sobre Evaluación de las Propiedades Saludables y Nutricionales de los Probióticos en los Alimentos, incluida la Leche en Polvo con Bacterias Vivas del Ácido Láctico.

Corrales Benedetti, D. (2018) Usos de los probióticos: tratamiento de enfermedades y biocontrol en la industria alimentaria y agrícola.

- Czerucka D, Piche T, Rampal P (2007) Review article: yeast as probiotics – *Saccharomyce-boulardii*. *Aliment Pharmacol Ther* 26:767–778
- Davidson, M. H., & Pulipati, V. P. (2021). Recent advances and emerging therapies in management of dyslipidemias. *Trends in Cardiovascular Medicine*, 31(7), 419-424.
- De Filippo, G. (2021). Obesidad y síndrome metabólico. *EMC-Pediatría*, 56(1), 1-7.
- De Lastours, V., & Fantin, B. (2015). Impact of fluoroquinolones on human microbiota. Focus on the emergence of antibiotic resistance. *Future microbiology*, 10(7), 1241-1255.
- Del Campo-Moreno, R., Alarcón-Cavero, T., D'Auria, G., Delgado-Palacio, S., & Ferrer-Martínez, M. (2018). Microbiota en la salud humana: técnicas de caracterización y transferencia. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 36(4), 241-245.
- Del Moral, A. A. (2018). Influencia de la microbiota intestinal en la regulación del sistema inmune, Universidad Complutense.
- Derrien, M., & van Hylckama Vlieg, J. E. (2015). Fate, activity, and impact of ingested bacteria within the human gut microbiota. *Trends in microbiology*, 23(6), 354-366.
- Devaraj, S., Hemarajata, P., & Versalovic, J. (2013). La microbiota intestinal humana y el metabolismo corporal: Implicaciones con la obesidad y la diabetes. *Acta bioquímica clínica latinoamericana*, 47(2), 421-434.
- Díaz L, García A. Guía de Tratamiento Farmacológico de Dislipidemias para el primer nivel de atención. *Rev. Mex. Cardiol [En línea]*. 2013; 24(3):103-129. [Citado 2019 Agosto 20] Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S018821982013000300001&lng=es.
- Diaz, J., Ruiz, F. J., Gil, M., & Gil, A. (2019). Mechanisms of action of probiotics. *Advances in nutrition*, 10(suppl_1), S49-S66.
- Dong, H., Rowland, I., Thomas, L. V., & Yaqoob, P. (2013). Immunomodulatory effects of a probiotic drink containing *Lactobacillus casei* Shirota in healthy older volunteers. *European journal of nutrition*, 52, 1853-1863.
- Dorantes, A. Y., Martínez, C. M., & Aguirre, A. U. (2016). *Endocrinología clínica de Dorantes y Martínez*. Editorial El Manual Moderno.
- Etzeberria, U., Milagro, F. I., González, C. J., & Martínez, J. A. (2016, October). Papel en la obesidad de la microbiota intestinal. In *Anales de la Real Academia Nacional de Farmacia* (Vol. 82).
- FAO/OMS. (2006). Consulta de Expertos FAO/OMS sobre Evaluación de las Propiedades Saludables y Nutricionales de los Probióticos en los Alimentos, incluida la Leche en Polvo con Bacterias Vivas del Ácido Láctico
- Ford, E. S., Giles, W. H., & Dietz, W. H. (2002). Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *Jama*, 287(3), 356-359.

