

# La familia de los bióticos en los primeros años de vida



Editado por:  
Seppo Salminen  
Hania Szajewska  
Jan Knol



Essential  
Knowledge  
Briefings

WILEY

---

**Editores:****Profesor Seppo Salminen**

Profesor, Director  
Foro de Alimentos Funcionales  
(Functional Foods Forum),  
Facultad de Medicina de la Universidad  
de Turku, Finlandia

**Profesora Hania Szajewska**

Profesora y Directora  
Departamento de Pediatría  
Universidad de Medicina de Varsovia  
Varsovia, Polonia

**Profesor Jan Knol**

Profesor de microbiología intestinal en los primeros años de vida  
Universidad de Wageningen  
Director - Plataforma de Biología y Microbiología Intestinal  
Danone Nutricia Research  
Utrecht, Países Bajos

**Redactora médica:**

Geraldine Skidmore  
PharmaMed Lines Limited  
Auckland, Nueva Zelanda

© 2019 John Wiley and Sons Ltd, The Atrium, Southern Gate, Chichester, West  
Sussex PO19 8SQ, Reino Unido

Ilustración de la portada de Jill Enders © Jill Enders 2019. Reproducido con permiso. Jill Enders es una diseñadora gráfica alemana especializada en comunicación científica; ha recibido la beca otorgada por la Sociedad Heinrich Hertz.

La publicación de esta Guía de conocimientos básicos ha sido respaldada por una subvención ilimitada de Danone Nutricia Research.

**Exención de responsabilidad**

Todos los datos sobre suplementos dietéticos infantiles incluidos en este libro tienen fines meramente informativos y en ningún caso deben reemplazar a un juicio clínico cuidadoso y apropiado. Las guías y recomendaciones pueden variar de un país a otro.

---

## Glosario

2'-FL	2'-fucosil-lactosa
3'-GL	3'-galactosil-lactosa
AGCC	ácidos grasos de cadena corta
DA	dermatitis atópica
NEC	enterocolitis necrotizante
ESPGHAN	Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica [European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition]
FAO	Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación [Food and Agriculture Organization of the United Nations]
FOS	fructo-oligosacáridos
GOS	galacto-oligosacáridos
HMOs	oligosacáridos de la leche materna
Ig	inmunoglobulinas
ISAPP	Asociación Científica Internacional para Probióticos y Prebióticos [International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics]
lcFOS	fructo-oligosacáridos de cadena larga
OMS	Organización Mundial de la Salud
QPS	presunción cualificada de seguridad [ <i>qualified presumption of safety</i> ]
scGOS	galacto-oligosacáridos de cadena corta
Th	linfocitos T-colaboradores [helper]
TLR	receptor toll-like
WAO	Organización Mundial de la Alergia [World Allergy Organization]

---

# Índice

Glosario .....	2
Capítulo 1: Introducción.....	4
Materiales de referencia y lecturas adicionales.....	7
Capítulo 2: El intestino y el sistema inmunitario del lactante .....	8
Barrera intestinal: la mucosa como defensa .....	9
Composición y actividad de la microbiota intestinal.....	10
La función inmunitaria y su relación con el intestino .....	14
Disbiosis e inmunidad.....	18
Beneficios inmunitarios de la leche materna .....	20
Materiales de referencia y lecturas adicionales.....	24
Capítulo 3: La familia de los bióticos: fortalecer la inmunidad a través del intestino ...	31
¿Qué son los bióticos? .....	32
Materiales de referencia y lecturas adicionales .....	34
Capítulo 4: Prebióticos.....	35
Definiciones .....	36
Ejemplos de prebióticos en fórmulas para lactantes .....	36
Beneficios conocidos y posibles de los prebióticos como scGOS/lcFOS .....	37
Seguridad de los prebióticos.....	42
Resumen.....	43
Materiales de referencia y lecturas adicionales.....	44
Capítulo 5: Probióticos.....	52
Definiciones.....	53
Ejemplos de probióticos.....	53
Beneficios de los probióticos.....	54
Seguridad de los probióticos .....	60
Resumen.....	61
Materiales de referencia y lecturas adicionales.....	62
Capítulo 6: Simbióticos .....	68
Definición .....	69
Selectividad.....	69
Beneficios y usos de los simbióticos.....	70
Resumen.....	73
Materiales de referencia y lecturas adicionales .....	74
Capítulo 7: Posbióticos.....	77
Definición .....	78
Beneficios de los posbióticos.....	81
Los posbióticos en las fórmulas infantiles .....	84
Beneficios potenciales de determinados posbióticos en las fórmulas infantiles .....	85
Seguridad de los posbióticos en las fórmulas infantiles .....	89
Resumen.....	90
Materiales de referencia y lecturas adicionales .....	91
Capítulo 8: El futuro de los bióticos en la salud del lactante.....	97
Próximas investigaciones de los bióticos.....	98
Otras áreas de investigación .....	99
Observaciones finales.....	100
Materiales de referencia y lecturas adicionales.....	101

# Capítulo 1

## Introducción

Los primeros 1000 días de vida, desde la concepción hasta alrededor del segundo cumpleaños del niño, representan un periodo crítico de crecimiento y desarrollo que sienta las bases de la salud y el bienestar futuros<sup>1,2</sup>. Está ampliamente reconocido que la nutrición durante la primera etapa de la vida puede tener una gran influencia sobre el crecimiento y la salud inmediata y posterior, y que la lactancia materna y la intervención nutricional durante este periodo crítico pueden ayudar a evitar el riesgo de enfermedades infecciosas y no transmisibles tanto en la infancia como en etapas posteriores de la vida (**Figura 1**)<sup>1</sup>.

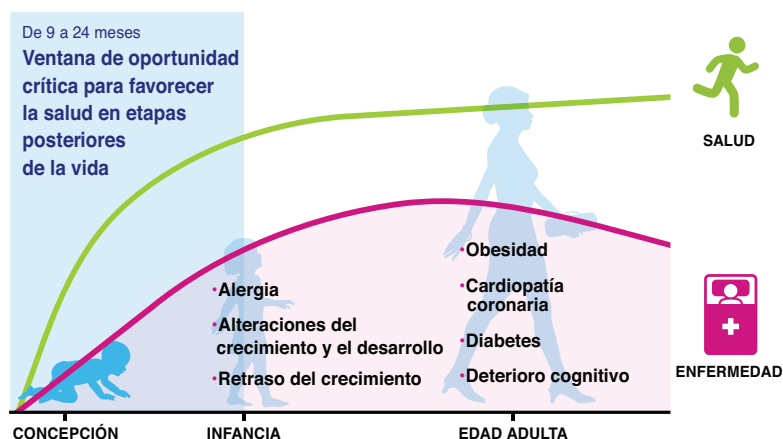


Figura 1. La nutrición durante los primeros años de vida: una ventana de oportunidad crítica

Estas guías de conocimientos básicos tratan sobre diversos aspectos de la salud en los primeros años de vida. Su objetivo es convertirse en una guía práctica para los profesionales sanitarios que trabajan con los lactantes y sus familias. El **Libro 1** trataba sobre la microbiota intestinal y su importancia para el lactante y su salud futura. El **Libro 2** se centraba en los

trastornos gastrointestinales funcionales y los problemas digestivos de las mujeres embarazadas y los lactantes. En el **Libro 3** se analizó el impacto de la nutrición sobre el crecimiento del feto y el lactante.

Esta cuarta guía de conocimientos básicos presenta nueva información sobre la inmunidad y, más concretamente, sobre la influencia de la microbiota intestinal en la función inmunitaria. La leche humana es la referencia para la nutrición del lactante. Además de los componentes nutricionales, la leche humana contiene muchos compuestos bioactivos (por ejemplo, oligosacáridos de la leche materna [HMOs], ácidos grasos polinsaturados de cadena larga [AGPICL], microARN, leptina, insulina y factores de crecimiento similares a insulina), así como bacterias y células inmunitarias. Todos estos compuestos desempeñan un papel fundamental, ya que favorecen el desarrollo de una microbiota intestinal y un sistema inmunitario sanos y equilibrados<sup>3,4</sup>.

El presente libro habla de estos conceptos y describe cómo la modulación activa de la microbiota intestinal podría contribuir, a través del uso de «bióticos» alimentarios en lactantes no alimentados exclusivamente con leche materna—incluidos los niños con disbiosis—, a optimizar la salud y reducir el riesgo de enfermedad en etapas posteriores de la vida.

## Materiales de referencia y lecturas adicionales

1. Thurow R. The first 1,000 days: a crucial time for mothers and children—and the world. *Breastfeed Med.* 2016; 11:416–8.
2. Godfrey KM, Gluckman PD, Hanson MA. Developmental origins of metabolic disease: life course and inter-generational perspectives. *Trends Endocrinol Metab.* 2010; 21:199–205.
3. World Health Organization. Breastfeeding. Available at: <https://www.who.int/topics/breastfeeding/en/>. Accessed 19 January 2019.
4. Garcia C, Duan RD, Brevaut-Malaty V, Gire C, Millet V, Simeoni U, et al. Bioactive compounds in human milk and intestinal health and maturity in preterm newborn: an overview. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*. 2013;59:108–31.



# Capítulo 2

El intestino y  
el sistema inmunitario  
del lactante

El intestino humano no es solo un órgano encargado de la digestión, la absorción y la eliminación de desechos. Se trata de un órgano de gran sensibilidad que alberga un complejo sistema nervioso entérico que se comunica con el cerebro. Además, contiene el 70-80 % de las células inmunitarias del organismo y alberga un enorme ecosistema microbiano<sup>1</sup>. Este ecosistema se conoce con el nombre colectivo de «microbiota intestinal» y está formado por una comunidad ecológica de microorganismos comensales, simbióticos y patógenos, que incluyen bacterias, arqueas, hongos y virus. La microbiota intestinal interactúa de forma compleja con los sistemas inmunitario, metabólico y nervioso del huésped, y ayuda a proteger el organismo de los ataques patógenos y químicos mediante su capacidad para modular la barrera intestinal y las respuestas inmunitarias (véase el **Capítulo 2**)<sup>2-4</sup>.

Así pues, el intestino constituye la principal interfaz entre el huésped y el ambiente exterior, y muestra respuestas complejas y altamente integradas a las señales del entorno y a los cambios en su contenido luminal<sup>1</sup>.

## Barrera intestinal: la mucosa como defensa

La barrera intestinal está formada por el epitelio y la lámina propia subyacente, además de las capas de mucosidad extracelular<sup>5</sup>. Todo ello constituye conjuntamente una barrera física y química que protege al huésped del ataque de microorganismos potencialmente dañinos y otras amenazas ambientales<sup>5,6</sup>.

Entre las células epiteliales, las proteínas asociadas a uniones estrechas forman una barrera intercelular continua que actúa como

un sellado permeable capaz de regular de manera selectiva el tráfico de macromoléculas importantes y excluir a las toxinas<sup>5,7</sup>.

En el interior de la luz intestinal y sobre la superficie epitelial, los microorganismos intestinales «comensales» (es decir, residentes y normalmente no dañinos) parecen contribuir al desarrollo y fortalecimiento de la barrera mucosa intestinal a través de diversos mecanismos, como la promoción de la maduración de las células epiteliales y la integridad de las uniones estrechas<sup>8</sup>.

La *lámينا propia* actúa como una importante interfaz entre el entorno y el sistema inmunitario intestinal, facilitando la activación de una respuesta inmunitaria en caso de que los antígenos o los patógenos atraviesen la capa epitelial<sup>5</sup>.

## Composición y actividad de la microbiota intestinal

En el momento de su nacimiento, el niño pasa de una exposición limitada a los microorganismos en el líquido amniótico a un entorno en el que la exposición a los microbios que se encuentran en el aire, la piel y las superficies es amplia y continuada<sup>9</sup>. El intestino del lactante, que es un entorno rico en nutrientes con una temperatura estable, favorece la colonización por bacterias beneficiosas (como las especies de *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* y *Bacteroides*) y permite el desarrollo de una «microbiota intestinal» única (también conocida como «microbioma»)<sup>9,10</sup>. Se cree que la colonización microbiana y la exposición ambiental tempranas «preparan el terreno» para la salud a largo plazo de la mucosa intestinal y el sistema inmunitario<sup>11</sup>.

## Colonización y composición de la microbiota

La colonización intestinal y el establecimiento de la microbiota es un proceso dinámico que se desarrolla a lo largo de los tres primeros años de vida<sup>12</sup>. Las bifidobacterias se encuentran entre los primeros microorganismos beneficiosos que colonizan el tracto gastrointestinal del recién nacido y son las bacterias predominantes en el tracto intestinal de los niños alimentados con leche materna<sup>13</sup>. Estas bacterias suelen llegar al lactante a través de la madre y del entorno circundante<sup>14,15</sup>. Otros microorganismos «pioneros» frecuentes son los que pertenecen a los géneros *Bacteroides*, *Clostridium* y *Eubacterium*<sup>2,16</sup>.

Las bifidobacterias producen sustancias antimicrobianas, como ácidos grasos de cadena corta (AGCC) (p. ej., acetato y lactato), a través de la fermentación anaerobia de los HMOs. Estos compuestos ácidos ayudan a inhibir el crecimiento de bacterias potencialmente patógenas<sup>17</sup>.

Gradualmente, a medida que el niño madura, la microbiota intestinal se diversifica mediante la colonización de diferentes microorganismos y, hacia los tres años de edad, se convierte en una comunidad microbiana estable y equilibrada<sup>12</sup>.

Son muchos los factores que parecen conformar el desarrollo de la microbiota intestinal durante las primeras etapas de la vida, incluyendo la genética, las circunstancias del embarazo, el tipo de parto (cesárea o vaginal), la edad gestacional, la exposición dietética (leche materna o de fórmula), el uso de antibióticos u otros fármacos (como inhibidores de la bomba de protones y antiinflamatorios no esteroideos) y otras exposiciones ambientales tempranas<sup>2,10,18,19</sup>. La nutrición en los primeros años de vida tiene un gran impacto tanto

sobre el proceso de colonización como sobre la composición y función de la microbiota<sup>10</sup>.

