

Ciencia e Investigación Divulgación

CeI
Divulgación

Primera revista argentina de información científica / Fundada en enero de 1945

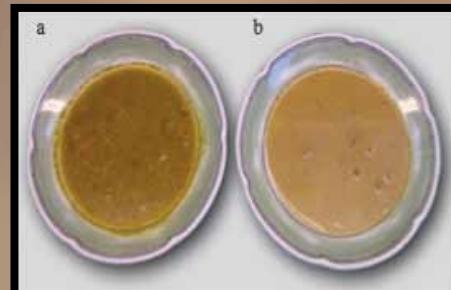


MATERIALES NANOCOMPUESTOS A PARTIR DE ALMIDÓN DESTINADOS AL SECTOR EMBALAJES

■ Nancy Lis García, Laura Ribba,
Lucía Famá, Alain Dufresne,
Mirta Aranguren, Silvia Goyanes

SOPA CONCENTRADA CON AGREGADO DE LEVADURA DE CERVEZA

■ M. Rabey,
J. R. Wagner



EXOPOLISACÁRIDOS DE BACTERIAS LÁCTICAS Y SU APLICACIÓN EN EL DESARROLLO DE ALIMENTOS FUNCIONALES

■ Analía G. Abraham

LACTOBACILLUS RHAMNOSUS CRL1505 EL PRIMER PROBIÓTICO SOCIAL

■ Julio Villena, Susana Salva,
Martha Núñez, Graciela Font,
Susana Álvarez



Asociación Argentina para el Progreso de las Ciencias

COLEGIADO DIRECTIVO

Presidente
Dr. Miguel Ángel Blesa

Vicepresidente
Ing. Arturo J. Martínez

Secretaria
Dra. Alicia Sarce

Tesorero
Dr. Horacio H. Camacho

Protesorero
Dr. Carlos Alberto Rinaldi

Presidentes Anteriores
Dra. Nidia Basso
Dr. Alberto C. Taquini (h)

Presidente Honorario
Dr. Horacio H. Camacho

Miembros Titulares
Ing. Juan Carlos Almagro
Dr. Alberto Baldi
Dr. Máximo Barón
Dr. Eduardo H. Charreau
Dra. Dora Alicia Gutiérrez
Ing. Oscar Mazzantini
Dr. Marcelo Vernengo
Dr. Juan R. de Xammar Oro

Miembros Institucionales
Sociedad Argentina de Cardiología
Sociedad Argentina de Farmacología Experimental
Sociedad Argentina de Hipertensión Arterial
Sociedad Argentina de Investigación Bioquímica
Sociedad Argentina de Investigación Clínica
Unión Matemática Argentina

Miembros Fundadores
Dr. Bernardo A. Houssay – Dr. Juan Bacigalupo – Ing. Enrique Butty
Dr. Horacio Damianovich – Dr. Venancio Deulofeu – Dr. Pedro I. Elizalde
Ing. Lorenzo Parodi – Sr. Carlos A. Silva – Dr. Alfredo Sordelli – Dr. Juan C. Vignaux – Dr.
Adolfo T. Williams – Dr. Enrique V. Zappi

AAPC

Avenida Alvear 1711 – 4º Piso
(C1014AAE) Ciudad Autónoma de Buenos Aires – Argentina
www.argentinapciencias.org

LACTOBACILLUS RHAMNOSUS CRL1505 EL PRIMER PROBIÓTICO SOCIAL

Palabras clave: *Lactobacillus rhamnosus* CRL1505, probiótico social, CERELA
Key words: *Lactobacillus rhamnosus* CRL1505, social probiotic, CERELA

El tracto respiratorio es una importante vía de entrada de microorganismos patógenos, muchos de los cuales inician allí su replicación, diseminándose luego al resto del organismo. Las infecciones del tracto respiratorio tanto virales como bacterianas, son una de las principales causas de muerte en niños durante los primeros años de vida. Las bacterias lácticas (BL) constituyen un grupo importante de microorganismos probióticos cuyo uso está muy difundido debido a sus propiedades beneficiosas sobre la salud. Numerosos trabajos de investigación han demostrado que las BL tienen efectos protectores contra las infecciones bacterianas y virales en el tracto gastrointestinal. Nos propusimos como objetivo de nuestras investigaciones evaluar los efectos de un Yogur Probiótico que contiene la cepa *L. rhamnosus* CRL1505 en la salud de los niños que asisten a centros comunitarios de zonas con necesidades básicas insatisfechas de la Provincia de Tucumán. Se evaluó el impacto del Yogur Probiótico en la inmunidad de mucosas y se estudió su efecto sobre la incidencia y severidad de infecciones gastrointestinales y respiratorias. Este nuevo alimento probiótico ha sido incluido en programas Oficiales de Nutrición en la Argentina. Desde 2008, el yogur probiótico que contiene *L. rhamnosus* CRL1505 (YOGURITO®) se administra diariamente a más de 200 mil niños en Tucumán.