- Formiga, F., Teles, C. I. F., & Chivite, D. (2019). Impact of intestinal microbiota in patients with heart failure: A systematic review. *Medicina Clínica (English Edition)*, 153(10), 402-409.
- Francisco Guarner, Aamir G. Khan, James Garisch, Rami Eliakim, Alfred Gangl, Alan Thomson, Justus Krabshuis, Ton Lemai. (2011). Guía Práctica de la Organización Mundial de Gastroenterología: Probióticos y prebióticos. *Gastroenterol. latinoam* 2012; Vol 23, Nº 4: 206-221
- García, A. M., Velázquez, M. N., & Penie, J. B. (2016). Microbiota, probiotics, prebiotics, and synbiotics. *Acta Médica de Cuba*, 17(1).
- Gareau, M. G., Sherman, P. M., & Walker, W. A. (2010). Probiotics and the gut microbiota in intestinal health and disease. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology*, 7(9), 503-514.
- Gerhauser, C. (2018). Impact of dietary gut microbial metabolites on the epigenome. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 373(1748), 20170359.
- Gismondo MR, Drago L, Lombardi A (1999) Review of probiotics available to modify gastrointestinal flora. *Int J Antimicrob Ag* 12:287–292
- Gómez, M., & Sierra, J. (2019). El rol de la microbiota intestinal. *Biociencias*, 3(1), 1-29.
- Gonzalez, C. M. C., Quiroz, E. A. N., Lastre-Amell, G., Oróstegui-Santander, M. A., González, G. E., Sucerquia, A., & Carrero, L. L. S. (2020). Dislipidemia como factor de riesgo cardiovascular: Uso de probióticos en la terapéutica nutricional. *Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica*, 39(1), 126-139.
- Grenham, S., Clarke, G., Cryan, J. F., & Dinan, T. G. (2011). Brain–gut–microbe communication in health and disease. *Frontiers in physiology*, 2, 94.
- Guadarrama, P., Flores, J. C., Carnalla, M., & Choreño, J. A. (2018). Probióticos¿ coadyuvantes en el tratamiento médico?. *Medicina interna de México*, 34(4), 574-581.
- Guarner y Prebióticos, S.E.D.P. (2011). SEPYP-Sociedad Española de Probióticos y Prebióticos.
- Guillot, C. (2018). Probióticos, puesta al día: an update. *Revista Cubana de Pediatría*, 90(2), 286-298.
- Guillot, C. D. C. (2017). Microbiota intestinal, probióticos y prebióticos. *Enfermería investiga: investigación, vinculación, docencia y gestión*, 2(4), 156-160.
- Gupta, S., Allen-Vercoe, E., & Petrof, E. O. (2016). Fecal microbiota transplantation: in perspective. *Therapeutic advances in gastroenterology*, 9(2), 229-239.
- Hari, P., Khandelwal, P., & Smoyer, W. E. (2019). Dyslipidemia and cardiovascular health in childhood nephrotic syndrome. *Pediatric Nephrology*, 1-19.
- Haro, C., Rangel, O. A., Alcalá, J. F., Gómez, F., Pérez, P., Delgado, J., Camargo, A. (2016). Intestinal microbiota is influenced by gender and body mass index. *PLoS one*, 11(5), e0154090.
- Harry, P., Khandelwal, P., & Smoyer, W. E. (2019). Dyslipidemia and cardiovascular health in childhood nephrotic syndrome. *Pediatric Nephrology*, 35, 1601-1619.