## Funciones de la microbiota intestinal

La microbiota intestinal tiene una gran influencia en la maduración y el desarrollo funcional del sistema inmunitario del intestino durante los primeros 1000 días de vida. Desempeña un papel vital en el funcionamiento normal del intestino y el mantenimiento de la salud (Figura 2)<sup>6,10</sup>.

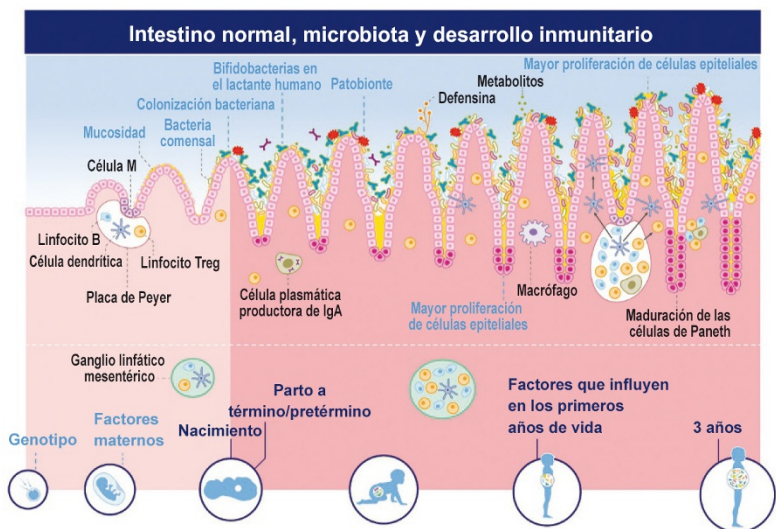


Figura 2. Los primeros 1000 días de vida: un periodo crucial para el desarrollo de la inmunidad a través del intestino<sup>10</sup>

La microbiota juega un papel beneficioso para el huésped en varios niveles, incluyendo beneficios nutritivos, inmunitarios y del sistema nervioso (Figura 3)<sup>2-4,9,10,16,20-22</sup>.

- Facilita una **digestión eficiente** (p. ej., fermentación de la fibra dietética, predigestión de algunos nutrientes) y promueve la **absorción de nutrientes**



Figura 3. Papel vital del tracto gastrointestinal y la microbiota intestinal<sup>19,10,20,21</sup>

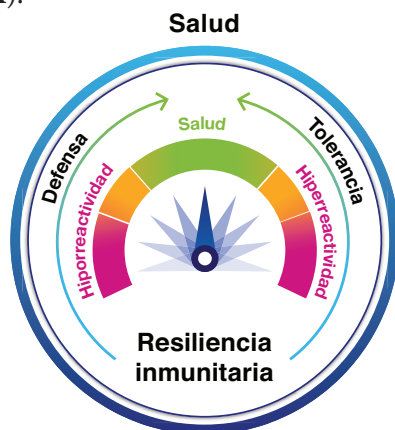
- Mantiene la **homeostasis intestinal**
- **Estimula el desarrollo intestinal**
- Mantiene la **función de barrera epitelial**
- **Protege contra los patógenos** («resistencia a la colonización») a través de la competición por los nutrientes y los sitios de adhesión, y produce péptidos antimicrobianos
- Contribuye al desarrollo y funcionamiento del **sistema inmunitario de la mucosa**
- **Modula las respuestas inmunitaria e inflamatoria**
- **Regula el sistema nervioso entérico**
- Influye en el **desarrollo neurológico** (comunicación cruzada cerebro-intestino)

Las evidencias que respaldan los amplios beneficios de la microbiota intestinal para la salud humana, tanto a corto como a largo plazo, están creciendo rápidamente<sup>20,23</sup>.

## La función inmunitaria y su relación con el intestino

El sistema inmunitario incluye diversos órganos y procesos fisiológicos que protegen al individuo contra las infecciones y toxinas dañinas. El sistema inmunitario de la mucosa es el componente inmunitario más grande del organismo<sup>2</sup>. A medida que el cuerpo responde a diferentes desafíos ambientales y microbianos, se desarrolla una compleja interacción de componentes innatos y adquiridos con el fin de mantener la homeostasis<sup>20</sup>.

Una inmunidad sana se basa en el equilibrio. Para funcionar adecuadamente, el sistema inmunitario debe ser capaz de detectar un patógeno o una toxina, distinguirlos de los tejidos normales del organismo y proporcionar la respuesta adecuada<sup>24</sup>: destruir los patógenos y las células dañadas, tolerar los elementos que, aunque extraños, resultan beneficiosos, y seguir aceptando las células sanas (**Figura 4**).



**La actividad de la respuesta inmunitaria debe ser óptima:**  
 si es demasiado débil (hiporreactividad) aumenta el riesgo  
 de infecciones y si es demasiado fuerte (hiperreactividad)  
 provoca alergias, inflamaciones crónicas o autoinmunidad

**Figura 4. Equilibrio del sistema inmunitario**

«Resiliencia» es la capacidad que tiene un sistema para afrontar los cambios que se producen en su entorno y seguir funcionando adecuadamente. Por tanto, la expresión «resiliencia inmunitaria» se refiere a la capacidad de un individuo para adaptarse a los desafíos inmunitarios mediante la regulación de una respuesta inmunitaria apropiada. A corto plazo, la resiliencia inmunitaria tiene implicaciones para la tolerancia/alergia alimentaria y la infección y, a más largo plazo, para el desarrollo de otras enfermedades no transmisibles, como los trastornos autoinmunitarios<sup>24-26</sup>.

### Inmunidad innata y adquirida

Los lactantes corren un riesgo continuo de contraer enfermedades infecciosas e inflamatorias<sup>27</sup>. Es fundamental que los tejidos linfoides asociados al intestino sean capaces de ofrecer una respuesta inmunitaria apropiada y eficaz cuando sea necesario<sup>24,28</sup>.

Como primera línea de defensa, las bacterias comensales del intestino ofrecen una importante protección contra los patógenos, por ejemplo, promoviendo la producción de moco, reduciendo el pH del contenido intestinal, secretando sustancias antimicrobianas que inhiben la adhesión y el crecimiento de bacterias dañinas o compitiendo con los organismos invasores por los nutrientes y los sitios de unión<sup>2</sup>.

Las respuestas inmunitarias innatas forman una segunda línea de defensa. Mientras que las bacterias comensales no son invasivas y no desencadenan respuestas inflamatorias, otros microorganismos (como los patógenos y las toxinas solubles) atraviesan fácilmente el epitelio, donde son reconocidas inmediatamente por los receptores y células especializadas que forman el sistema



inmunitario innato, con lo que se inicia una respuesta efectora inespecífica<sup>2,28</sup>.

Como tercera línea de defensa, el sistema inmunitario adquirido (adaptativo) incluye las propiedades funcionales de los linfocitos B y T, así como sus receptores de superficie específicos de antígeno. La inmunidad adquirida se caracteriza por el desarrollo de una «memoria inmunitaria» de larga duración tras la respuesta inicial a un antígeno, lo que provoca respuestas reforzadas en las siguientes exposiciones al mismo antígeno. Esta reacción está mediada por la secreción de inmunoglobulinas (Ig) (anticuerpos) que desencadenan una compleja cascada de eventos y provocan la destrucción del antígeno<sup>2</sup>.

La respuesta fisiológica normal a la ingesta de antígenos inocuos (inofensivos) es la tolerancia<sup>25</sup>. La exposición temprana a estos antígenos potenciales es fundamental para que el sistema inmunitario «se entrene» en los primeros años de vida, ya que así se fomentan las respuestas efectoras apropiadas y se desarrolla la tolerancia oral<sup>30</sup>. Tras la exposición al antígeno, una reacción insuficiente o excesiva de la respuesta inmunitaria a nivel celular y molecular puede provocar sensibilización y patologías alérgicas a través de una activación inapropiada del sistema inmunitario adaptativo<sup>26,29</sup>.

### **La microbiota intestinal y la función inmunitaria**

A pesar del volumen creciente de publicaciones en el campo de la microbiómica (es decir, el estudio del conjunto de microorganismos que habitan en el organismo humano), los mecanismos moleculares subyacentes a la interacción bidireccional que se establece entre la

microbiota intestinal y el sistema inmunitario (incluyendo el desarrollo de alergias) todavía no se comprenden plenamente<sup>31</sup>.

Sin embargo, se va aceptando de forma generalizada que adquirir una comunidad microbiana óptima tras el nacimiento y mantener una microbiota intestinal equilibrada puede tener una gran influencia sobre el desarrollo de los sistemas inmunitarios, tanto innatos como adquiridos<sup>2,4,24,32</sup>. Una microbiota intestinal sana es resiliente y fortalece la resiliencia inmunitaria promoviendo el desarrollo de interacciones inmunitarias reguladoras apropiadas, tanto por lo que se refiere al sistema inmunitario intestinal local como a las respuestas sistémicas. Así pues, una alteración de la composición de la microbiota (lo que se conoce como «disbiosis») puede dar lugar a una respuesta inmunitaria errónea por exceso o por defecto<sup>20,24</sup>.

Un ejemplo de trastorno inmunitario frecuente y de inicio temprano es la patología alérgica. La moderna epidemia de enfermedades alérgicas parece deberse a la vulnerabilidad del sistema inmunitario frente a los cambios ambientales. El desequilibrio multifactorial de la microbiota intestinal (disbiosis) puede ser un factor subyacente importante.

### El eje cerebro-intestino-sistema inmunitario

El intestino es un órgano de alta sensibilidad que contiene millones de neuronas y el 70-80 % de las células inmunitarias del organismo<sup>1</sup>. Las neuronas sensitivas, las células endocrinas y las células inmunitarias emiten señales que modulan la motilidad intestinal, la defensa tisular, la perfusión vascular y las funciones de otros órganos, y además envían señales al sistema nervioso

central para influir en la conducta alimentaria<sup>1</sup>. De esta manera, el intestino influye en el cerebro y, a su vez, el cerebro en el intestino, a través del «eje intestino-cerebro».

El desarrollo cerebral parece estar parcialmente modulado por la microbiota intestinal. La compleja comunicación microbiota-intestino-cerebro se establece a través de diferentes vías, como la función de barrera, la regulación hormonal y neural, y las vías inmunitaria y metabólica<sup>33</sup>. Los metabolitos bacterianos —como los ácidos grasos de cadena corta (AGCC)— pueden cruzar la barrera hematoencefálica y afectar directamente al aprendizaje y la memoria. La barrera hematoencefálica desempeña un papel fundamental en el desarrollo del cerebro, al protegerlo de daños externos. La alteración de la microbiota intestinal durante los primeros 1000 días de vida puede afectar al desarrollo cerebral y traducirse en complicaciones que pueden durar hasta la edad adulta<sup>33</sup>.

## Disbiosis e inmunidad

El concepto de «disbiosis» hace referencia a un desequilibrio de funciones y proporciones entre las bacterias comensales, las beneficiosas y las potencialmente dañinas, fundamentalmente debido a la influencia y a la exposición al ambiente<sup>10,34</sup>.

Un ejemplo importante es el de los niños que nacen por cesárea. En comparación con los nacidos por vía vaginal, estos niños muestran un retraso en la colonización por *Bifidobacterium* y *Bacteroides*, junto a un aumento de otras especies, debido a que no han tenido una exposición normal a las bacterias a través del canal del parto (**Figura 5**)<sup>35,36</sup>. La adquisición y colonización de bacterias

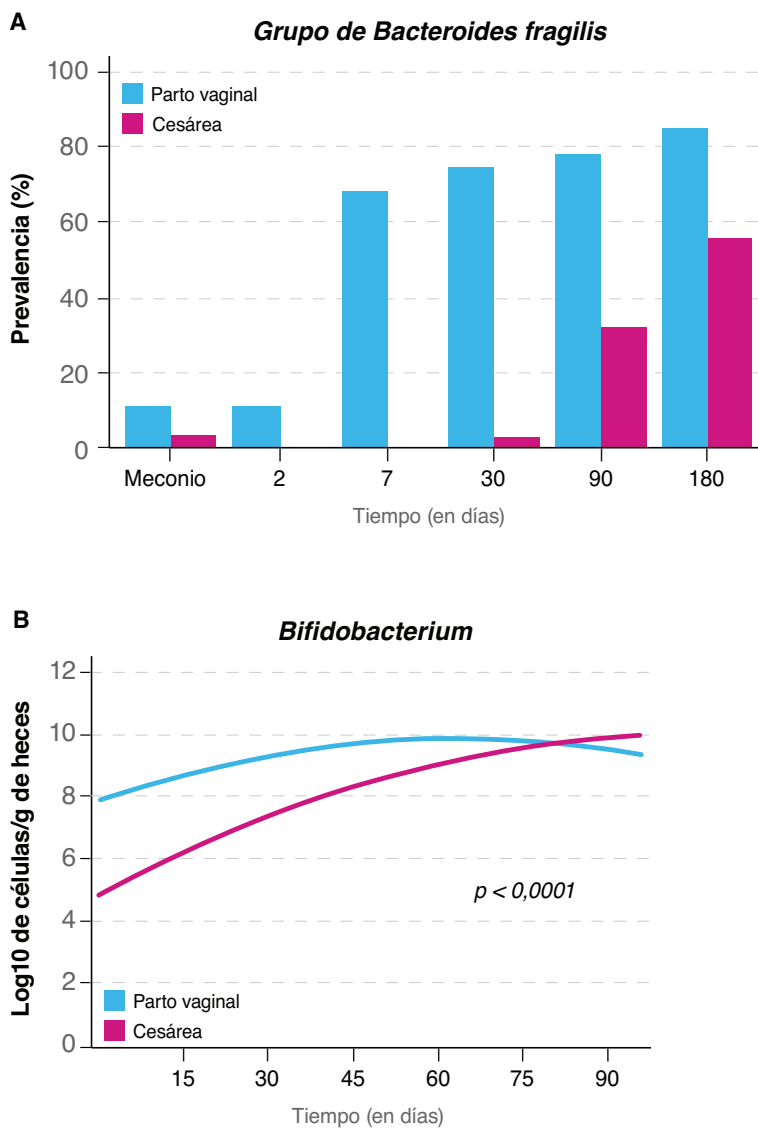


Figura 5. Prevalencia de (A) *Bacteroides fragilis* y (B) bifidobacterias en muestras fecales de lactantes nacidos por cesárea o por parto vaginal

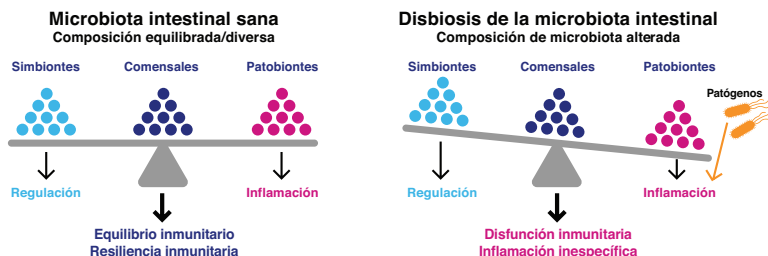


Figura 6. Disbiosis y sus posibles consecuencias inmunitarias

intestinales comensales también puede retrasarse o interrumpirse en los niños prematuros<sup>9</sup>. Esto podría deberse al parto por cesárea, al uso de antibióticos u otros fármacos, a la exposición a infecciones nosocomiales, al retraso de la alimentación enteral o a la falta de alimentación con leche materna.