The respiratory tract is a major route of entry of pathogens, many of which initiate replication there, then spreading through the body. Respiratory tract infections both viral and bacterial infections, are a major cause of death in children during the early years of life. Lactic acid bacteria (LAB) are an important group of probiotic whose use is widespread because of their beneficial health properties. Numerous research studies have shown that LAB has protective effects against bacterial and viral infections in the gastrointestinal tract. We set the objective of our research to evaluate the effects of a probiotic yoghurt containing strain *L. rhamnosus* CRL1505 in the health of children attending community centers in areas with unmet basic needs of the Province of Tucuman. We evaluated the impact of probiotic yogurt in mucosal immunity and studied its effect on the incidence and severity of gastrointestinal and respiratory infections. This new probiotic food has been included in government nutrition programs in Argentina. Since 2008, the probiotic yogurt containing *L. rhamnosus* CRL1505 (YOGURITO®) is administered daily over 200 thousand children in Tucumán.

■ LACTOBACILLUS RHAMNOSUS CRL1505 PROTEGE CONTRA INFECCIONES INTESTINALES Y RESPIRATORIAS

El tracto respiratorio es una importante vía de entrada de microor-

ganismos patógenos, muchos de los cuales inician allí su replicación, diseminándose luego al resto del organismo. Las infecciones del tracto respiratorio tanto virales como bacterianas, son una de las principales causas de muerte en niños durante

■ **Julio Villena¹,
Susana Salva¹,
Martha Núñez²,
Graciela Font³,
Susana Álvarez¹**

¹ Laboratorio de Bioquímica y Clínica Experimental. Centro de Referencia para Lactobacilos (CERELA-CONICET). Chacabuco 145 - T4000ILC. San Miguel de Tucumán, Tucumán, Argentina.

² Laboratorio Experimental de Alimentos. Centro de Referencia para Lactobacilos (CERELA-CONICET).

³ Laboratorio de Tecnología y Desarrollo. Centro de Referencia para Lactobacilos (CERELA-CONICET).

salvarez@cerela.org.ar

los primeros años de vida (Bryce et al., 2005; Lopez et al., 2006; Black et al., 2008). Estas infecciones representan además un importante motivo de ausencia escolar y laboral en los meses invernales. En los informes más recientes de la Organización

Mundial de la Salud (OMS), queda claro que la principal causa de muerte en niños menores de 5 años sigue siendo la neumonía (Rudan et al., 2008) y los agentes causantes más frecuentes de neumonía severa y fatal son *Streptococcus pneumoniae* como patógeno bacteriano y el Virus sincitial respiratorio como causa viral (Scott 2008).

Estudios epidemiológicos han demostrado que el Virus sincitial respiratorio es una importante causa de infecciones de vías respiratorias inferiores entre los menores de 5 años en los países en desarrollo. De hecho, el Virus sincitial respiratorio es el causante del 42 al 45% de las infecciones de vías respiratorias bajas registradas en hospitales para niños menores de 2 años (Bryce et al., 2005; Lopez et al., 2006; Black et al., 2008). Por otro lado, las infecciones respiratorias producidas por *S. pneumoniae* constituyen un importante problema de Salud Pública, particularmente en países subdesarrollados, ya que de acuerdo a datos de la OMS, la neumonía por neumococos ocasiona entre 500.000 y 1,4 millones de muertes en el mundo por año y en general, las infecciones producidas por este patógeno afectan alrededor de 10 millones de personas en todo el mundo anualmente, de los cuales casi 1 millón corresponden a niños de países emergentes o en vías de desarrollo (Bryce et al., 2005; López et al., 2006; Black et al., 2008). Esta diferencia con los países del primer mundo radica en múltiples causas, entre las cuales son importantes como factores de riesgo para las infecciones respiratorias: el bajo peso de los niños al nacer, una alimentación deficiente, la pérdida de la lactancia materna, el hacinamiento en el hogar y/o en la escuela como también el déficit de Vitamina A en algunas regiones. Un artículo publicado por la OMS identifica como uno de los problemas más re-

levantes en esta área, el desconocimiento de las causas por las que los niños mueren de neumonía y plantea que la dilucidación de los mecanismos que controlan la magnitud de la respuesta inflamatoria podría ofrecer oportunidades prácticas para influenciar en el resultado de la enfermedad (Scott 2008).