- Hassanein, W. A., Awany, N. M., & Ibraheim, S. M. (2013). Cholesterol reduction by *Lactococcus lactis* KF147. *Afr. J. Microbiol. Res*, 7(34), 4338-4349.
- Hermosa, Z. B. (2022). Efecto de la administración de probióticos y del trasplante de microbiota fecal sobre el nivel glucémico en ratones diabéticos no insulino dependientes y sanos.
- Hernández, C., Aguilar, C. A., Mendoza, K., Pedroza, A., Villalpando, S., Shamah, T., Barquera, S. (2020). Dyslipidemia prevalence, awareness, treatment and control in Mexico: results of the Ensanut 2012. *Salud pública de México*, 62(2), 137-146.
- Holmes, E., Li, J. V., Marchesi, J. R., & Nicholson, J. K. (2012). Gut microbiota composition and activity in relation to host metabolic phenotype and disease risk. *Cell metabolism*, 16(5), 559-564.
- Hu, Y. M., Zhou, F., Yuan, Y., Xu, Y. C. (2017). Effects of probiotics supplement in patients with type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis of randomized trials. *Medicina Clínica (English Edition)*, 148(8), 362-370.
- Icaza-Chávez, M. E. (2013). Microbiota intestinal en la salud y la enfermedad. *Revista de gastroenterología de México*, 78(4), 240-248.
- Ishibashi N, Yaeshima T y Hayasawa H. (1997). Bifidobacteria: their significance in human intestinal health. *Malaysian Journal of Nutrition*, 3, 149-159.
- Jacobson, T. A., Maki, K. C., Orringer, C. E., Jones, P. H., Kris-Etherton, P., Sikand, G., ... & Panel, N. E. (2015). National Lipid Association recommendations for patient-centered management of dyslipidemia: part 2. *Journal of clinical lipidology*, 9(6), S1-S122.
- Jiang, J., Wu, C., Zhang, C., Zhao, J., Yu, L., Zhang, H., ... & Zhai, Q. (2020). Effects of probiotic supplementation on cardiovascular risk factors in hypercholesterolemia: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trial. *Journal of Functional Foods*, 74, 104177.
- Jitpakdee, J., Kantachote, D., Kanzaki, H., & Nitoda, T. (2021). Selected probiotic lactic acid bacteria isolated from fermented foods for functional milk production: Lower cholesterol with more beneficial compounds. *LWT*, 135, 110061.
- Joyce, S. A., MacSharry, J., Casey, P. G., Kinsella, M., Murphy, E. F., Shanahan, F., ... & Gahan, C. G. (2014). Regulation of host weight gain and lipid metabolism by bacterial bile acid modification in the gut. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 111(20), 7421-7426.
- Katzung, B. G., & Vanderah, T. W. (2022). *Farmacología básica y clínica*. Artmed Editora.
- Kim, J. Y., Kim, H., Jung, B. J., Kim, N. R., Park, J. E., & Chung, D. K. (2013). Lipoteichoic acid isolated from *Lactobacillus plantarum* suppresses LPS-mediated atherosclerotic plaque inflammation. *Molecules and cells*, 35, 115-124.
- Korcz, E., Kerényi, Z., & Varga, L. (2018). Dietary fibers, prebiotics, and exopolysaccharides produced by lactic acid bacteria: potential health benefits with special regard to cholesterol-lowering effects. *Food & function*, 9(6), 3057-3068.
- Kullisaar, T., Zilmer, K., Salum, T., Rehemaa, A., & Zilmer, M. (2016). The use of probiotic *L. fermentum* ME-3 containing Reg'Activ Cholesterol supplement for 4 weeks has a positive influence on blood

lipoprotein profiles and inflammatory cytokines: an open-label preliminary study. *Nutrition journal*, 15, 1-6.

Kumar, M., Nagpal, R., Kumar, R., Hemalatha, R., Verma, V., Kumar, A., ... & Yadav, H. (2012). Cholesterol-lowering probiotics as potential biotherapeutics for metabolic diseases. *Experimental diabetes research*, 2012.

Larkin, T. A., Astheimer, L. B., & Price, W. E. (2009). Dietary combination of soy with a probiotic or prebiotic food significantly reduces total and LDL cholesterol in mildly hypercholesterolaemic subjects. *European journal of clinical nutrition*, 63(2), 238-245.

Li, Y., Li, X., Xue, Q., Wang, J., & Tan, J. (2021). High-fat diet and dyslipidemia synergistically contribute to T cell senescence in gut associated lymphoid tissue. *Experimental Gerontology*, 151, 111404.

Liong, M. T. (Ed.). (2011). *Probiotics: biology, genetics and health aspects* (Vol. 21). Springer Science & Business Media.

Liong, M. T., & Shah, N. P. (2005). Acid and bile tolerance and cholesterol removal ability of *Lactobacilli* strains. *Journal of dairy science*, 88(1), 55-66.

López, M. M., Jiménez, S. P., González, S. V. (2007). Probióticos: potencial para prevenir y curar. *Revista Complutense de Ciencias Veterinarias*, 1(2), 573.

Lye, H. S., Rusul, G., & Liong, M. T. (2010). Removal of cholesterol by *Lactobacilli* via incorporation and conversion to coprostanol. *Journal of dairy science*, 93(4), 1383-1392.