Como la microbiota intestinal ayuda a conformar el sistema inmunitario en los primeros años de vida (**Figura 6**)<sup>2</sup>, la disbiosis puede tener consecuencias inmunitarias a corto y largo plazo. Varios estudios preclínicos y ensayos clínicos con prebióticos y probióticos han mostrado resultados prometedores en el restablecimiento de la composición normal de la microbiota (véanse los **Capítulos 3-6**)<sup>23</sup>.

Para más información sobre la microbiota intestinal y los efectos de la disbiosis sobre la salud, se puede consultar *Significance of the Gut Microbiota and Nutrition for Development and Future Health*.\*

\*<https://www.essentialknowledgebriefings.com/downloads/gut-health-in-early-life-significance-of-the-gut-microbiota-and-nutrition-for-development-and-future-health/>

## Beneficios inmunitarios de la leche materna

La OMS recomienda la lactancia materna exclusiva durante los seis primeros meses de vida y la introducción de alimentación complementaria con continuación de la lactancia materna hasta los dos años de edad<sup>37</sup>. La lactancia materna ofrece una oportunidad única para la ingesta de componentes nutricionales y sustancias funcionales/bioactivas que favorecen la maduración intestinal y un crecimiento y desarrollo óptimos.

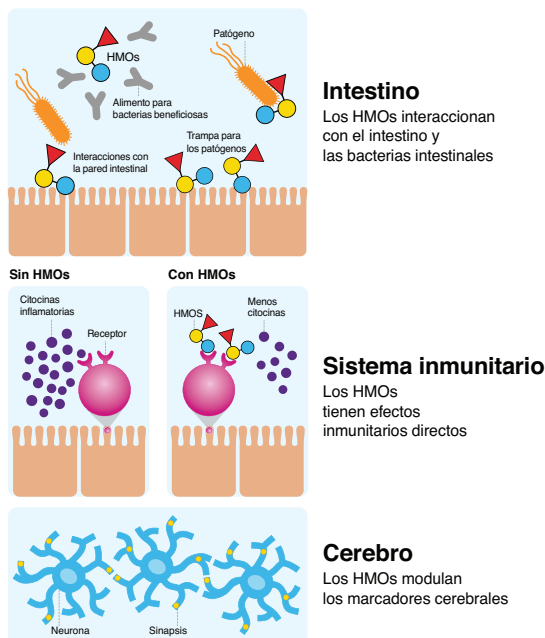
La composición de la leche materna es extremadamente compleja; ofrece de forma natural miles de compuestos nutritivos y protectores diferentes que interaccionan entre sí de una manera única y están especialmente adaptados a las necesidades del bebé. La leche materna está formada en un 88 % por agua y otros componentes primarios, fundamentalmente lactosa (53-61 g/L), lípidos (30-50 g/L), HMOs (12-15 g/L) y proteínas (8-10 g/L). También presenta pequeñas cantidades de células inmunitarias, células madre, bacterias, hormonas, vitaminas, minerales, nucleótidos y otros compuestos bioactivos.

La leche materna contiene diversos microorganismos que pueden ser beneficiosos para la salud, así como metabolitos producidos por esas bacterias beneficiosas o derivados de ellas<sup>38</sup>; los más habituales son los relacionados con los filos Firmicutes y Actinobacteria<sup>36</sup>. Existe una alta variabilidad en la composición y el número de bacterias de la leche humana entre las distintas mujeres y, en algunos casos, incluso entre diferentes momentos del periodo de lactancia de una misma mujer. Se ha

calculado que la leche materna contiene entre  $10^3$  y  $10^6$  células bacterianas/mL<sup>39,40</sup>, siendo algunas de ellas bacterias no viables<sup>39</sup>. Parece que no solo las bacterias de la leche materna, sino también sus metabolitos (p. ej., los componentes de la pared celular y varios metabolitos bacterianos) podrían estimular la salud de la microbiota intestinal, el funcionamiento inmunitario y el desarrollo intestinal<sup>39</sup>.

Además, la leche humana contiene multitud de células inmunitarias y otros compuestos bioactivos, como los HMOs, que desempeñan un importante papel en el desarrollo de un sistema inmunitario

### Beneficios potenciales de los HMOs



**Figura 7. Los oligosacáridos de la leche materna y el eje intestino-cerebro-sistema inmunitario**<sup>44,46-52</sup>

sano, ya que favorecen el equilibrio de la microbiota intestinal y proporcionan propiedades antinfeciosas y estimuladoras del desarrollo inmunitario<sup>39,41-43</sup>. Así pues, se considera que la leche materna ofrece al lactante la mejor oportunidad de entrenamiento inmunitario<sup>20,43,44</sup>.

Los HMOs son un ejemplo de «prebióticos» naturales (véase el **Capítulo 3**). Comprenden un grupo estructuralmente diverso de moléculas que, por su tamaño, se dividen en «HMOs de cadena corta» y «HMOs de cadena larga»<sup>45</sup>. La mayoría de los HMOs escapan a la digestión en el intestino delgado y avanzan hacia el colon, donde son metabolizados y sirven como «alimento» a las bacterias intestinales comensales. Esto da lugar a la producción de compuestos beneficiosos, como los AGCC. Los HMOs desempeñan un importante papel en la «alimentación», promoción y desarrollo de la microbiota intestinal del lactante, en la función de la barrera intestinal y en el sistema inmunitario (**Figura 7**)<sup>44,46-48</sup>.



## Materiales de referencia y lecturas adicionales

1. Furness JB, Kunze WA, Clerc N. Nutrient tasting and signaling mechanisms in the gut. II. The intestine as a sensory organ: neural, endocrine, and immune responses. *Am J Physiol.* 1999;277:G922–8.
2. Martin R, Nauta AJ, Ben Amor K, Knippels LM, Knol J, Garssen J. Early life: gut microbiota and immune development in infancy. *Benef Microbes.* 2010;1:367–82.
3. McDermott AJ, Huffnagle GB. The microbiome and regulation of mucosal immunity. *Immunology.* 2013;142:24–31.
4. Oozeer R, Rescigno M, Ross RP, Knol J, Blaut M, Khlebnikov A, et al. Gut health: predictive biomarkers for preventive medicine and development of functional foods. *Br J Nutr.* 2010;103:1539–44.
5. La Fata G, Weber P, Mohajeri MH. Probiotics and the gut immune system: indirect regulation. *Probiotics Antimicrob Proteins.* 2018;10:11–21.
6. Servin AL. Antagonistic activities of lactobacilli and bifidobacteria against microbial pathogens. *FEMS Microbiol Rev.* 2004;28:405–40.
7. Lee SH. Intestinal permeability regulation by tight junction: implication on inflammatory bowel diseases. *Intest Res.* 2015;13:11–8.
8. Patel RM, Myers LS, Kurundkar AR, Maheshwari A, Nusrat A, Lin PW. Probiotic bacteria induce maturation of intestinal claudin 3 expression and barrier function. *Am J Pathol.* 2012;180:626–35.

9. Patel RM, Denning PW. Therapeutic use of prebiotics, probiotics, and postbiotics to prevent necrotizing enterocolitis: what is the current evidence? *Clin Perinatol*. 2013; 40:11–25.
10. Wopereis H, Oozeer R, Knipping K, Belzer C, Knol J. The first thousand days – intestinal microbiology of early life: establishing a symbiosis. *Pediatr Allergy Immunol*. 2014; 25:428–38.
11. Laforest-Lapointe I, Arrieta MC. Patterns of early-life gut microbial colonization during human immune development: an ecological perspective. *Front Immunol*. 2017;8:788.
12. Yatsunenkov T, Rey FE, Manary MJ, Trehan I, Dominguez-Bello MG, Contreras M, et al. Human gut microbiome viewed across age and geography. *Nature*. 2012;486:222–7.
13. Harmsen HJ, Wildeboer-Veloo AC, Raangs GC, Wagendorp AA, Klijn N, Bindels JG, et al. Analysis of intestinal flora development in breast-fed and formula-fed infants by using molecular identification and detection methods. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2000;30:61–7.
14. Favier CF, Vaughan EE, De Vos WM, Akkermans AD. Molecular monitoring of succession of bacterial communities in human neonates. *Appl Environ Microbiol*. 2002;68:219–26.
15. Orrhage K, Nord CE. Factors controlling the bacterial colonization of the intestine in breastfed infants. *Acta Paediatr* 1999;88 Suppl 430:47–57.

16. Palmer C, Bik EM, DiGiulio DB, Relman DA, Brown PO. Development of the human infant intestinal microbiota. *PLoS Biol.* 2007;5:e177.
17. Riviere A, Selak M, Lantin D, Leroy F, De Vuyst L. Bifidobacteria and butyrate-producing colon bacteria: importance and strategies for their stimulation in the human gut. *Front Microbiol.* 2016;7:979.
18. Lee SY, Yu J, Ahn KM, Kim KW, Shin YH, Lee KS, et al. Additive effect between IL-13 polymorphism and cesarean section delivery/prenatal antibiotics use on atopic dermatitis: a birth cohort study (COCOA). *PLoS One.* 2014;9:e96603.
19. Mitre E, Susi A, Kropp LE, Schwartz DJ, Gorman GH, Nylund CM. Association between use of acid-suppressive medications and antibiotics during infancy and allergic diseases in early childhood. *JAMA Pediatr.* 2018;172:e180315.
20. Belkaid Y, Hand TW. Role of the microbiota in immunity and inflammation. *Cell.* 2014;157:121–41.
21. Vandenplas Y, Ludwig T, Szajewska H. Gut health in Early Life: Implications and Management of Gastro-intestinal Disorders. Wiley, Chichester 2015.
22. Kamada N, Chen GY, Inohara N, Nunez G. Control of pathogens and pathobionts by the gut microbiota. *Nat Immunol.* 2013;14:685–90.
23. Vyas U, Ranganathan N. Probiotics, prebiotics, and synbiotics: gut and beyond. *Gastroenterol Res Pract.* 2012;2012:872716.
24. Wu HJ, Wu E. The role of gut microbiota in immune homeostasis and autoimmunity. *Gut Microbes.* 2012;3:4–14.

25. Pabst O, Mowat AM. Oral tolerance to food protein. *Mucosal Immunol.* 2012;5:232–9.
26. Wambre E, Jeong D. Oral tolerance development and maintenance. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2018;38:27–37.
27. Plaza-Diaz J, Ruiz-Ojeda FJ, Gil-Campos M, Gil A. Immune-mediated mechanisms of action of probiotics and synbiotics in treating pediatric intestinal diseases. *Nutrients.* 2018;10:E42.
28. Platt AM. Immunity in the gut. British Society for Immunology. Available at: <https://www.immunology.org/public-information/bitesized-immunology/organs-and-tissues/immunity-in-the-gut>. Accessed 19 January 2019.
29. Sampson HA, O'Mahony L, Burks AW, Plaut M, Lack G, Akdis CA. Mechanisms of food allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;141:11–9.
30. Knoop KA, Gustafsson JK, McDonald KG, Kulkarni DH, Coughlin PE, McCrate S, et al. Microbial antigen encounter during a preweaning interval is critical for tolerance to gut bacteria. *Sci Immunol.* 2017;2.
31. Correa-Oliveira R, Fachi JL, Vieira A, Sato FT, Vinolo MA. Regulation of immune cell function by short-chain fatty acids. *Clin Transl Immunology.* 2016;5:e73.
32. West CE, Dzidic M, Prescott SL, Jenmalm MC. Bugging allergy; role of pre-, pro- and synbiotics in allergy prevention. *Allergol Int.* 2017;66:529–38.
33. Wang S, Harvey L, Martin R, van der Beek EM, Knol J, Cryan JF, et al. Targeting the gut microbiota to influence brain development and function in early life. *Neurosci Biobehav Rev.* 2018;95:191–201.

34. Lynch SV, Pedersen O. The human intestinal microbiome in health and disease. *N Engl J Med*. 2016;375:2369–79.
35. Biasucci G, Rubini M, Riboni S, Morelli L, Bessi E, Retetangos C. Mode of delivery affects the bacterial community in the newborn gut. *Early Hum Dev*. 2010;86 Suppl 1:13–5.
36. Azad MB, Konya T, Maughan H, Guttman DS, Field CJ, Chari RS, et al. Gut microbiota of healthy Canadian infants: profiles by mode of delivery and infant diet at 4 months. *CMAJ*. 2013;185:385–94.
37. World Health Organization. Breastfeeding. Available at: <https://www.who.int/topics/breastfeeding/en/>. Accessed 19 January 2019.
38. Bergmann H, Rodriguez JM, Salminen S, Szajewska H. Probiotics in human milk and probiotic supplementation in infant nutrition: a workshop report. *Br J Nutr*. 2014;112:1119–28.
39. Boix-Amoros A, Collado MC, Mira A. Relationship between milk microbiota, bacterial load, macronutrients, and human cells during lactation. *Front Microbiol*. 2016;7:492.
40. Heikkila MP, Saris PE. Inhibition of *Staphylococcus aureus* by the commensal bacteria of human milk. *J Appl Microbiol*. 2003;95:471–8.
41. Joint FAO/WHO Expert Consultation on Evaluation of Health and Nutritional Properties of Probiotics in Food including Powder Milk with Live Lactic Acid Bacteria. Cordoba, Argentina. 1–4 October 2001.
42. Pereira PC. Milk nutritional composition and its role in human health. *Nutrition*. 2014;30:619–27.