Las bacterias lácticas (BL) constituyen un grupo importante de microorganismos probióticos cuyo uso está muy difundido debido a sus propiedades beneficiosas sobre la salud. Numerosos trabajos de investigación han demostrado que las BL tienen efectos protectores contra las infecciones bacterianas y virales en el tracto gastrointestinal (Pang et al., 2012). Tradicionalmente las investigaciones sobre el papel de los probióticos en la protección contra patógenos se ha centrado en su efecto frente a infecciones intestinales. Sin embargo, en la actualidad hay evidencia de que los probióticos son capaces de regular la respuesta inmune fuera del tracto gastrointestinal, incluyendo la mucosa respiratoria (Villena et al., 2011). En estudios realizados en modelos animales, se ha demostrado que la administración oral de algunas cepas de BL probióticas protege contra agentes patógenos respiratorios tales como *Streptococcus pneumoniae* (Racedo et al., 2006; Villena et al., 2005; Villena et al., 2008), *Pseudomonas aeruginosa* (Álvarez et al., 2001) y virus respiratorios (Hori et al., 2002). Por otra parte, algunos estudios en humanos demostraron que la administración de probióticos ha sido asociada con una menor incidencia de neumonía asociada a ventilación mecánica (Morrow et al., 2010), reducción de las infecciones respiratorias en niños sanos y hospitalizados (Hatakka et al., 2001; Hojsak et al., 2010a, b) y disminución de la duración del resfriado común (de Vrese et al., 2006).

Desde hace más de 10 años nuestro grupo estudia la posibilidad de aplicación de BL probióticas y recombinantes como alternativas válidas para incrementar la resistencia a infecciones respiratorias (Álvarez et al., 2007; Álvarez et al., 2009; Villena et al., 2011) en huéspedes inmunocompetentes e inmunocomprometidos. En este sentido, demostramos que la administración oral o nasal de BL tiene influencia en la respuesta inflamatoria frente a infecciones respiratorias e impide la diseminación de los patógenos (Villena et al., 2009; 2011). De este modo la utilización de terapias preventivas con BL para mejorar las defensas mucosas e impedir las complicaciones derivadas de la respuesta inflamatoria significaría un recurso importante para disminuir la morbilidad y la mortalidad asociadas a las enfermedades infecciosas.

Con el objetivo de desarrollar un nuevo alimento funcional capaz de mejorar la inmunidad contra infecciones intestinales y respiratorias, varias cepas de *Lactobacillus* aisladas de leche de cabra fueron evaluadas de acuerdo a su capacidad para modular la producción de citoquinas en sangre y en mucosas intestinal y respiratoria. Encontramos que la administración oral de dos de las cepas de *Lactobacillus* evaluadas, *Lactobacillus rhamnosus* CRL1505 y *L. rhamnosus* CRL1506, fueron capaces de inducir perfiles diferenciales de citoquinas, en especial cuando su efecto se evaluó en la mucosa respiratoria. Además, demostramos que *L. rhamnosus* CRL1505 estimula la respuesta inmune innata y adaptativa en el intestino de una manera dosis-dependiente y confiere resistencia a la infección con *Salmonella typhimurium* en ratones inmunocompetentes (Salva et al., 2010) e inmunocomprometidos por desnutrición (Salva et al., 2011; Salva et al., 2012). Por otra parte, hemos de-

mostrado también que *L. rhamnosus* CRL1505, administrado por vía oral, es capaz de aumentar la resistencia a la infección neumocócica en ratones inmunocompetentes y que este efecto está asociado a mejoras de las respuestas inmune innata y adaptativa en el tracto respiratorio (Salva et al., 2010). Además, nuestras investigaciones mostraron que el uso del probiótico *L. rhamnosus* CRL1505 como un suplemento en una dieta de renutrición es capaz de mejorar el número y la funcionalidad de las células del sistema inmune que participan en la respuesta frente a una infección neumocócica en ratones desnutridos (Salva et al., 2011).

Nuestros estudios en modelos animales proporcionaron claras evidencias de que *L. rhamnosus* CRL1505 mejora la respuesta inmune en intestino y vías respiratorias. Sin embargo, el efecto inmunomodulador de esta cepa debía ser demostrado en estudios clínicos en humanos. Por lo tanto, nos propusimos como siguiente objetivo de nuestras investigaciones evaluar los efectos de un Yogur Probiótico que contiene la cepa *L. rhamnosus* CRL1505 en la salud de los niños que asisten a centros comunitarios de zonas con necesidades básicas insatisfechas de la Provincia de Tucumán. Se evaluó el impacto del Yogur Probiótico en la inmunidad de mucosas y se estudió su efecto sobre la incidencia y severidad de infecciones gastrointestinales y respiratorias.

■ EFECTO DE LACTOBACILLUS RHAMNOSUS CRL1505 EN LA SALUD DE LOS NIÑOS

La reducción de las enfermedades prevenibles de la infancia entre los niños en edad preescolar en los países en desarrollo es uno de los objetivos más importantes de los Sistemas de Salud Pública. Estas enfermedades no sólo impactan

en la mortalidad infantil, sino que también afectan el desarrollo de los niños. Se ha estimado que 5,2 millones de niños menores de cinco años mueren cada año debido a enfermedades infecciosas prevenibles como la neumonía y la diarrea (Bryce et al., 2005). Mas aun, estudios recientes sugieren un 21% de las defunciones mundiales en los niños menores de 5 años de edad son atribuibles a la malnutrición y su relación sinérgica con las enfermedades infecciosas prevenibles (López et al., 2006; Black et al., 2008). Nuestra región no escapa a estas estadísticas mundiales. La fortificación con probióticos podría ser una de las posibles intervenciones para reducir la incidencia de infecciones y la mortalidad asociada a ellas (Sazawal et al., 2010).