Manzano, C., Estupiñán, D., & Poveda, E. (2012). Efectos clínicos de los probióticos: qué dice la evidencia. *Revista chilena de nutrición*, 39(1), 98-110.

Marquez, F. A., Lemus, H. L. L., Escogido, M. D. L. R., & Emiliano, J. R. (2017). Uso de probióticos para el control de la hipercolesterolemia. *Archivos de medicina*, 13(4), 2.

Marquina, D., & Santos, A. (2001). Probióticos, prebióticos y salud. *Actualidad SEM*, 32, 24-27. Dpto. de Microbiología III, Facultad de Biología Universidad Complutense. 28040-Madrid.

Martínez Blanco, P. (2020). Microorganismos como medicamentos, ¿Podemos gestionar la microbiota?.

Martins FS, Rodrigues ACP, Tiago FCP, Penna FJ, Rosa CA, Arantes RME, Nardi RMD, Neves MJ, Nicoli JR (2007) *Saccharomyces cerevisiae* strain 905 reduces the translocation of *Salmonella enteric* serotype *Typhimurium* and stimulates the immune system in gnotobiotic and conventional mice. *J Med Microbiol* 56:352–359

Miremadi, F., Ayyash, M., Sherkat, F., & Stojanovska, L. (2014). Cholesterol reduction mechanisms and fatty acid composition of cellular membranes of probiotic *Lactobacilli* and *Bifidobacteria*. *Journal of Functional Foods*, 9, 295-305.

Mönckeberg, F., & Corsini, G. (2011). Microbiota intestinal, metabolismo y balance calórico. *Revista chilena de nutrición*, 38(4), 477-481.

Montgomery, Rex. Conway, Thomas W. Spector, Arthur A. (1992). Bioquímica: ... Fecha Publicación 19920000; Editorial: Mosby-Year Book; Temas: Bioquímica.

Morelli, L. (2007). In vitro assessment of probiotic bacteria: From survival to functionality. *International Dairy Journal*, 17(11), 1278-1283. DOI: 10.1016/j.idairyj.2007.01.015

Muñoz, O. M., García, Á. A., Fernández-Ávila, D., Higuera, A., Ruiz, Á. J., Aschner, P., ... & Villalba, Y. (2015). Guía de práctica clínica para la prevención, detección temprana, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de las dislipidemias: evaluación del riesgo cardiovascular. *Revista colombiana de Cardiología*, 22(6), 263-269.

Pal, T. S., Malik, R. K., Katkamwar, S. G., & Kaur, G. (2014). Hypocholesterolemic effects of *Lactobacillus reuteri* LR6 in rats fed on high-cholesterol diet. *International journal of food sciences and nutrition*, 66(1), 71-75.

Park, S., Kang, J., Choi, S., Park, H., Hwang, E., Kang, Y., ... & Ji, Y. (2018). Cholesterol-lowering effect of *Lactobacillus rhamnosus* BFE5264 and its influence on the gut microbiome and propionate level in a murine model. *PLoS One*, 13(8), e0203150.

Parséus, A., Sommer, N., Sommer, F., Caesar, R., Molinaro, A., Ståhlman, M., ... & Bäckhed, F. (2017). Microbiota-induced obesity requires farnesoid X receptor. *Gut*, 66(3), 429-437.

Pavía, A. A., Alcocer, M. A., Ruiz, E. D., Mayorga, J. L., Mehta, R., Díaz, F. A., ... & Rodríguez, M. (2022). Guía de práctica clínica mexicana para el diagnóstico y tratamiento de las dislipidemias y enfermedad cardiovascular aterosclerótica. *Archivos de cardiología de México*, 92, 1-62.

Portune, K. J., Benítez-Páez, A., Del Pulgar, E. M. G., Cerrudo, V., & Sanz, Y. (2017). Gut microbiota, diet, and obesity-related disorders—The good, the bad, and the future challenges. *Molecular nutrition & food research*, 61(1), 1600252.