43. van Odijk J, Kull I, Borres MP, Brandtzaeg P, Edberg U, Hanson LA, et al. Breastfeeding and allergic disease: a multidisciplinary review of the literature (1966–2001) on the mode of early feeding in infancy and its impact on later atopic manifestations. *Allergy*. 2003;58:833–43.
44. Boehm G, Stahl B, Jelinek J, Knol J, Miniello V, Moro GE. Prebiotic carbohydrates in human milk and formulas. *Acta Paediatr*. 2005;94 Suppl 449:18–21.
45. Stahl B, Thurl S, Zeng J, Karas M, Hillenkamp F, Steup M, et al. Oligosaccharides from human milk as revealed by matrix-assisted laser desorption/ionization mass spectrometry. *Anal Biochem*. 1994;223:218–26.
46. Boehm G, Stahl B. Oligosaccharides from milk. *J Nutr*. 2007;137:847S–9S.
47. Ayechu-Muruzabal V, van Stigt AH, Mank M, Willemsen LEM, Stahl B, Garssen J, et al. Diversity of human milk oligosaccharides and effects on early life immune development. *Front Pediatr*. 2018;6:239.
48. Bode L. Human milk oligosaccharides: every baby needs a sugar mama. *Glycobiology*. 2012;22:1147–62.
49. Vazquez E, Barranco A, Ramirez M, Gruart A, Delgado-Garcia JM, Martinez-Lara E, et al. Effects of a human milk oligosaccharide, 2'-fucosyllactose, on hippocampal long-term potentiation and learning capabilities in rodents. *J Nutr Biochem*. 2015;26:455–65.
50. Fanaro S, Jelinek J, Stahl B, Boehm G, Kock R, Vigi V. Acidic oligosaccharides from pectin hydrolysate as new component for infant formulae: effect on intestinal flora, stool characteristics, and pH. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2005;41:186–90.

51. Goehring KC, Marriage BJ, Oliver JS, Wilder JA, Barrett EG, Buck RH. Similar to those who are breastfed, infants fed a formula containing 2'-fucosyllactose have lower inflammatory cytokines in a randomized controlled trial. *J Nutr.* 2016;146:2559–66.
52. Eiwegger T, Stahl B, Haidl P, Schmitt J, Boehm G, Dehlink E, et al. Prebiotic oligosaccharides: *in vitro* evidence for gastrointestinal epithelial transfer and immunomodulatory properties. *Pediatr Allergy Immunol.* 2010;21:1179–88.

# Capítulo 3

La familia de  
los bióticos: fortalecer  
la inmunidad a través  
del intestino

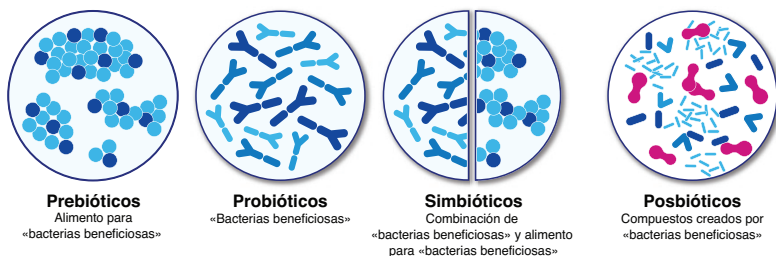


## ¿Qué son los bióticos?

El término «biótico» se deriva de la palabra griega *biōtikós*, que significa «perteneciente a la vida», y se refiere básicamente al ecosistema biológico formado por los organismos vivos y el entorno físico que los rodea<sup>1</sup>. Desde un punto de vista nutricional, los bióticos son un grupo de componentes nutricionalmente activos cuya ingesta puede ofrecer un beneficio para la salud del huésped.

Recientemente, el estudio de la microbiota ha despertado un gran interés entre científicos, empresas y público en general en relación con el uso de bióticos nutricionales para modular la microbiota intestinal y favorecer la salud humana<sup>2</sup>. Los profesionales sanitarios muestran un interés cada vez mayor por los efectos beneficiosos de los prebióticos y los probióticos en la salud, especialmente en lactantes y niños de corta edad<sup>3</sup>.

Prebióticos y probióticos pueden utilizarse de forma combinada, como «simbióticos». El último componente de la familia de los bióticos son los posbióticos, unos compuestos bioactivos producidos durante un proceso de fermentación que pueden ser beneficiosos para la salud del huésped (**Figura 8**).



**Figura 8. Prebióticos, probióticos, simbióticos y posbióticos: definiciones y funciones**

Los siguientes capítulos incluyen definiciones, ejemplos, beneficios y aspectos de seguridad de los cuatro miembros de la familia de los bióticos.

## Materiales de referencia y lecturas adicionales

1. Dictionary.com. Biotic. Available at: <https://www.dictionary.com/browse/biotical>. Accessed 19 January 2019.
2. Vyas U, Ranganathan N. Probiotics, prebiotics, and synbiotics: gut and beyond. *Gastroenterol Res Pract*. 2012;2012:872716.
3. Joint FAO/WHO Expert Consultation on Evaluation of Health and Nutritional Properties of Probiotics in Food including Powder Milk with Live Lactic Acid Bacteria. Cordoba, Argentina. 1–4 October 2001.

# Capítulo 4

## Prebióticos

## Definiciones

La Asociación Científica Internacional de Probióticos y Prebióticos (ISAPP) ha revisado recientemente la definición y el alcance de los prebióticos, y ha elaborado la siguiente declaración de consenso respecto a su definición:

*Un prebiótico es un sustrato que los microorganismos del huésped utilizan selectivamente para aportar un beneficio a la salud<sup>1</sup>*

Declaración de consenso de la ISAPP, 2017

Obsérvese que la declaración de consenso de la ISAPP se centra en la importancia de la *selectividad*; a medida que diferentes prebióticos pasan por el tracto gastrointestinal hasta el colon, son fermentados selectivamente por bacterias específicas beneficiosas para la salud<sup>2-4</sup>.

## Ejemplos de prebióticos en fórmulas para lactantes

Es bien sabido que los HMOs desempeñan una importante función en la alimentación y el desarrollo de la microbiota intestinal del lactante<sup>4,5</sup>. Por lo tanto, cuando la lactancia materna no es posible, la incorporación de mezclas específicas de oligosacáridos en las fórmulas para lactantes es una estrategia que se emplea para estimular el crecimiento de microorganismos intestinales beneficiosos, en particular de bifidobacterias<sup>4</sup>.

Los oligosacáridos más utilizados y estudiados son los galacto-oligosacáridos (GOS) y los fructo-oligosacáridos (FOS)<sup>2,4</sup>. Una combinación específica de GOS de cadena corta y FOS de cadena larga (scGOS/lcFOS) en una proporción de 9:1 en algunas fórmulas para lactantes tiene como objetivo imitar la función y la

distribución de tamaño de los oligosacáridos no digeribles de la leche materna<sup>6-8</sup>. Los efectos beneficiosos de la mezcla prebiótica de scGOS/lcFOS (9:1) están respaldados por un gran número de estudios clínicos y preclínicos.

Entre otros prebióticos que podrían utilizarse en las fórmulas para lactantes se encuentran la inulina y la povidex<sup>2</sup>. Hasta la fecha son pocos los datos que describen los beneficios específicos de estos compuestos.

Más recientemente, la 2'-fucosilactosa (2'-FL) y la lacto-N-neotetraosa (LNnT), dos de los HMOs más abundantes en la leche materna, se han utilizado en fórmulas para lactantes<sup>9,10</sup>. Se ha demostrado que ambos estimulan el crecimiento de *Bifidobacterium* en modelos preclínicos<sup>10</sup>.

Se ha descrito que la 2'-FL tiene efectos beneficiosos sobre el sistema inmunitario<sup>11</sup>, la microbiota intestinal<sup>12-16</sup>, la barrera intestinal<sup>17</sup> y el desarrollo cerebral<sup>18</sup>. 2'-FL se puede utilizar con o sin LNnT y con o sin GOS. En un estudio clínico reciente se ha observado que la suplementación de las fórmulas para lactantes con 2'-FL y LNnT es segura y bien tolerada, y que genera una reducción de la morbilidad y del uso de antibióticos en comparación con la fórmula de control sin suplemento<sup>10</sup>.

## Beneficios conocidos y posibles de los prebióticos como scGOS/lcFOS

Las pruebas que demuestran que los prebióticos son beneficiosos para la salud están evolucionando rápidamente<sup>1,19</sup> (**Figura 9**).

## Beneficios de scGOS/lcFOS

demostrados en ensayos clínicos



Figura 9. Beneficios de la combinación de prebióticos scGOS/lcFOS demostrados en ensayos clínicos<sup>4,7,20-35</sup>

Entre los beneficios específicos de los prebióticos en lactantes y niños pequeños se pueden incluir los siguientes:

### Modulación de la microbiota intestinal

Se ha demostrado que los prebióticos estimulan el crecimiento y la actividad de importantes poblaciones de bacterias beneficiosas en el intestino. Por ejemplo, se ha demostrado que la suplementación de las fórmulas para lactantes con prebióticos scGOS/lcFOS aumenta los niveles de bifidobacterias fecales de forma dependiente de la dosis<sup>25,31,33,36</sup>, generando una composición de la microbiota más parecida a la de los lactantes alimentados con leche materna<sup>22,29</sup>.

También, se ha demostrado que esta combinación específica de prebióticos reduce una amplia variedad de patógenos clínicamente relevantes<sup>28</sup>. Este hallazgo sugiere que los efectos bifidógenos de los oligosacáridos prebióticos pueden proteger contra las infecciones<sup>24,27,28,32,33,37</sup>. De hecho, se sabe que las bifidobacterias metabolizan selectivamente los oligosacáridos no digeribles y los HMOs, lo que da lugar a la producción de SFCA y a un pH fecal bajo que inhibe los patógenos<sup>4,7,32</sup>.

En una revisión de 14 estudios publicada recientemente se observó una tendencia al aumento del pH medio en las heces de lactantes sanos alimentados con leche materna entre 1926 y 2017, pasando de un pH de 5,0 a un pH de 6,5. Esta tendencia refleja las recientes reducciones observadas en la cantidad de *Bifidobacterium* y la disbiosis asociada en lactantes de países desarrollados<sup>38</sup>.

### Efectos inmunomoduladores

Las evidencias preclínicas y clínicas indican que los oligosacáridos no digeribles pueden tener efectos inmunomoduladores y antiinflamatorios directos a nivel celular<sup>39</sup>. En un estudio aleatorizado a gran escala se observó una reducción del riesgo de infección tras el consumo de una fórmula para niños suplementada con scGOS/lcFOS/n-3 LCPUFAS<sup>35</sup>.

En algunos estudios también se ha demostrado que la suplementación con scGOS/lcFOS reduce la incidencia y la duración de la diarrea aguda y del uso de antibióticos en lactantes<sup>19,40</sup>. También se ha observado un efecto protector contra las infecciones de las vías respiratorias superiores en los lactantes alimentados



con fórmulas suplementadas con scGOS/lcFOS (**Figura 10**)<sup>21,40</sup>. Sin embargo, no se han observado sistemáticamente reducciones estadísticamente significativas de la morbilidad infecciosa en lactantes alimentados con suplementos prebióticos<sup>19,41</sup>.

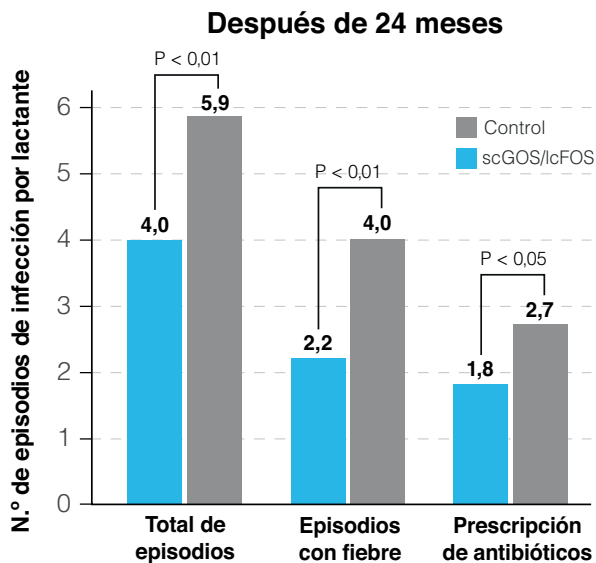


Figura 10. Reducción significativa de los episodios de infección entre los lactantes alimentados con la fórmula suplementada con scGOS/lcFOS frente a los alimentados con la fórmula de control. Datos de Arslanoglu *et al.* *J Nutr.* 2008;138:1091-5<sup>21</sup>.