No existen demasiados estudios sobre el uso de probióticos en la prevención de las enfermedades comunes de la infancia en comunidades de países en desarrollo. Tampoco son numerosos los estudios clínicos que han evaluado el efecto de probióticos en otras enfermedades infecciosas que no sean las causadas por patógenos intestinales. En este sentido, nuestro trabajo representa el primer estudio clínico aleatorizado y controlado con placebo, que evaluó el efecto de un yogurt probiótico en el intestino y en sitios mucosos distantes en niños de Tucumán, Argentina.

Nuestro grupo realizó un estudio interdisciplinario con el apoyo de la SECyT (en el marco de los Programas Especiales) y del Gobierno de la Provincia de Tucumán: "Evaluación de los efectos de un prebiótico láctico en la salud de los niños", destinado a evaluar los efectos de un Yogur Prebiótico contenido la cepa *L. rhamnosus* CRL1505, previamente probado en los modelos experimentales, sobre la salud de niños que concu-

rren a centros comunitarios de zonas con necesidades básicas insatisfechas de la Provincia de Tucumán. Este fue un ensayo clínico a doble ciego, en el cual se administró el Yogur Probiótico a una población de niños (de 2 a 6 años de edad), durante 6 meses. Los resultados se evaluaron estadísticamente en forma comparativa con una población similar del mismo centro comunitario que recibió un alimento placebo (sin probiótico) de características análogas.

Demostramos que la administración de *L. rhamnosus* CRL1505 mejora la inmunidad de mucosas y reduce la incidencia y la gravedad de las infecciones intestinales y respiratorias en los niños. Cuando se estudió el tipo de eventos infecciosos de acuerdo a su ubicación y los síntomas, la frecuencia de los mismos fue compatible con la prevalencia reportada en nuestro país. Las enfermedades infecciosas más comunes fueron las infecciones respiratorias superiores, seguidas de la angina de pecho y luego infecciones respiratorias bajas (bronquitis aguda) y diarrea (Bardach et al., 2011; Wolf et al., 2006; Gentile et al., 2012; Edmond et al., 2012; Stupka et al., 2009). En nuestro estudio pudimos observar que el 34% de los niños que consumieron el Yogur Probiótico mostraron algún tipo de cuadro infeccioso, mientras que en el grupo placebo este valor fue mayor alcanzando un 66% de los niños. Estos resultados demuestran una reducción significativa en la incidencia de eventos infecciosos asociados con el consumo de *L. rhamnosus* CRL1505. También se evaluó la presencia o ausencia de fiebre durante los eventos infecciosos, así como la necesidad del tratamiento con antibióticos en los niños que sufrieron de infecciones, como indicadores de gravedad. Hubo una disminución significativa en la presencia de fiebre en los

niños que consumieron Yogur Probiótico, así como una disminución en la necesidad de tratamiento antibiótico, lo que indica infecciones menos graves en comparación con el grupo placebo.

Varios estudios han demostrado que los probióticos son capaces de mejorar la inmunidad intestinal y reducir la susceptibilidad a los patógenos intestinales en los niños. Por ejemplo, un estudio demostró que la administración de *L. reuteri* acortó significativamente la duración de la diarrea producida por rotavirus en niños pequeños (Shornikova et al., 1997). Otro ensayo clínico demostró que el consumo de una combinación de *L. rhamnosus* y *L. reuteri* induce una reducción en la duración de diarreas no severas en niños (Rosenfeldt et al., 2002). Recientemente, un meta-análisis realizado por Salari et al., (2012) mostró que la administración de probióticos es efectiva para reducir significativamente la duración de las diarreas y la fiebre en los niños. Estos estudios evidencian los efectos beneficiosos de diferentes cepas de lactobacilos probióticos en las infecciones gastrointestinales y están de acuerdo con nuestros resultados.