Prados, A., Gómez-Martínez, S., Nova, E., & Marcos, A. (2015). El papel de los probióticos en el manejo de la obesidad. *Nutrición Hospitalaria*, 31(1), 10-18.

Guía de Tratamiento Farmacológico de Dislipidemias para el primer nivel de atención (2013). Centro Nacional de Programas Preventivos y Control de Enfermedades Programa de Salud en el Adulto y en el Anciano, Secretaría de Salud. *Rev Mex Cardiol*, 24(3), 103-129.

Qayyum, N., Shuxuan, W., Yantin, Q., Ruiling, W., Wang, S., Ismael, M., & Lü, X. (2023). Characterization of Short-chain fatty acid-producing and cholesterol assimilation potential probiotic Lactic acid bacteria from Chinese fermented rice. *Food Bioscience*, 52, 102404.

Razmpoosh, E., Javadi, A., Ejtahed, H. S., Mirmiran, P., Javadi, M., & Yousefinejad, A. (2019). The effect of probiotic supplementation on glycemic control and lipid profile in patients with type 2 diabetes: A randomized placebo-controlled trial. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, 13(1), 175-182.

Real, J. T., & Ascaso, J. F. (2021). Metabolismo lipídico y clasificación de las hiperlipemias. *Clínica e Investigación en Arteriosclerosis*, 33, 3-9.

Requena, T., Barroso, E., García-Cayuela, T., Bustos, I., Martínez-Cuesta, M. C., & Peláez, C. (2013). Papel de la microbiota intestinal en la obesidad humana. Empleo de prebióticos y probióticos.

- Rezazadeh, L., Gargari, B. P., Jafarabadi, M. A., & Alipour, B. (2019). Effects of probiotic yogurt on glycemic indexes and endothelial dysfunction markers in patients with metabolic syndrome. *Nutrition*, 62, 162-168.
- Rivas-Gomez, B., Almeda-Valdés, P., Tussié-Luna, M. T., & Aguilar-Salinas, C. A. (2018). Dyslipidemia in Mexico, a call for action. *Revista de Investigación Clínica*, 70(5), 211-216.
- Rodrigues, A. C., de Oliveira, M. N., Delile, A., & Béal, C. (2016). Survival of *Bifidobacterium* strains in organic fermented milk is improved as a result of membrane fatty acid composition. *International Dairy Journal*, 61, 1-9.
- Rodriguez, JM. (2015) Probióticos: del laboratorio al consumidor. Departamento de Nutrición, Bromatología y Tecnología de los Alimentos, Universidad Complutense de Madrid. España. ISSN 0212-1611 *Nutricion Humana*.
- Roldán Chaboy, S. (2021). Patentes e innovación en España: análisis de la biotecnología sanitaria a través de las patentes.
- Romero, E., Alonso, C., Pardo, C., Casado, M., & Vicario, M. (2015). Función barrera intestinal y su implicación en enfermedades digestivas. *Revista Española de Enfermedades Digestivas*, 107(11), 686-696.
- Rondon, L., Añez Zavala, M., Salvatierra Hidalgo, A., Meneses Barrios, R. T., & Heredia Rodriguez, M. T. (2015). Probióticos: generalidades. *Archivos Venezolanos de Puericultura y Pediatría*, 78(4), 123-128.
- Ruiz Álvarez, V., Puig Peña, Y., & Rodríguez Acosta, M. (2010). Microbiota intestinal, sistema inmune y obesidad. *Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas*, 29(3), 364-397.
- Ruiz, M. J. (2019). Aislamiento e identificación de bacterias ácido lácticas con actividad inhibitoria de bacterias implicadas en enfermedades transmitidas por alimentos.
- Salazar, B. C., & Montoya, O. I. (2003). Importancia de los probióticos y prebióticos en la salud humana. *Vitae*, 10(2), 20-26.
- Salminen S, Isolauri E, Salminen E. (1996) Probiotics and stabilisation of the gut mucosal barrier. *Asia Pac J Clin Nutr*. Mar;5(1):53-6. PMID: 24394468.
- Sánchez Rodríguez, M. T. (2018). Formas farmacéuticas sólidas destinadas a la bioterapia con microorganismos probióticos.
- Sankar, S. A., Lagier, J. C., Pontarotti, P., Raoult, D., & Fournier, P. E. (2015). The human gut microbiome, a taxonomic conundrum. *Systematic and applied microbiology*, 38(4), 276-286.
- Sanz, Y., Santacruz, A., & Dalmau, J. (2009). Influencia de la microbiota intestinal en la obesidad y las alteraciones del metabolismo. *Acta Pediatr Esp*, 67(9), 437-442.
- Sharma, K., Mahajan, R., Attri, S. & Goel, G. (2017). Selection of indigenous *Lactobacillus paracasei* CD4 and *Lactobacillus gastricus* BTM 7 as probiotic: assessment of traits combined with principal component analysis. *Journal of Applied Microbiology*, 122(5), 1310-1320. DOI:10.1111/jam.13426