Con respecto a las manifestaciones alérgicas, nuevas evidencias sugieren que la suplementación prebiótica en las fórmulas para lactantes puede tener un efecto protector. Se ha demostrado que los scGOS/lcFOS reducen los síntomas relacionados con las alergias alimentarias, como la dermatitis atópica (DA) (**Figura 11**), la urticaria y la rinoconjuntivitis en los lactantes<sup>21,31,34,42</sup>, así como la necesidad de recibir tratamiento con antiinflamatorios y antihistamínicos<sup>42</sup>. En un estudio se demostró que los marcadores

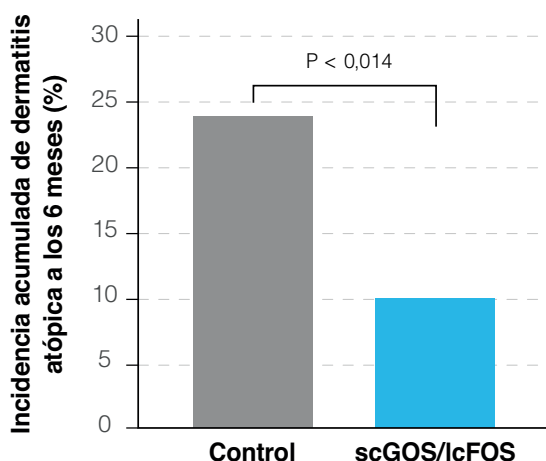


Figura 11. Disminución de la incidencia acumulada de dermatitis atópica a los 6 meses en lactantes alimentados con fórmula suplementada con scGOS/lcFOS frente a un grupo de placebo. Adaptado con autorización de BMJ Publishing Group Limited. [Arch Dis Child. Moro et al. 2006;91:814-9, copyright 2006]<sup>31</sup>

inmunitarios (IgA secretora, lisozima,  $\alpha$ -defensinas) en los lactantes alimentados con suplemento de scGOS/lcFOS eran idénticos a los de un grupo de control alimentado con leche materna<sup>34</sup>.

Gracias a las evidencias disponibles, la Organización Mundial de la Alergia (WAO) considera que los prebióticos pueden ser beneficiosos para la prevención de alergias una vez completada la lactancia materna exclusiva<sup>43</sup>.

### Mejora de la motilidad intestinal y de las características de las deposiciones

En ensayos aleatorizados se ha demostrado que la administración de prebióticos a lactantes mejora la motilidad intestinal, el vaciado gástrico y la consistencia de las heces (incluso en lactantes con heces duras), imitando los efectos de la leche materna y

obteniendo una mayor tolerancia a la alimentación<sup>7,23,26,30,32,44</sup>. Sin embargo, en algunos estudios también se incluyó proteína de suero parcialmente hidrolizada, lo que hace difícil sacar conclusiones firmes sobre el efecto específico de los scGOS/lcFOS.

## Seguridad de los prebióticos

La administración de prebióticos a los lactantes se considera en general segura y bien tolerada, sin motivos de preocupación respecto al crecimiento adecuado para la edad o los efectos adversos<sup>7,19</sup>. En un estudio se observó un aumento de peso no inferior en los lactantes alimentados con una fórmula suplementada con oligosacáridos, en comparación con la fórmula estándar<sup>30</sup>; en otro estudio no se observó una diferencia significativa en las mediciones estándar del crecimiento entre los lactantes alimentados con una fórmula enriquecida con prebióticos/probióticos en comparación con la fórmula estándar o la leche materna<sup>45</sup>.

No se han comunicado efectos adversos graves por el uso de prebióticos; sin embargo, se sabe que, en algunos casos, la ingesta de prebióticos está asociada a efectos secundarios gastrointestinales leves como distensión abdominal, flatulencia y diarrea. Estos efectos generalmente se resuelven en poco tiempo debido a la adaptación del intestino<sup>2,3</sup>.

En una revisión sistemática realizada en 2018 se llegó a la conclusión, en consonancia con una declaración anterior del Comité de Nutrición de la Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (ESPGHAN)<sup>46</sup>, de que la

suplementación prebiótica oral específica puede tener efectos favorables en algunos lactantes, aunque deben realizarse más investigaciones<sup>19</sup>.

La Comisión Europea permite expresamente el uso de scGOS y lcFOS con una relación específica de 9:1 y una concentración máxima de 0,8 g/dL. Este uso permitido está incluido en la Directiva europea 2006/141/CE relativa a los preparados para lactantes y preparados de continuación. Además, la seguridad de los scGOS/lcFOS está avalada por la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA) y es un ingrediente aprobado, notificado como producto considerado seguro (GRAS o Generally Recognized as Safe; categoría GRAS de la FDA estadounidense [GRN] N.º 477).

## Resumen

### Evidencias clínicas

- Mejora de las características de las deposiciones (heces más blandas<sup>7,21,25,32</sup>)
- pH más bajo<sup>4,7,34</sup>
- Patrón de AGCC similar al de los lactantes alimentados con leche materna<sup>24,31</sup>
- Niveles de IgA secretora similares a los de los lactantes alimentados con leche materna<sup>47</sup>
- Efectos bifidógenos<sup>27,33,35,38</sup>
- Protección contra infecciones<sup>26,29,30,34,35,37,39</sup>
- Reducción de la incidencia y la duración de los episodios de diarrea<sup>21</sup>
- Reducción de las manifestaciones alérgicas<sup>22,33</sup>
- Posible mejora de los síntomas de los cólicos<sup>27</sup>

### Evidencias preclínicas

- Efectos directos sobre el sistema inmunitario<sup>41</sup>
- Aumento de la integridad de la barrera intestinal<sup>48</sup>

Tabla 1. Resumen de los posibles efectos beneficiosos de los prebióticos

## Materiales de referencia y lecturas adicionales

1. Gibson GR, Hutkins R, Sanders ME, Prescott SL, Reimer RA, Salminen SJ, et al. Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017;14:491–502.
2. Patel RM, Denning PW. Therapeutic use of prebiotics, probiotics, and postbiotics to prevent necrotizing enterocolitis: what is the current evidence? *Clin Perinatol*. 2013; 40:11–25.
3. Ouwehand AC, Derrien M, de Vos W, Tiihonen K, Rautonen N. Prebiotics and other microbial substrates for gut functionality. *Curr Opin Biotechnol*. 2005;16:212–7.
4. Boehm G, Stahl B, Jelinek J, Knol J, Miniello V, Moro GE. Prebiotic carbohydrates in human milk and formulas. *Acta Paediatr Suppl*. 2005;94:18–21.
5. Boehm G, Stahl B. Oligosaccharides from milk. *J Nutr*. 2007;137:847S–9S.
6. Ayechu-Muruzabal V, van Stigt AH, Mank M, Willemsen LEM, Stahl B, Garssen J, et al. Diversity of human milk oligosaccharides and effects on early life immune development. *Front Pediatr*. 2018;6:239.
7. Fanaro S, Jelinek J, Stahl B, Boehm G, Kock R, Vigi V. Acidic oligosaccharides from pectin hydrolysate as new component for infant formulae: effect on intestinal flora, stool characteristics, and pH. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2005;41:186–90.

8. Joint FAO/WHO Expert Consultation on Evaluation of Health and Nutritional Properties of Probiotics in Food Including Powder Milk with Live Lactic Acid Bacteria. Cordoba, Argentina. 1–4 October 2001.
9. Marriage BJ, Buck RH, Goehring KC, Oliver JS, Williams JA. Infants fed a lower calorie formula with 2'FL show growth and 2'FL uptake like breast-fed infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2015;61:649–58.
10. Puccio G, Alliet P, Cajozzo C, Janssens E, Corsello G, Sprenger N, et al. Effects of infant formula with human milk oligosaccharides on growth and morbidity: a randomized multicenter trial. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017; 64:624–31.
11. Goehring KC, Marriage BJ, Oliver JS, Wilder JA, Barrett EG, Buck RH. Similar to those who are breastfed, infants fed a formula containing 2'-fucosyllactose have lower inflammatory cytokines in a randomized controlled trial. *J Nutr.* 2016;146:2559–66.
12. Asakuma S, Hatakeyama E, Urashima T, Yoshida E, Katayama T, Yamamoto K, et al. Physiology of consumption of human milk oligosaccharides by infant gut-associated bifidobacteria. *J Biol Chem.* 2011;286:34583–92.
13. Marcobal A, Barboza M, Froehlich JW, Block DE, German JB, Lebrilla CB, et al. Consumption of human milk oligosaccharides by gut-related microbes. *J Agric Food Chem.* 2010;58:5334–40.

14. Ruiz-Palacios GM, Cervantes LE, Ramos P, Chavez-Munguia B, Newburg DS. *Campylobacter jejuni* binds intestinal H(O) antigen (Fuc $\alpha$ 1, 2Gal $\beta$ 1, 4GlcNAc), and fucosyloligosaccharides of human milk inhibit its binding and infection. *J Biol Chem*. 2003;278:14112–20.
15. Weichert S, Jennewein S, Hufner E, Weiss C, Borkowski J, Putze J, et al. Bioengineered 2'-fucosyllactose and 3-fucosyllactose inhibit the adhesion of *Pseudomonas aeruginosa* and enteric pathogens to human intestinal and respiratory cell lines. *Nutr Res*. 2013;33:831–8.
16. Yu ZT, Nanthakumar NN, Newburg DS. The human milk oligosaccharide 2'-fucosyllactose quenches *Campylobacter jejuni*-induced inflammation in human epithelial cells HEp-2 and HT-29 and in mouse intestinal mucosa. *J Nutr*. 2016;146:1980–90.
17. Mezoff EA, Hawkins JA, Ollberding NJ, Karns R, Morrow AL, Helmrath MA. The human milk oligosaccharide 2'-fucosyllactose augments the adaptive response to extensive intestinal. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2016;310:G427–38.
18. Bienenstock J, Buck RH, Linke H, Forsythe P, Stanisz AM, Kunze WA. Fucosylated but not sialylated milk oligosaccharides diminish colon motor contractions. *PLoS One*. 2013;8:e76236.
19. Skorka A, Piescik-Lech M, Kolodziej M, Szajewska H. Infant formulae supplemented with prebiotics: Are they better than unsupplemented formulae? An updated systematic review. *Br J Nutr*. 2018;119:810–25.

20. Arslanoglu S, Moro GE, Boehm G, Wienz F, Stahl B, Bertino E. Early neutral prebiotic oligosaccharide supplementation reduces the incidence of some allergic manifestations in the first 5 years of life. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2012;26:49–59.
21. Arslanoglu S, Moro GE, Schmitt J, Tandoi L, Rizzardi S, Boehm G. Early dietary intervention with a mixture of prebiotic oligosaccharides reduces the incidence of allergic manifestations and infections during the first two years of life. *J Nutr*. 2008;138:1091–5.
22. Boehm G, Jelinek J, Stahl B, van Laere K, Knol J, Fanaro S, et al. Prebiotics in infant formulas. *J Clin Gastroenterol*. 2004;38:S76–9.
23. Bongers ME, de Lorijn F, Reitsma JB, Groeneweg M, Taminiau JA, Benninga MA. The clinical effect of a new infant formula in term infants with constipation: a double-blind, randomized cross-over trial. *Nutr J*. 2007;6:8.
24. Costalos C, Kapiki A, Apostolou M, Papathoma E. The effect of a prebiotic supplemented formula on growth and stool microbiology of term infants. *Early Hum Dev*. 2008;84:45–9.
25. Giovannini M, Verduci E, Gregori D, Ballali S, Soldi S, Ghisleni D, et al. Prebiotic effect of an infant formula supplemented with galacto-oligosaccharides: randomized multicenter trial. *J Am Coll Nutr*. 2014;33:385–93.
26. Indrio F, Riezzo G, Raimondi F, Francavilla R, Montagna O, Valenzano ML, et al. Prebiotics improve gastric motility and gastric electrical activity in preterm newborns. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2009;49:258–61.



27. Kapiki A, Costalos C, Oikonomidou C, Triantafyllidou A, Loukatou E, Pertrohilou V. The effect of a fructo-oligosaccharide supplemented formula on gut flora of preterm infants. *Early Hum Dev.* 2007;83:335–9.
28. Knol J, Boehm G, Lidestri M, Negretti F, Jelinek J, Agosti M, et al. Increase of faecal bifidobacteria due to dietary oligosaccharides induces a reduction of clinically relevant pathogen germs in the faeces of formula-fed preterm infants. *Acta Paediatr Suppl.* 2005;94:31–3.
29. Knol J, Scholtens P, Kafka C, Steenbakkers J, Gro S, Helm K, et al. Colon microflora in infants fed formula with galacto- and fructo-oligosaccharides: more like breast-fed infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2005;40:36–42.
30. Meli F, Puccio G, Cajozzo C, Ricottone GL, Pecquet S, Sprenger N, et al. Growth and safety evaluation of infant formulae containing oligosaccharides derived from bovine milk: a randomized, double-blind, noninferiority trial. *BMC Pediatr.* 2014;14:306.
31. Moro G, Arslanoglu S, Stahl B, Jelinek J, Wahn U, Boehm G. A mixture of prebiotic oligosaccharides reduces the incidence of atopic dermatitis during the first six months of age. *Arch Dis Child.* 2006;91:814–9.
32. Rao S, Srinivasjois R, Patole S. Prebiotic supplementation in full-term neonates: a systematic review of randomized controlled trials. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2009;163:755–64.
33. Srinivasjois R, Rao S, Patole S. Prebiotic supplementation of formula in preterm neonates: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Clin Nutr.* 2009;28:237–42.

34. Ivakhnenko ES, Nyankovsky SL. Effect of the specific infant formula mixture of oligosaccharides on local immunity and development of allergic and infectious disease in young children: randomized study. *Pediatrics Polska*. 2013;88:398–404.
35. Chatchatee P, Lee WS, Carrilho E, Kosuwon P, Simakachorn N, Yavuz Y, et al. Effects of growing-up milk supplemented with prebiotics and LCPUFAs on infections in young children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014;58:428–37.
36. Moro G, Minoli I, Mosca M, Fanaro S, Jelinek J, Stahl B, et al. Dosage-related bifidogenic effects of galacto- and fructo-oligosaccharides in formula-fed term infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2002;34:291–5.
37. Boehm G, Lidestri M, Casetta P, Jelinek J, Negretti F, Stahl B, et al. Supplementation of a bovine milk formula with an oligosaccharide mixture increases counts of faecal bifidobacteria in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2002;86:F178–81.
38. Henrick BM, Hutton AA, Palumbo MC, Casaburi G, Mitchell RD, Underwood MA, et al. Elevated fecal pH indicates a profound change in the breastfed infant gut microbiome due to reduction of *Bifidobacterium* over the past century. *mSphere*. 2018;3.
39. Lehmann S, Hiller J, van Bergenhenegouwen J, Knippels LM, Garssen J, Traidl-Hoffmann C. *In vitro* evidence for immune-modulatory properties of non-digestible oligosaccharides: direct effect on human monocyte derived dendritic cells. *PLoS One*. 2015;10:e0132304.