Por el contrario, pocos estudios han evaluado si los probióticos son capaces de prevenir las infecciones respiratorias y reducir su gravedad en los niños. Algunos estudios han examinado el papel de los probióticos en la prevención de infecciones de las vías respiratorias en personas sanas (de Vrese et al., 2005; Kukkonen et al., 2008); en particular en guarderías infantiles (Hatakka et al., 2001; Weizman et al., 2005). Resultados de un estudio que evaluó el efecto de *Bifidobacterium lactis* o *Lactobacillus reuteri* no mostraron un efecto beneficioso asociado al consumo de dichos microorganismos en cuanto a la incidencia o

duración de las enfermedades respiratorias (Weizman et al., 2005). Por otro lado, estudios aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo realizados en guarderías infantiles mostraron que la administración de *Lactobacillus GG* indujo una reducción en el número de niños que sufrieron de infecciones del tracto respiratorio (Hatakka et al., 2001; Hojsak et al., 2010). Además se ha reportado que el tratamiento con *Lactobacillus GG* reduce significativamente el riesgo de desarrollar infecciones nosocomiales del tracto respiratorio en los niños hospitalizados en salas de pediatría (Hojsak et al., 2010). Estos resultados sugieren que no todas las cepas de probióticos que son capaces de estimular las defensas intestinales, son capaces de mejorar la inmunidad respiratoria. Por lo tanto, es importante llevar a cabo estudios exhaustivos sobre cepas específicas, de acuerdo a su potencial uso terapéutico, para seleccionar cepas con alto potencial para lograr el efecto funcional deseado. En este sentido, los estudios sistemáticos en modelos animales apropiados, en los cuales evaluamos la capacidad de diferentes cepas de BL para mejorar la inmunidad respiratoria, nos han permitido seleccionar una cepa que posee un efecto beneficioso en los seres humanos, el cual se ha demostrado en este ensayo clínico.

El estudio de los mecanismos responsables de los efectos beneficiosos de los probióticos en el intestino ha documentado efectos antimicrobianos directos así como la mejora en la función de la barrera mucosa como resultado de los efectos de dichos microorganismos sobre la inmunidad innata y adaptativa. Sin embargo, los mecanismos responsables de la mejora de las defensas contra las infecciones respiratorias no han sido completamente dilucidados. En este sentido, hemos he-

cho algunos progresos en el conocimiento de los mecanismos inmunitarios implicados en el efecto protector de *L. rhamnosus CRL1505* contra los patógenos respiratorios (Villena et al., 2012).

Nuestro laboratorio ha demostrado que la administración oral de ciertas cepas de BL es capaz de inducir el ciclo de IgA e incrementar la población de células IgA⁺ en el tracto respiratorio (Racedo et al., 2006; Villena et al., 2006; 2008). En el caso de *L. rhamnosus CRL1505* hemos encontrado que esta cepa es capaz de aumentar el número de células IgA⁺ en intestino y bronquios de ratones (Salva et al., 2010). También demostramos que *L. rhamnosus CRL1505* mejora la producción de anticuerpos IgA anti-neumococo en las vías respiratorias (Salva et al., 2010). La producción de IgA en el tracto respiratorio durante los procesos infecciosos es importante porque evita la colonización de los tejidos mucosos y la posterior propagación del patógeno hacia la circulación sistémica (Twigg, 2005). Además, los anticuerpos IgA pueden unirse a antígenos y minimizar su entrada con una consecuente reducción en las reacciones inflamatorias, lo cual impide los efectos potencialmente perjudiciales en el tejido asociados a la respuesta inflamatoria desregulada. En nuestro estudio clínico encontramos niveles de IgA superiores en los niños que recibieron el Yogur Probiótico comparados con el grupo placebo. Por lo tanto, asumimos que la estimulación del ciclo de IgA y la mejora de los niveles de anticuerpos IgA inducida por *L. rhamnosus CRL1505* podría explicar en parte la mayor resistencia de los niños a las infecciones respiratorias y la menor gravedad de las mismas.

Por otro lado, se sabe que muchos de los síntomas asociados con resfriados comunes y otras infeccio-

nes respiratorias son un resultado de la respuesta inflamatoria del huésped. Por lo tanto, los compuestos con la capacidad para mejorar la inmunidad y controlar la inflamación desregulada pueden ser de gran utilidad para disminuir la severidad de las infecciones respiratorias. En este sentido, se ha demostrado en estudios con animales que los tratamientos con *L. rhamnosus* CRL1505 antes de la infección neumocócica induce un aumento significativo de los niveles de la citoquina reguladora IL-10 en pulmones y suero (Salva et al., 2010). En consecuencia y de acuerdo con otros reportes (Kerr et al., 2002), el incremento de los niveles de IL-10 sería valioso para atenuar el daño inflamatorio y las alteraciones fisiopatológicas en los pulmones infectados con neumocosos. Según nuestros resultados, el tratamiento con *L. rhamnosus* CRL1505 resultaría beneficioso para regular el equilibrio entre las citoquinas pro-y anti-inflamatorias, lo que permitiría una respuesta inflamatoria más efectiva contra la infección. Esta respuesta inflamatoria controlada, inducida por *L. rhamnosus* CRL1505 podría explicar el efecto beneficioso de esta cepa en la incidencia y severidad del resfriado común y las infecciones de vías aéreas superiores observado en los niños que recibieron el Yogur Probiótico.