- Sharma, M., Wasan, A., & Sharma, R. K. (2021). Recent developments in probiotics: An emphasis on *Bifidobacterium*. *Food Bioscience*, 41, 100993.
- Sharma, V., Garg, S., & Aggarwal, S. (2016). Probiotics and liver disease. *The Permanente Journal*, 17(4), 62.
- Shin, H. S., Park, S. Y., Lee, D. K., Kim, S. A., An, H. M., Kim, J. R., ... & Ha, N. J. (2010). Hypocholesterolemic effect of sonication-killed *Bifidobacterium longum* isolated from healthy adult Koreans in high cholesterol fed rats. *Archives of pharmacal research*, 33, 1425-1431.
- Simoni Berra, M. Á. (2017). Relación entre factores ambientales, microbiota y obesidad (Master's thesis, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla).
- Simons, L. A., Amansec, S. G., & Conway, P. (2006). Effect of *Lactobacillus fermentum* on serum lipids in subjects with elevated serum cholesterol. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 16(8), 531-535.
- Stancu, C. S., Sanda, G. M., Deleanu, M., & Sima, A. V. (2014). Probiotics determine hypolipidemic and antioxidant effects in hyperlipidemic hamsters. *Molecular nutrition & food research*, 58(3), 559-568.
- Stenman, L. K., Waget, A., Garret, C., Klopp, P., Burcelin, R., & Lahtinen, S. (2014). Potential probiotic *Bifidobacterium animalis* ssp. lactis 420 prevents weight gain and glucose intolerance in diet-induced obese mice. *Beneficial microbes*, 5(4), 437-445.
- Sui, Y., Liu, J., Liu, Y., Wang, Y., Xiao, Y., Gao, B., & Zhu, D. (2021). *In vitro* probiotic characterization of *Lactobacillus* strains from fermented tangerine vinegar and their cholesterol degradation activity. *Food Bioscience*, 39, 100843.
- Tallyne, A. S., Cavalcanti, I. D. L., de Lima Fernandes, M. A., de Oliveira Coimbra, C. G., & de Souza Lima, G. M. (2020). Effect of *Zymomonas mobilis* probiotic on cholesterol and its lipoprotein fractions and the intestinal regulation. *Clinical Nutrition*, 39(12), 3750-3755.
- Tang, C., Kong, L., Shan, M., Lu, Z., & Lu, Y. (2021). Protective and ameliorating effects of probiotics against diet-induced obesity: A review. *Food Research International*, 147, 110490.
- Tinahones, F. J. (2017). La importancia de la microbiota en la obesidad. *Rev Esp Endocrinol Pediatr*, 8(1), 16-20.
- Tormo Carnicé, R. (2006). Probióticos. Concepto y mecanismos de acción. *An. pediatri.*(2003, Ed. impr.), 30-41.
- Tsai, T. Y., Chen, L. Y., & Pan, T. M. (2014). Effect of probiotic-fermented, genetically modified soy milk on hypercholesterolemia in hamsters. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*, 47(1), 1-8.
- Valant, E. K., Dalakoura-Karagkouni, K., Siasos, G., Kardassis, D., Eliopoulos, A. G., & Sanoudou, D. (2020). Advances in biological therapies for dyslipidemias and atherosclerosis. *Metabolism*, 116, 154461.