40. Bruzzese E, Volpicelli M, Squeglia V, Bruzzese D, Salvini F, Bisceglia M, et al. A formula containing galacto- and fructo-oligosaccharides prevents intestinal and extra-intestinal infections: an observational study. *Clin Nutr.* 2009;28:156–61.
41. Westerbeek EA, van den Berg JP, Lafeber HN, Fetter WP, Boehm G, Twisk JW, et al. Neutral and acidic oligosaccharides in preterm infants: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Clin Nutr.* 2010;91:679–86.
42. Pampura AN, Lavrova TE, Filatova TA, Makarova SG, Abelevich MM, Ivankova TG, et al. A highly-hydrolyzed formula based on whey protein with the prebiotics galacto-oligosaccharides and fructo-oligosaccharides effectively abolishes the symptoms of atopic dermatitis: results of a multi-center open label trial in Russia. *Ros Vestn Perinatol Pediat.* 2014;4:96–104.
43. Cuello-Garcia CA, Fiocchi A, Pawankar R, Yepes-Nunez JJ, Morgano GP, Zhang Y, et al. World Allergy Organization-McMaster University Guidelines for Allergic Disease Prevention (GLAD-P): Prebiotics. *World Allergy Organ J.* 2016;9:10.
44. Indrio F, Riezzo G, Raimondi F, Bisceglia M, Cavallo L, Francavilla R. Effects of probiotic and prebiotic on gastrointestinal motility in newborns. *J Physiol Pharmacol.* 2009; 60 Suppl 6:27–31.
45. Radke M, Picaud JC, Loui A, Cambonie G, Faas D, Lafeber HN, et al. Starter formula enriched in prebiotics and probiotics ensures normal growth of infants and promotes gut health: a randomized clinical trial. *Pediatr Res.* 2017;81:622–31.

46. Braegger C, Chmielewska A, Decsi T, Kolacek S, Mihatsch W, Moreno L, et al. Supplementation of infant formula with probiotics and/or prebiotics: a systematic review and comment by the ESPGHAN committee on nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2011;52:238–50.
47. Scholtens PA, Alliet P, Raes M, Alles MS, Kroes H, Boehm G, et al. Fecal secretory immunoglobulin A is increased in healthy infants who receive a formula with short-chain galacto-oligosaccharides and long-chain fructo-oligosaccharides. *J Nutr.* 2008;138:1141–7.
48. Johnson-Henry KC, Abrahamsson TR, Wu RY, Sherman PM. Probiotics, prebiotics, and synbiotics for the prevention of necrotizing enterocolitis. *Adv Nutr.* 2016;7:928–37.

# Capítulo 5

## Probióticos

El término «probiótico» procede de una palabra griega que significa «para la vida»<sup>1</sup>. Los probióticos facilitan el proceso de fermentación en el colon y desempeñan un papel importante en la salud digestiva, inmunitaria y respiratoria<sup>2</sup>.

## Definición

La definición de los probióticos se basa en una declaración de consenso de un grupo de expertos de la FAO y la OMS de 2001:

*Los probióticos son «microorganismos vivos que, administrados en la cantidad adecuada, aportan un beneficio a la salud del huésped»<sup>2,3</sup>.*

Grupo de expertos de la FAO/OMS (2001);  
avalado por la ISAPP (2014)

## Ejemplos de probióticos

Se han investigado numerosos organismos probióticos en lactantes, incluidos lactantes prematuros, a diversas dosis y con diferentes duraciones. Los productos probióticos pueden contener una o más cepas bacterianas<sup>1</sup>. Las dos especies bacterianas probióticas más estudiadas son las de los géneros *Bifidobacterium* y *Lactobacillus*<sup>1,4</sup>.

En una situación ideal, los probióticos deberían estar bien caracterizados, debería saberse que no son patógenos, ser genéticamente estables, resistentes y capaces de sobrevivir a las condiciones de procesamiento/almacenamiento y al tránsito intestinal<sup>1</sup>. Además, sus efectos sobre la salud deberían demostrarse en estudios con seres humanos.

## Beneficios de los probióticos

Los probióticos parecen tener ciertos efectos beneficiosos en lactantes/niños<sup>3</sup>, aunque los mecanismos por los que confieren estos beneficios siguen sin estar claros<sup>5</sup>.

Los efectos de los probióticos son muy específicos de cada cepa y no pueden generalizarse<sup>1,3,5</sup>; sin embargo, entre sus posibles efectos comunes pueden incluirse la protección contra infecciones, los beneficios para el sistema inmunitario y la síntesis de importantes elementos nutricionales, como algunas vitaminas<sup>5</sup>. Dichos efectos se describen con detalle a continuación.

En un documento consensuado por expertos de la FAO y la OMS se afirma que *«existen evidencias científicas adecuadas que indican que el consumo de alimentos que contienen probióticos puede ser beneficioso para la salud»*, pero que se necesitan más pruebas para confirmar algunos de esos beneficios<sup>2</sup>.

### Normalización de la microbiota dañada

Una de las principales ventajas de los probióticos es su capacidad para normalizar la microbiota intestinal aportando los importantes beneficios que se describen a continuación. Los probióticos se multiplican y colonizan el tracto intestinal del huésped, ayudando a lograr un equilibrio adecuado entre patógenos y bacterias comensales, e inclinando la balanza hacia el equilibrio que se observa en los lactantes alimentados con leche materna<sup>6</sup>.

### Eficaz inhibición de los patógenos

Se ha observado que los probióticos como *Bifidobacterium lactis* Bb12 y *Lactobacillus rhamnosus* GG inhiben eficazmente

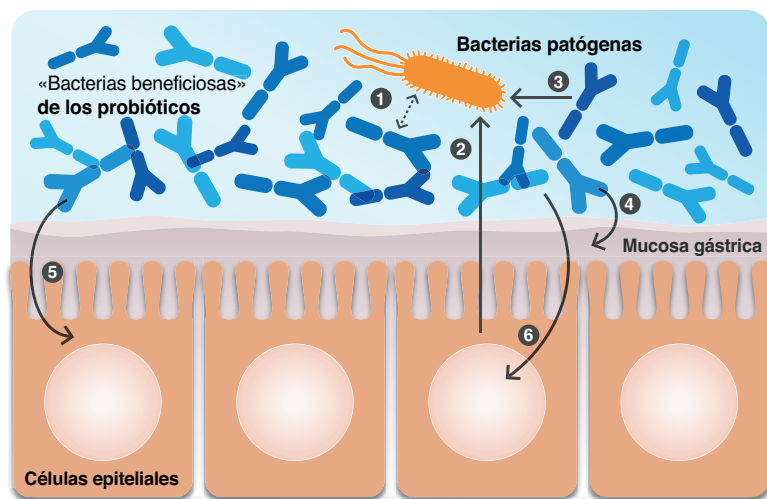


Figura 12. Eficaz exclusión de las bacterias patógenas por acción de los probióticos. Adaptado con autorización de S. Karger AG, Basel [Dig Dis. Girardin & Siedman 2011;29:574-87]

la colonización de las bacterias patógenas (Figura 12)<sup>4</sup>, incluidas diversas especies/cepas de *Clostridium*, *Campylobacter*, *Salmonella*, *Escherichia coli*, *Shigella*, *Staphylococcus* y *Yersinia*<sup>6,7</sup>. También se ha demostrado que las bacterias de ácido láctico y las bifidobacterias inhiben los patógenos virales<sup>5</sup>. Se ha observado que algunos probióticos (p. ej., *Bifidobacterium bifidum*, *Lactobacillus acidophilus* y *L. rhamnosus* GG) podrían desempeñar un importante papel en la prevención o el alivio de trastornos gastrointestinales como la diarrea asociada a *Clostridium difficile* y la infección por *Helicobacter pylori*<sup>2,8,9</sup>. Los beneficios antiinfecciosos de los probióticos también pueden extenderse a la prevención de infecciones en las vías respiratorias<sup>10</sup>.

Los probióticos protegen directamente contra la colonización de patógenos y las infecciones de diversas maneras, entre las que se incluyen las siguientes<sup>3-5</sup>:



- Compiten con los patógenos por las fuentes de nutrientes y los sitios de adhesión
- Estimulan la secreción de moco para prevenir la adhesión de los patógenos
- Secretan sustancias antimicrobianas
- Refuerzan la integridad de la función de la barrera epitelial
- Modulan y regulan las respuestas inmunitarias

### Regulación de la motilidad intestinal

Al igual que en el caso de los prebióticos, en los ensayos controlados con placebo se ha observado una mejora de la motilidad intestinal y del vaciado gástrico en los lactantes alimentados con fórmulas suplementadas con probióticos (*Lactobacillus reuteri* DSM 17938), imitando la motilidad intestinal de los lactantes alimentados con leche materna<sup>11</sup>. Este efecto puede ayudar a mejorar la tolerancia a la alimentación.

### Mejora de los síntomas del cólico

En un metaanálisis realizado en 2018, en el que se incluyeron datos de cuatro ensayos aleatorizados en los que participaron 345 lactantes con cólicos, se demostró que la administración de *L. reuteri* DSM 17938 redujo significativamente el tiempo de llanto o de incomodidad en los lactantes alimentados con leche materna que presentaban cólicos del lactante, pero su función en los lactantes alimentados con leche de fórmula no quedó tan clara<sup>12</sup>.

### Efectos inmunomoduladores

Algunos probióticos, entre los que se incluyen cepas específicas de *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* y *Streptococcus*, parecen tener propiedades inmunomoduladoras, con efectos beneficiosos

sobre la inmunidad y la inflamación mediadas por células<sup>1,5</sup>. La modulación de la inmunidad del huésped con el tratamiento probiótico representa, por lo tanto, un área de investigación prometedora<sup>2</sup>, en particular en los lactantes, en los que se han observado efectos inmunomoduladores más pronunciados<sup>13</sup>.

Los mecanismos de estos efectos sobre la función inmunitaria son complejos y no se conocen bien, pero parecen afectar tanto al sistema inmunitario innato como al adquirido<sup>8,14</sup>, en particular con la inhibición de la producción de inmunoglobulina (Ig)E<sup>15</sup>. Los efectos son en gran medida específicos de la cepa o especie<sup>13,16</sup>. Entre sus efectos directos se pueden incluir la secreción de factores que median en las respuestas inmunitarias y en la señalización de las células inmunitarias del huésped<sup>1,2,8,17,18</sup>, así como la regulación de las vías inflamatorias<sup>4,8,18</sup>. Entre sus efectos indirectos figuran la mejora de la barrera epitelial intestinal, la estimulación de la producción de moco y la inhibición eficaz de las bacterias patógenas<sup>18</sup>.

Los efectos inmunomoduladores de los probióticos se han demostrado en diversos estudios preclínicos. Por ejemplo, *Bifidobacterium breve* M-16V demostró tener importantes efectos supresores de las respuestas alérgicas y reducir la reactividad cutánea en modelos murinos, con las correspondientes reducciones en los marcadores séricos de sensibilización (IgE e IgG) y efectos supresores en las respuestas inmunitarias medidas por linfocitos T-helper tipo 2<sup>19,20</sup>.

### **Prevención o reducción de la diarrea infecciosa o asociada a antibióticos**

Los datos que respaldan el uso de probióticos como *L. rhamnosus* GG y *Saccharomyces boulardii* como intervención

en casos de diarrea aguda infecciosa están razonablemente bien documentados<sup>21-24</sup>.

Según las evidencias disponibles, el Grupo de trabajo sobre probióticos de la ESPGHAN recomienda el uso de probióticos como *L. rhamnosus* GG y *S. boulardii* para el tratamiento de la gastroenteritis aguda y para la prevención de la diarrea asociada a antibióticos en lactantes y niños<sup>21,23,25,26</sup>. El uso de *L. rhamnosus* GG puede estar recomendado para prevenir la diarrea nosocomial.

### Prevención de manifestaciones alérgicas

Los efectos inmunomoduladores de los probióticos también parecen traducirse en una reducción del riesgo y la gravedad de las enfermedades alérgicas<sup>6,27,28</sup>, aunque las evidencias son ligeramente incongruentes y se necesitan más datos que lo confirmen<sup>14,28</sup>. En diversos ensayos pequeños se ha demostrado la mejora de los síntomas alérgicos con una cepa de *Bifidobacterium* administrada a lactantes/niños con DA<sup>29,30</sup>. Además, se ha demostrado que los efectos negativos sobre el sistema inmunitario que tiene la ausencia de la lactancia materna pueden mitigarse mediante la inclusión de *B. lactis* Bb12 en los preparados para lactantes<sup>31</sup>. A pesar de las escasas evidencias disponibles, las guías de la Organización Mundial de la Alergia (WAO) indican un posible beneficio neto de la administración de probióticos a los lactantes que presentan un alto riesgo de desarrollar alergias, principalmente en lo que respecta a la prevención del eccema<sup>32</sup>. No obstante, se necesitan estudios específicos que respalden los beneficios de cepas concretas.

Las guías de la WAO también sugieren un posible beneficio del uso de probióticos en la fase prenatal, en mujeres embarazadas

con alto riesgo de dar a luz a un niño alérgico<sup>32</sup>. Sin embargo, actualmente las evidencias no son sólidas<sup>32</sup> y sigue sin estar claro qué cepa utilizar.

Obsérvese que los datos que respaldan los beneficios de los probióticos para la prevención de alergias normalmente se han obtenido tras la administración de probióticos como parte de un grupo simbiótico (véase el **Capítulo 3**).

### Prevención de la enterocolitis necrotizante en lactantes prematuros

Las evidencias sugieren que el desarrollo anormal de la microbiota intestinal, que da lugar a la disbiosis, puede contribuir a la patogenia de la enterocolitis necrotizante (NEC) en prematuros y en otros lactantes de alto riesgo<sup>33</sup>. La NEC es una de las principales causas de morbilidad neonatal.