A pesar de que no evaluamos la etiología de la diarreas en nuestro estudio, reportes anteriores han demostrado que los rotavirus y adenovirus son los responsables de la mayoría de los casos de infección intestinal en los niños (Stupka et al., 2009). Además, los patógenos virales como el virus sincitial respiratorio, metapneumovirus humano, virus de la gripe A, virus de la parainfluenza y rinovirus son considerados los principales virus causantes de enfermedades de las vías respiratorias en los niños (Wolf et al., 2006). Por lo

tanto, los resultados de este estudio sugieren que la administración de *L. rhamnosus* CRL1505 puede proporcionar una de las posibles intervenciones para reducir la incidencia y la morbilidad de las infecciones comunes de la infancia, especialmente aquellas asociadas a las infecciones virales. Los mecanismos celulares y moleculares implicados en la mejora de la inmunidad antiviral inducida por *L. rhamnosus* CRL1505 es un tema interesante para futuras investigaciones y nuestro grupo está logrando importantes avances en ese sentido.

Nuestro estudio clínico ha demostrado que el consumo de un producto lácteo fermentado que contiene *L. rhamnosus* CRL1505 está asociado con una disminución significativa en la duración y la gravedad de las infecciones y proporciona la primera evidencia de que un producto lácteo fermentado que contiene esta cepa puede tener un efecto beneficioso contra las infecciones respiratorias en los niños pequeños. Basados en los resultados resumidos en este trabajo y considerando la alta morbilidad y mortalidad en los niños, especialmente asociados con las enfermedades pulmonares infecciosas, la administración de un producto lácteo que contiene el probiótico *L. rhamnosus* CRL1505 puede ser útil para mejorar el estado de salud de esta población vulnerable.

■ CONCLUSIONES

En el año 2003, la provincia de Tucumán fue tristemente conocida por casos severos de desnutrición infantil. A partir de esta situación, un grupo de investigadores de CERELA sentimos la necesidad de acercar la Ciencia y la Tecnología a poblaciones carenciales y contribuir con nuestro conocimiento y experiencia en un tema de vanguardia: la Nutrición Funcional. Desarrollamos así

un Yogur Probiótico con capacidad de estimular las defensas naturales (sistema inmunológico) y con efecto preventivo de infecciones respiratorias e intestinales. Además de los efectos en el estado de salud de la población infantil como se describió, se realizaron talleres de concientización para padres y tutores de los niños destacándose los beneficios de una alimentación saludable y hábitos de higiene; se dictaron talleres de entrenamiento y capacitación a los participantes del proyecto respecto a la asistencia a los niños en comedores y escuelas durante el consumo del probiótico social, así como también a los empleados de la planta láctea productora para un mejor manejo del proceso industrial.

Este nuevo alimento probiótico ha sido incluido en programas Oficiales de Nutrición en la Argentina. Desde 2008, el yogur probiótico que contiene *L. rhamnosus* CRL1505 (YOGURITO®) se administra diariamente a más de 200 mil niños en Tucumán gracias a las acciones del Gobierno (Ministerio de Desarrollo Social). El uso de la cepa CRL1505 para mejorar la salud de los niños ya ha trascendido los límites de la provincia de Tucumán y otras provincias de Argentina también están participando en este programa social y más niños están siendo beneficiados con el prebiótico YOGURITO®.

El proyecto social YOGURITO® tiene múltiples efectos positivos en la comunidad a diferentes niveles. Entre otros:

1) En salud y educación: Al mejorar el estado de salud de los niños hay menor ausentismo y mayor rendimiento escolar.

2) En el sistema productivo y las cadenas regionales de valor: Mayor crecimiento, rentabilidad y activo productivo de la cuenca lechera y



de las plantas de elaboración, fortalecimiento de PyMES, generación de empleo genuino y reactivación de mercados.

3) En la formación de RRHH: Mayor capacitación técnica y reconvertión de la mano de obra.

4) En la Sociedad, como parte activa de este moderno concepto de innovación.

5) En el sistema de Ciencia, Tecnología e Innovación, mediante la transformación del conocimiento tá-

cito en conocimiento explícito, con producción de bienes y servicios de mayor valor agregado.

En el marco de la nueva Gestión del Conocimiento y de los modernos Sistemas de Innovación, el programa YOGURITO (o probiótico social) gestado en CERELA-CONICET-Tucumán, es un paradigma de interacción entre los sectores: académico, político, productivo y la comunidad, que dio lugar a un “sistema local de desarrollo” o “sistema regional de innovación”, punto de partida de la transformación social trabajando

desde el propio territorio. El programa en sí mismo, es un Modelo de Gestión.

Hoy más que nunca, la Ciencia y la Tecnología constituyen el motor de aceleración del desarrollo y de las transformaciones económicas y sociales a partir de la innovación, para resolver problemas relacionados con la vulnerabilidad y la exclusión social. Si bien el objetivo primario del proyecto ha sido mejorar la calidad de vida de los niños de poblaciones en riesgo, reforzando su estado general de salud y facilitando la inclusión social, su aplicación tuvo impacto en la comunidad contribuyendo a un desarrollo sustentable de la cuenca lechera a través de la producción de alimentos probióticos diferenciados.