- Valdovinos-Díaz, M. Á. (2021). Probióticos en Síndrome de Intestino Irritable: ¿ Están listos para la práctica clínica?. *Acta Gastroenterológica Latinoamericana*, 51(3), 271-278.
- Van Olden, C., Groen, A. K., & Nieuwdorp, M. (2015). Role of intestinal microbiome in lipid and glucose metabolism in diabetes mellitus. *Clinical therapeutics*, 37(6), 1172-1177.
- Wang, C., Zhang, C., Li, S., Yu, L., Tian, F., Zhao, J. & Zhai, Q. (2020). Effects of probiotic supplementation on dyslipidemia in type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Foods*, 9(11), 1540.
- Wang, X., Ba, T., Cheng, Y., Zhang, P., & Chang, X. (2021). Probiotics alleviate adipose inflammation in high-fat diet-induced obesity by restoring adipose invariant natural killer T cells. *Nutrition*, 89, 111285.
- Wang, Y., Dilidaxi, D., Wu, Y., Sailike, J., Sun, X., & Nabi, X. H. (2020). Composite probiotics alleviate type 2 diabetes by regulating intestinal microbiota and inducing GLP-1 secretion in db/db mice. *Biomedicine & pharmacotherapy*, 125, 109914.
- Wong, C., Harris, P. J., & Ferguson, L. R. (2016). Potential benefits of dietary fiber intervention in inflammatory bowel disease. *International journal of molecular sciences*, 17(6), 919.
- Wong, Shi, S., Liu, B., Shan, M., Tang, D., Zhang, W., ... & Wang, Y. (2019). Bioactive compounds from herbal medicines to manage dyslipidemia. *Biomedicine & pharmacotherapy*, 118, 109338.
- Xiao, J. Z., Kondo, S., Takahashi, N., Miyaji, K., Oshida, K., Hiramatsu, A., ... & Hosono, A. (2003). Effects of milk products fermented by *Bifidobacterium longum* on blood lipids in rats and healthy adult male volunteers. *Journal of dairy science*, 86(7), 2452-2461.
- Xiao, S., Zhang, Z., Chen, M., Zou, J., Jiang, S., Qian, D., & Duan, J. (2019). Xiexin Tang ameliorates dyslipidemia in high-fat diet-induced obese rats via elevating gut microbiota-derived short chain fatty acids production and adjusting energy metabolism. *Journal of ethnopharmacology*, 241, 112032.
- Xiao, Y., Yang, C., Xu, H., Wu, Q., Zhou, Y., Zhou, X., & Miao, J. (2020). Procyanidin B2 prevents dyslipidemia via modulation of gut microbiome and related metabolites in high-fat diet fed mice. *Journal of Functional Foods*, 75, 104285.
- Zavala, C. (2000). Metabolismo de las lipoproteínas y significado clínico. *Clínica Las Condes*, 11.
- Zhang, F., Qiu, L., Xu, X., Liu, Z., Zhan, H., Tao, X., ... & Wei, H. (2017). Beneficial effects of probiotic cholesterol-lowering strain of *Enterococcus faecium* WEFA23 from infants on diet-induced metabolic syndrome in rats. *Journal of dairy science*, 100(3), 1618-1628.
- Zhang, W., Shi, S., Liu, B., Shan, M., Tang, D., Ji, X. ... & Wang, Y. (2018). Bioactive compounds from herbal medicines to manage dyslipidemia. *Biomedicine & pharmacotherapy*, 118, 109338.
- Zhao, X., Higashikawa, F., Noda, M., Kawamura, Y., Matoba, Y., Kumagai, T., & Sugiyama, M. (2012). The obesity and fatty liver are reduced by plant-derived *Pediococcus pentosaceus* LP28 in high fat diet-induced obese mice. *PLoS One*, 7(2), e30696.