Aunque las evidencias del uso de *pre*bióticos para la prevención de la NEC no son concluyentes<sup>34</sup>, los datos que respaldan el uso de *pro*bióticos específicos son sólidos y datan de hace al menos tres décadas<sup>35,36</sup>. Los ensayos clínicos y los metaanálisis bien realizados indican que los probióticos –en particular algunas especies de *Lactobacillus* y de *Bifidobacterium*– desempeñan una función muy importante en la prevención de la NEC<sup>4,37</sup>; sin embargo, es necesario realizar más investigaciones sobre cepas específicas<sup>37</sup>.

### Beneficios nutricionales

Estudios preclínicos sugieren algunos beneficios nutricionales de los probióticos. Los organismos probióticos, como *L. reuteri*, *Lactobacillus plantarum*, *Bifidobacterium adolescentis* y

*B. pseudo-catenulatum*, son productores activos de vitaminas del grupo B (B1, B2, B3, B6, B8, B9 y B12)<sup>6</sup>. También se ha observado que algunas especies de *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* mejoran la absorción de vitaminas y minerales en el intestino y estimulan la producción de aminoácidos y AGCC, además de producir importantes enzimas digestivas (p. ej., lipasa, esterasa)<sup>6,38,39</sup>.

### Otros efectos

Entre otros posibles efectos de los probióticos (específicos de la cepa) se pueden incluir algunos efectos neurológicos y endocrinológicos<sup>3</sup>, pero estos no se han descrito específicamente en lactantes y niños.

## Seguridad de los probióticos

Los lactantes generalmente toleran bien los probióticos<sup>1</sup>.

Con probióticos aprobados por la presunción cualificada de seguridad (QPS), el riesgo de inducir enfermedad, o de estar asociados con la etiología de la enfermedad, es muy bajo<sup>2,40</sup>. Sin embargo, en un documento de la Consulta mixta FAO/OMS de expertos se sugiere que es necesario establecer directrices claras y basadas en criterios prácticos para garantizar la seguridad de los probióticos<sup>2</sup>. En este documento se recomienda no utilizar en alimentos bacterias probióticas que contengan genes transmisibles de resistencia a medicamentos<sup>2</sup>. No se han encontrado propiedades patógenas ni virulentas en *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* ni en *Lactococcus*<sup>2</sup>.

A pesar de los datos clínicos positivos que respaldan la seguridad y los beneficios de los probióticos vivos en lactantes prematuros,

las preocupaciones respecto a la seguridad y la dosis en lactantes con una barrera epitelial intestinal inmadura o con defensas inmunitarias deficientes han limitado su uso<sup>1,4,41</sup>. Por lo tanto, el interés por el uso de prebióticos y posbióticos en niños prematuros está aumentando<sup>4,41</sup>.

## Control de calidad

El control de calidad es importante para garantizar la seguridad de los productos que contienen probióticos. El Grupo de trabajo sobre probióticos de la ESPGHAN evaluó recientemente los datos disponibles y sugirió un proceso de control de calidad más riguroso para garantizar que el contenido de probióticos que figura en la etiqueta de los productos se ajuste al contenido real durante todo el periodo de validez del producto, sin ningún tipo de contaminación<sup>42</sup>.

## Resumen

### Efectos clínicos

- Normalización de la microbiota dañada<sup>6</sup>
- Protección contra bacterias patógenas<sup>3,5</sup>
- Estimulación del sistema inmunitario<sup>1,5</sup>
- Reducción del riesgo de alergias<sup>6,13,27,43</sup>
- Prevención/mejora de la diarrea<sup>10,21,24</sup>
- Protección contra la NEC<sup>4,33,35,36,44,45</sup>

### Efectos preclínicos

- Modulación de la función de la barrera intestinal<sup>18</sup>
- Síntesis de vitaminas y de otros elementos nutricionales<sup>6</sup>

**Tabla 2. Resumen de los beneficios potenciales de los probióticos**

## Materiales de referencia y lecturas adicionales

1. Pandey KR, Naik SR, Vakil BV. Probiotics, prebiotics and synbiotics – a review. *J Food Sci Technol*. 2015;52:7577–87.
2. Joint FAO/WHO Expert Consultation on Evaluation of Health and Nutritional Properties of Probiotics in Food including Powder Milk with Live Lactic Acid Bacteria. Cordoba, Argentina. 1–4 October 2001.
3. Hill C, Guarner F, Reid G, Gibson GR, Merenstein DJ, Pot B, et al. Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014;11:506–14.
4. Patel RM, Denning PW. Therapeutic use of prebiotics, probiotics, and postbiotics to prevent necrotizing enterocolitis: what is the current evidence? *Clin Perinatol*. 2013;40:11–25.
5. Salminen S, Nybom S, Meriluoto J, Collado MC, Vesterlund S, El-Nezami H. Interaction of probiotics and pathogens – benefits to human health? *Curr Opin Biotechnol*. 2010;21:157–67.
6. Markowiak P, Slizewska K. Effects of probiotics, prebiotics, and synbiotics on human health. *Nutrients*. 2017;9:E1021.
7. Salminen S, van Loveren H. Probiotics and prebiotics: health claim substantiation. *Microb Ecol Health Dis*. 2012;23:10.3402/mehd.v23i0.18568.
8. Plaza-Diaz J, Ruiz-Ojeda FJ, Gil-Campos M, Gil A. Immune-mediated mechanisms of action of probiotics and synbiotics in treating pediatric intestinal diseases. *Nutrients*. 2018;10.

9. Goldenberg JZ, Ma SS, Saxton JD, Martzen MR, Vandvik PO, Thorlund K, et al. Probiotics for the prevention of *Clostridium difficile*-associated diarrhea in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;CD006095.
10. de Vrese M, Schrezenmeir J. Probiotics, prebiotics, and synbiotics. *Adv Biochem Eng Biotechnol*. 2008;111:1–66.
11. Indrio F, Riezzo G, Raimondi F, Bisceglia M, Cavallo L, Francavilla R. Effects of probiotic and prebiotic on gastrointestinal motility in newborns. *J Physiol Pharmacol*. 2009;60 Suppl 6:27–31.
12. Sung V, D’Amico F, Cabana MD, Chau K, Koren G, Savino F, et al. *Lactobacillus reuteri* to treat infant colic: a meta-analysis. *Pediatrics*. 2018;141.
13. Frei R, Akdis M, O’Mahony L. Prebiotics, probiotics, synbiotics, and the immune system: experimental data and clinical evidence. *Curr Opin Gastroenterol*. 2015;31:153–8.
14. Yan F, Polk DB. Probiotics and immune health. *Curr Opin Gastroenterol*. 2011;27:496–501.
15. Taverniti V, Guglielmetti S. The immunomodulatory properties of probiotic microorganisms beyond their viability (ghost probiotics: proposal of paraprobiotic concept). *Genes Nutr*. 2011;6:261–74.
16. Tsilingiri K, Barbosa T, Penna G, Caprioli F, Sonzogni A, Viale G, et al. Probiotic and postbiotic activity in health and disease: comparison on a novel polarised *ex-vivo* organ culture model. *Gut*. 2012;61:1007–15.
17. Sampson HA, O’Mahony L, Burks AW, Plaut M, Lack G, Akdis CA. Mechanisms of food allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141:11–19.



18. La Fata G, Weber P, Mohajeri MH. Probiotics and the gut immune system: indirect regulation. *Probiotics Antimicrob Proteins*. 2018;10:11–21.
19. Hougee S, Vriesema AJ, Wijering SC, Knippels LM, Folkerts G, Nijkamp FP, et al. Oral treatment with probiotics reduces allergic symptoms in ovalbumin-sensitized mice: a bacterial strain comparative study. *Int Arch Allergy Immunol*. 2010;151:107–17.
20. Inoue Y, Iwabuchi N, Xiao JZ, Yaeshima T, Iwatsuki K. Suppressive effects of *Bifidobacterium breve* strain M-16V on T-helper type 2 immune responses in a murine model. *Biol Pharm Bull*. 2009;32:760–3.
21. Guandalini S. Probiotics for prevention and treatment of diarrhea. *J Clin Gastroenterol*. 2011;45 Suppl:S149–53.
22. Szajewska H, Mrukowicz JZ. Use of probiotics in children with acute diarrhea. *Paediatr Drugs*. 2005;7:111–22.
23. Szajewska H, Guarino A, Hojsak I, Indrio F, Kolacek S, Shamir R, et al. Use of probiotics for management of acute gastroenteritis: a position paper by the ESPGHAN Working Group for Probiotics and Prebiotics. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014;58:531–9.
24. Szajewska H, Mrukowicz JZ. Probiotics in the treatment and prevention of acute infectious diarrhea in infants and children: a systematic review of published randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2001;33 Suppl 2:S17–25.

25. Szajewska H, Canani RB, Guarino A, Hojsak I, Indrio F, Kolacek S, et al. Probiotics for the prevention of antibiotic-associated diarrhea in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2016;62:495–506.
26. Hojsak I, Szajewska H, Canani RB, Guarino A, Indrio F, Kolacek S, et al. Probiotics for the prevention of nosocomial diarrhea in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018;66:3–9.
27. Lomax AR, Calder PC. Probiotics, immune function, infection and inflammation: a review of the evidence from studies conducted in humans. *Curr Pharm Des.* 2009; 15:1428–518.
28. West CE, Dzidic M, Prescott SL, Jenmalm MC. Bugging allergy; role of pre-, pro- and synbiotics in allergy prevention. *Allergol Int.* 2017;66:529–38.
29. Hattori K, Yamamoto A, Sasai M, Taniuchi S, Kojima T, Iwamoto Y, et al. Effects of administration of bifidobacteria on fecal microflora and clinical symptoms in infants with atopic dermatitis. *Allergy.* 2003;52:20–30.
30. Taniuchi S, Hattori K, Yamamoto A, Sasai M, Hatano Y, Kojima T, et al. Administration of *Bifidobacterium* to infants with atopic dermatitis: changes in fecal microflora and clinical symptoms. *J Appl Res.* 2005;5:387–96.
31. Holscher HD, Czerkies LA, Cekola P, Litov R, Benbow M, Santema S, et al. *Bifidobacterium lactis* Bb12 enhances intestinal antibody response in formula-fed infants: a randomized, double-blind, controlled trial. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2012;36:106S–17S.

32. Fiocchi A, Pawankar R, Cuello-Garcia C, Ahn K, Al-Hammadi S, Agarwal A, et al. World Allergy Organization-McMaster University Guidelines for Allergic Disease Prevention (GLAD-P): Probiotics. *World Allergy Organ J.* 2015;8:4.
33. Mai V, Young CM, Ukhanova M, Wang X, Sun Y, Casella G, et al. Fecal microbiota in premature infants prior to necrotizing enterocolitis. *PLoS One.* 2011;6:e20647.
34. Johnson-Henry KC, Abrahamsson TR, Wu RY, Sherman PM. Probiotics, prebiotics, and synbiotics for the prevention of necrotizing enterocolitis. *Adv Nutr.* 2016;7:928–37.
35. Hoyos AB. Reduced incidence of necrotizing enterocolitis associated with enteral administration of *Lactobacillus acidophilus* and *Bifidobacterium infantis* to neonates in an intensive care unit. *Int J Infect Dis.* 1999;3:197–202.
36. AlFaleh K, Anabrees J. Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Evid Based Child Health.* 2014;9:584–671.
37. van den Akker CHP, van Goudoever JB, Szajewska H, Embleton ND, Hojsak I, Reid D, et al. Probiotics for preterm infants: a strain-specific systematic review and network meta-analysis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018;67:103–22.
38. Underwood MA, Salzman NH, Bennett SH, Barman M, Mills DA, Marcobal A, et al. A randomized placebo-controlled comparison of 2 prebiotic/probiotic combinations in preterm infants: impact on weight gain, intestinal microbiota, and fecal short-chain fatty acids. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2009;48:216–25.

39. Wong JM, de Souza R, Kendall CW, Emam A, Jenkins DJ. Colonic health: fermentation and short chain fatty acids. *J Clin Gastroenterol*. 2006;40:235–43.
40. European Food Safety Authority (EFSA), Parma, Italy. Scientific Opinion on the maintenance of the list of QPS microorganisms intentionally added to food or feed (2009 update). EFSA Panel on Biological Hazards (BIOHAZ). *EFSA Journal* 2009; 7(12):1431.
41. Deshpande G, Athalye-Jape G, Patole S. Para-probiotics for preterm neonates—the next frontier. *Nutrients*. 2018;10:871.
42. Kolacek S, Hojsak I, Berni Canani R, Guarino A, Indrio F, Orel R, et al. Commercial probiotic products: a call for improved quality control. A position paper by the ESPGHAN Working Group for Probiotics and Prebiotics. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017;65:117–24.
43. Kalliomaki M, Salminen S, Arvilommi H, Kero P, Koskinen P, Isolauri E. Probiotics in primary prevention of atopic disease: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2001;357:1076–9.
44. Deshpande G, Rao S, Patole S, Bulsara M. Updated meta-analysis of probiotics for preventing necrotizing enterocolitis in preterm neonates. *Pediatrics*. 2010;125:921–30.
45. Lin HC, Hsu CH, Chen HL, Chung MY, Hsu JF, Lien RI, et al. Oral probiotics prevent necrotizing enterocolitis in very low birth weight preterm infants: a multicenter, randomized, controlled trial. *Pediatrics*. 2008;122:693–700.

# Capítulo 6

Simbióticos

En la literatura científica, la combinación de probióticos y prebióticos recibe el nombre de «simbióticos».

En algunos casos, los simbióticos pueden lograr un efecto mayor, o adicional, además del que se puede obtener con cualquiera de los dos componentes por separado. Dicho efecto puede deberse a la forma en la que los prebióticos fomentan el crecimiento y la supervivencia de los probióticos, especialmente en lo que respecta a las bifidobacterias<sup>1</sup>.

## Definición

El término «simbiótico» se refiere a la combinación de prebióticos y probióticos<sup>2</sup>.