■ BIBLIOGRAFIA

Álvarez S, Herrero C, Bru E, Perdigón G. (2001) Effect of *Lactobacillus casei* and yogurt administration on prevention of *Pseudomonas aeruginosa* infection in young mice. J Food Prot. 64: 1768-74.

Álvarez S, Villena J, Racedo S, Salva S, Agüero G. Malnutrition, probiotics and respiratory infections. In: *Research Advances in Nutrition*. Global Research Network (Ed), India. 2007; 9-23.

Álvarez S, Villena J, Tohno M, Salva S, Kitazawa H. Modulation of innate immunity by lactic acid bacteria: impact on host response to infections. In: *Current Research in Immunology*. Global Research Network (Ed), India. 2009; 3: 87-126.

Bardach A, Ciapponi A, García-Martí S, Glujsky D, Mazzoni A, Fayad A, et al. (2011) Epidemiology of acute otitis media in

- children of Latin America and the Caribbean: a systematic review and meta-analysis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 75: 1062-70.
- Black RE, Allen LH, Bhutta ZA, Caulfield LE, de Onis M, Ezzat M et al. (2008) Maternal and child undernutrition: global and regional exposures and health consequences. *Lancet.* 371: 243-60.
- Bryce J, Boschi-Pinto C, Shibuya K, Black RE. (2005) WHO Child Health Epidemiology Reference Group. WHO estimates of the causes of death in children. *Lancet.* 365: 1147-52.
- de Vrese M, Winkler P, Rautenberg P, Harder T, Noah C, Laue C, et al. (2005) Effect of *Lactobacillus gasseri* PA 16/8, *Bifidobacterium longum* SP 07/3, *B. bifidum* MF 20/5 on common cold episodes: a doubleblind, randomized, controlled trial. *Clin Nutr.* 24: 481-91.
- de Vrese M, Winkler P, Rautenberg P, Harder T, Noah C, Laue C et al. (2006) Probiotic bacteria reduced duration and severity but not the incidence of common cold episodes in a doubleblind, randomized, controlled trial. *Vaccine.* 24: 6670-74.
- Edmond K, Scott S, Korczak V, Ward C, Sanderson C, Theodoratou E et al. (2012) Long term sequelae from childhood pneumonia; systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 7: e31239.
- Gentile A, Bardach A, Ciapponi A, Garcia-Marti S, Aruj P, Glujsovsky D et al. (2012) Epidemiology of community-acquired pneumonia in children of Latin America and the Caribbean: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis.* 16: e5-15.
- Hatakka K, Savilahti E, Pönkä A, Meurman JH, Poussa T, Näse L et al. (2001) Effect of long term consumption of probiotic milk on infections in children attending day care centers: doubleblind, randomised trial. *BMJ.* 322:1327.
- Hojšak I, Abdović S, Szajewska H, Milosević M, Krznarić Z, Kolacek S. (2010a) *Lactobacillus GG* in the prevention of nosocomial gastrointestinal and respiratory tract infections. *Pediatrics.* 125: e1171-77.
- Hojšak I, Snovak N, Abdović S, Szajewska H, Misak Z, Kolacek S. (2010b) *Lactobacillus GG* in the prevention of gastrointestinal and respiratory tract infections in children who attend day care centers: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Nutr.* 29: 312-6.
- Hori T, Kiyoshima J, Shida K., Yasui H. (2002) Augmentation of cellular immunity and reduction of influenza virus titer in aged mice fed *Lactobacillus casei* strain Shirota. *Clin Diagn Lab Immunol.* 9: 105-8.
- Kerr AR, Irvine JJ, Search JJ, Gingles NA, Kadioglu A, Andrew P, et al. (2002) Role of inflammatory mediators in resistance and susceptibility to pneumococcal infection. *Infect Immun.* 70: 1547-57.
- Kukkonen K, Savilahti E, Haahtela T, Juntunen-Backman K, Korpela R, Poussa T, et al. (2008) Long-term safety and impact in infection rates of postnatal probiotic and prebiotic (synbiotic) treatment: randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pediatrics.* 122: 8-12.
- López AD, Mathers CD, Ezzati M, Jamison DT, Murray CJL. (2006) Global and regional burden of disease and risk factors: systematic analysis of population health data. *Lancet.* 367: 1747-57.
- Morrow LE, Kollef MH, Casale TB. (2010) Probiotic prophylaxis of ventilator-associated pneumonia: a blinded, randomized, controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 182: 1058-64.
- Pang IK, Iwasaki A. (2012) Control of antiviral immunity by pattern recognition and the microbiome. *Immunol Rev.* 245: 209-26.
- Racedo S, Villena J, Medina M, Agüero G, Rodríguez V, Álvarez S. (2006) *Lactobacillus casei* administration reduces lung injuries in a *Streptococcus pneumoniae* infection in mice. *Microbes Infect.* 8: 2359-66.
- Rosenfeldt V, Michaelsen KF, Jakobsen M, Larsen CN, Møller PL, Tvede M, et al. (2002) Effect of probiotic *Lactobacillus* strains on acute diarrhea in a cohort of non hospitalized children attending day-care centers. *Pediatr Infect Dis J.* 21: 417-9.
- Rudan I, Boschi-Pinto C, Biloglav Z, Mulholland K, Campbell H. (2008) Epidemiology and etiology of childhood pneumonia. *Bull World Health Org.* 86: 408-16.
- Salari P, Nikfar S, Abdollahi M. (2012) A meta-analysis and systematic review on the effect of probiotics in acute diarrhea. *Inflamm Allergy Drug Targets.* 11:3-14.

- Salva S, Villena J, Álvarez S. (2010) Differential immunomodulatory activity of *Lactobacillus rhamnosus* strains isolated from goat milk: impact on intestinal and respiratory infections. *Int J Food Microbiol.* 141: 82-9.
- Salva S, Núñez M, Villena J, Ramón A, Font G, Álvarez S. (2011) Development of a fermented goats' milk containing *Lactobacillus rhamnosus*: *in vivo* study of health benefits. *J Sci Food Agric.* 91: 2355-62.
- Salva S, Merino MC, Agüero G, Gruppi A, Álvarez S. (2012) Dietary supplementation with probiotics improves hematopoiesis in malnourished mice. *PLoS One.* 7: e31171.
- Sazawal S., Dhingra U., Hiremath G., Sarkar A, Dhingra P, Dutta A et al. (2010) Prebiotic and probiotic fortified milk in prevention of morbidities among children: community-based, randomized, double-blind, controlled trial. *PLoS ONE.* 5: e12164.
- Scott JAG. (2008) The global epidemiology of childhood pneumonia 20 years on. *Bull World Health Org.* 86: 494-96.
- Shornikova AV, Casas IA, Mykkanen H, Salo E, Vesikari T. (1997) Bacterotherapy with *Lactobacillus reuteri* in rotavirus gastroenteritis. *Pediatr Infect Dis.* 16: 1103-7.
- Stupka JA, Carvalho P, Amarilla AA, Massana M, Parra GI. (2009) Argentinean National Surveillance Network for Diarrheas. National Rotavirus Surveillance in Argentina: high incidence of G9P[8] strains and detection of G4P[6] strains with porcine characteristics. *Infect Genet Evol.* 9: 1225-31.
- Twigg HL. Humoral immune defense (antibodies): recent advances. (2005) *Proc Am Thorac Soc.* 2: 417-21.
- Villena J, Racedo S, Agüero G., Bru E, Medina M, Álvarez S. (2005) *Lactobacillus casei* improves resistance to pneumococcal respiratory infection in malnourished mice. *J Nutr.* 135: 1462-69.
- Villena J, Racedo S, Agüero G, Álvarez S. (2006) Yogurt accelerates the recovery of defence mechanisms against *Streptococcus pneumoniae* in protein malnourished mice. *Br J Nutr.* 95: 591-602.
- Villena J, Medina M, Vintiñi E, Álvarez S. (2008) Stimulation of respiratory immunity by oral administration of *Lactococcus lactis*. *Can J Microbiol.* 54: 630-8.
- Villena J, Barbieri NP, Salva S, Herrera HM, Álvarez S. (2009) Nasal treatment with *Lactobacillus casei* enhances immunity against pneumococcal challenge in malnourished mice. *Microbiol Immunol.* 53: 636-46.
- Villena J, Oliveira ML, Ferreira P, Salva S, Álvarez S. (2011) Lactic acid bacteria in the prevention of pneumococcal respiratory infection: future opportunities and challenges. *Int Immunopharmacol.* 11: 1633-45.
- Villena J, Salva S, Núñez M, Corzo J, Tolaba R, Faedda J. (2012) Beneficial lactobacilli for improving respiratory defenses: the case of *Lactobacillus rhamnosus* CRL1505. In: *Lactobacillus: classification, uses and health implications.* NOVA Science publishers, *In press.*
- Weizman Z, Asli G, Alsheikh A. (2005) Effect of a probiotic infant formula on infections in child care centers: comparison of two probiotic agents. *Pediatrics.* 115: 5-9.
- Wolf DG, Greenberg D, Kalkstein D, Shemer-Avni Y, Givon-Lavi N, Saleh N, et al. (2006) Comparison of human metapneumovirus, respiratory syncytial virus and influenza A virus lower respiratory tract infections in hospitalized young children. *Pediatr Infect Dis J.* 25: 320-4.



Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas
Ciencia para el desarrollo