*Los simbióticos son «una mezcla de probióticos y prebióticos que afecta de manera beneficiosa al huésped al mejorar la supervivencia y la implantación de suplementos dietéticos microbianos vivos en el tracto gastrointestinal del huésped».*

Consenso de expertos de la FAO/OMS<sup>3</sup>

## Selectividad

Con los simbióticos, el compuesto prebiótico estimula selectivamente la colonización y la actividad de los probióticos y de otras bacterias bifidógenas<sup>4</sup>. Los prebióticos pueden ayudar a mejorar la supervivencia de los probióticos durante su tránsito por el tubo digestivo superior, estimular su crecimiento y activar su metabolismo<sup>1,2</sup>. La combinación de probióticos y prebióticos puede complementar los efectos beneficiosos de cada uno de ellos, o puede tener un efecto sinérgico adicional<sup>5</sup>.

La selectividad es una consideración clave en el desarrollo de simbióticos; las combinaciones deben seleccionarse juiciosamente en función del conocimiento de los patrones específicos de utilización de los carbohidratos de las diferentes especies y cepas bacterianas<sup>2</sup>. Se espera que, cuando se comprendan mejor los complejos mecanismos que intervienen, se obtengan combinaciones simbióticas más beneficiosas<sup>2</sup>.

## Beneficios y usos de los simbióticos

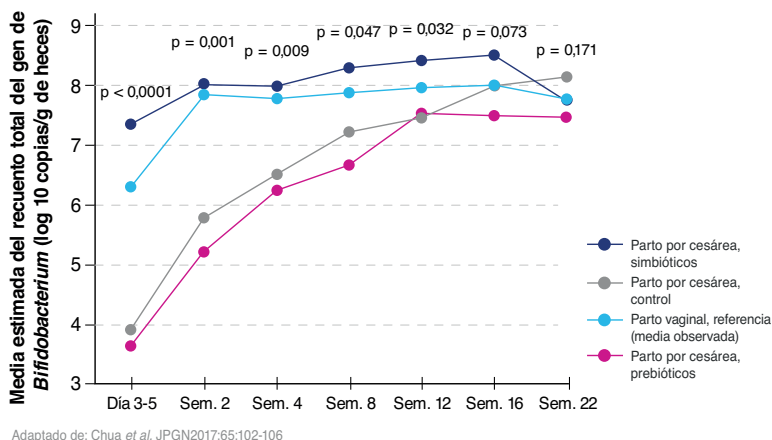
Los beneficios de los prebióticos y los probióticos ya se han descrito anteriormente. Su administración combinada, en forma de mezcla simbiótica, puede potenciar algunos de esos beneficios.

### Efectos bifidógenos

Los datos clínicos indican que las fórmulas suplementadas con simbióticos (bifidobacterias/lactobacilos + oligosacáridos) aumentan significativamente la colonización intestinal por bifidobacterias, en comparación con las fórmulas sin suplemento, lo que respalda el desarrollo de un sólido mutualismo entre huésped y microbiota<sup>6</sup>.

En un ensayo multinacional doble ciego se asignaron al azar 183 lactantes sanos, nacidos por cesárea y a término, al grupo de fórmula prebiótica (scGOS/lcFOS 9:1), al grupo de fórmula simbiótica (scGOS/lcFOS 9:1 + *B. breve* M-16V) o al grupo de fórmula de control; se utilizó un grupo de lactantes nacidos por parto vaginal como cohorte de referencia. La suplementación simbiótica (pero no la suplementación con prebióticos solamente) mostró un efecto bifidógeno sobre la microbiota intestinal, restableciendo

el retraso de la colonización por *Bifidobacterium* y la disbiosis característica de los lactantes nacidos por cesárea (**Figura 13**)<sup>7</sup>.



**Figura 13.** La intervención temprana con simbióticos aumenta el recuento de *Bifidobacterium* en los bebés nacidos por cesárea, imitando al de los bebés nacidos por parto vaginal<sup>7</sup>

Tal como se ha descrito en un capítulo anterior, los lactantes en riesgo de desarrollar alergias (debido a la exposición a factores ambientales como el parto por cesárea o el uso de antibióticos) y los que tienen una alergia confirmada a la leche de vaca, pueden presentar una disbiosis de la microbiota intestinal en sus primeros años de vida. Puesto que el entorno bifidógeno de la microbiota intestinal es importante para el desarrollo del sistema inmunitario de los lactantes, usar simbióticos para recuperar una microbiota intestinal alterada puede ayudar a mantener la función inmunitaria.

### **Función inmunitaria y prevención/tratamiento de alergias**

Debido a los conocidos efectos inmunomoduladores de los prebióticos y los probióticos, las combinaciones simbióticas como



scGOS/lcFOS más *B. breve* M-16V son una propuesta terapéutica atractiva para mejorar aún más la función inmunitaria<sup>2</sup>. Se ha sugerido que el concepto simbiótico puede intervenir en la supresión de las respuestas inmunitarias mediadas por la IgE<sup>8</sup>.

En modelos murinos, las combinaciones simbióticas han demostrado una mayor tolerancia oral y una reducción de las respuestas de los efectores alérgicos<sup>9-11</sup>, lo que puede tener importantes repercusiones en la prevención de las alergias en seres humanos.

Sabiendo que el entorno bifidógeno en el microbioma intestinal es importante para el desarrollo inmunitario de los lactantes, la corrección de esta disbiosis es un elemento clave para los lactantes con riesgo de alergias o para aquellos con alergias confirmadas. Se ha observado que los simbióticos restablecen la colonización retardada de las bifidobacterias en los niños nacidos por cesárea, acercando los niveles a los de los niños nacidos por parto vaginal y alimentados con leche materna<sup>7</sup>. Se cree que este efecto reduce potencialmente el desarrollo de dermatitis atópica (DA)/eccema en lactantes<sup>7</sup>, pero las evidencias no son congruentes, lo que refuerza el hecho de que combinaciones específicas de prebióticos y probióticos tienen capacidades individuales específicas<sup>12</sup>.

En otro ejemplo de lactantes con DA, una intervención de 12 semanas con scGOS/lcFOS y *B. breve* M-16V restauró la microbiota intestinal hasta un punto más cercano al perfil de los lactantes sanos alimentados con leche materna<sup>13</sup>, y dio lugar a una menor prevalencia de síntomas similares a los del

asma y al uso de medicamentos para el asma después de un año de seguimiento, lo que sugiere efectos a largo plazo de las intervenciones nutricionales en los primeros años de vida<sup>14</sup>. Además, este estudio también ha demostrado una incidencia significativamente menor de dermatitis del pañal en los lactantes que recibieron simbióticos, en comparación con aquellos que recibieron la fórmula estándar<sup>13</sup>.

El uso de simbióticos para el tratamiento de enfermedades alérgicas también ha recibido atención recientemente. En un metaanálisis de 369 lactantes y niños se observaron evidencias que respaldaban el uso de simbióticos, particularmente de aquellos que contenían cepas mixtas de bacterias, para el tratamiento de la DA. Los resultados fueron más pronunciados en niños de más de 12 meses<sup>12</sup>.

## Resumen

- Aumento de los efectos bifidógenos<sup>6</sup>
- Efectos inmunomoduladores<sup>2,14</sup>
- Aumento de la producción de AGCC<sup>13</sup>
- Mejora de las características de las deposiciones<sup>15</sup>
- Mejora de la viabilidad de los probióticos<sup>1,2</sup>

**Tabla 3. Posibles efectos clínicos beneficiosos de los simbióticos**

## Materiales de referencia y lecturas adicionales

1. de Vrese M, Schrezenmeir J. Probiotics, prebiotics, and synbiotics. *Adv Biochem Eng Biotechnol*. 2008;111:1–66.
2. Pandey KR, Naik SR, Vakil BV. Probiotics, prebiotics and synbiotics – a review. *J Food Sci Technol*. 2015;52:7577–87.
3. Joint FAO/WHO Expert Consultation on Evaluation of Health and Nutritional Properties of Probiotics in Food including Powder Milk with Live Lactic Acid Bacteria. Cordoba, Argentina. 1–4 October 2001.
4. Gibson GR, Roberfroid MB. Dietary modulation of the human colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics. *J Nutr*. 1995;125:1401–12.
5. Kolida S, Gibson GR. Synbiotics in health and disease. *Annu Rev Food Sci Technol*. 2011;2:373–93.
6. Underwood MA, Salzman NH, Bennett SH, Barman M, Mills DA, Marcobal A, et al. A randomized placebo-controlled comparison of 2 prebiotic/probiotic combinations in preterm infants: impact on weight gain, intestinal microbiota, and fecal short-chain fatty acids. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2009;48:216–25.
7. Chua MC, Ben-Amor K, Lay C, Neo AGE, Chiang WC, Rao R, et al. Effect of synbiotic on the gut microbiota of cesarean delivered infants: a randomized, double-blind, multicenter study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017;65:102–6.
8. Wopereis H, Oozeer R, Knipping K, Belzer C, Knol J. The first thousand days – intestinal microbiology of early life: establishing a symbiosis. *Pediatr Allergy Immunol*. 2014; 25:428–38.

9. Kostadinova AI, Meulenbroek LA, van Esch BC, Hofman GA, Garssen J, Willemsen LE, et al. A specific mixture of fructo-oligosaccharides and *Bifidobacterium breve* M-16V facilitates partial non-responsiveness to whey protein in mice orally exposed to  $\beta$ -lactoglobulin-derived peptides. *Front Immunol.* 2016;7:673.
10. Schouten B, van Esch BC, Hofman GA, van Doorn SA, Knol J, Nauta AJ, et al. Cow milk allergy symptoms are reduced in mice fed dietary synbiotics during oral sensitization with whey. *J Nutr.* 2009;139:1398–403.
11. van Esch BC, Abbring S, Diks MA, Dingjan GM, Harthoorn LF, Vos AP, et al. Post-sensitization administration of non-digestible oligosaccharides and *Bifidobacterium breve* M-16V reduces allergic symptoms in mice. *Immun Inflamm Dis.* 2016;4:155–65.
12. Chang YS, Trivedi MK, Jha A, Lin YF, Dimaano L, Garcia-Romero MT. Synbiotics for prevention and treatment of atopic dermatitis: a meta-analysis of randomized clinical trials. *JAMA Pediatr.* 2016;170:236–42.
13. van der Aa LB, Heymans HS, van Aalderen WM, Sillevs Smitt JH, Knol J, Ben Amor K, et al. Effect of a new synbiotic mixture on atopic dermatitis in infants: a randomized-controlled trial. *Clin Exp Allergy.* 2010;40:795–804.
14. van der Aa LB, van Aalderen WM, Heymans HS, Henk Sillevs Smitt J, Nauta AJ, Knippels LM, et al. Synbiotics prevent asthma-like symptoms in infants with atopic dermatitis. *Allergy.* 2011;66:170–7.

15. Chouraqui JP, Grathwohl D, Labaune JM, Hascoet JM, de Montgolfier I, Leclaire M, et al. Assessment of the safety, tolerance, and protective effect against diarrhea of infant formulas containing mixtures of probiotics or probiotics and prebiotics in a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr.* 2008;87:1365–73.

# Capítulo 7

Posbióticos

A diferencia de los «probióticos» (que implican la ingesta de bacterias vivas, las cuales producen metabolitos bioactivos beneficiosos para el huésped), los «posbióticos» comprenden el conjunto de metabolitos y restos de microorganismos no vivos que se desarrollan en los alimentos como resultado de la fermentación provocada por la actividad metabólica bacteriana. Las bacterias pueden actuar como una «fábrica microbiana» que enriquece la matriz alimentaria, lo que aporta beneficios para la salud sin necesidad de viabilidad bacteriana. Se sabe que algunos productos de la fermentación bacteriana y/o los restos de materiales bacterianos no viables poseen propiedades bioactivas. Todos estos compuestos se consideran «posbióticos»<sup>1</sup>.

Como los posbióticos no requieren viabilidad bacteriana ni colonización del huésped<sup>1</sup>, pueden presentar varias ventajas como componentes nutricionales: no contienen componentes bacterianos potencialmente dañinos, ofrecen una relativa estabilidad durante el almacenamiento y no se ven afectados por la creciente resistencia a los antibióticos<sup>1,2</sup>.

En contraste con el gran corpus de datos disponible sobre los prebióticos y los probióticos, el uso de posbióticos en la alimentación y las fórmulas infantiles es un campo emergente en el que hay varias investigaciones en curso.

## Definición

La fermentación producida de forma natural por los microorganismos se puede considerar como un enriquecimiento bioactivo de los alimentos. De hecho, las bacterias que se utilizan durante este proceso se pueden usar para enriquecer de manera natural la matriz

alimentaria con una amplia gama de compuestos bioactivos que aporten diversos beneficios para la salud.

Como el término «posbiótico» es relativamente nuevo en la bibliografía científica todavía no hay una definición aceptada universalmente, aunque se han propuesto varias. Según Aguilar-Toalá y sus colaboradores, «los posbióticos son factores solubles (productos o subproductos metabólicos), secretados por bacterias vivas o liberados después de la lisis bacteriana, tales como enzimas, péptidos, ácidos teicoicos, muropeptidos derivados de peptidoglucanos, polisacáridos, proteínas de la superficie celular o ácidos orgánicos»<sup>1</sup>. Esta propuesta se ha precisado y se ha hecho más específica en el contexto de los alimentos destinados al consumo humano.

A continuación se propone una definición adecuada a los fines de este libro:

*Los posbióticos son compuestos bioactivos producidos durante la fermentación (incluyendo células microbianas, elementos celulares y metabolitos) que favorecen la salud y/o el bienestar.*

Generalmente los posbióticos aparecen en la matriz alimentaria fermentada, pero también pueden derivar del medio de fermentación (**Figura 14**). Sin embargo, hay que señalar que los compuestos purificados sintetizados por microorganismos, como los antibióticos, no se consideran posbióticos.

Los principales compuestos bioactivos que se producen durante la fermentación son ácidos orgánicos, componentes de la pared celular microbiana, proteínas, lípidos, carbohidratos, vitaminas y otras



## Fermentación de la leche infantil

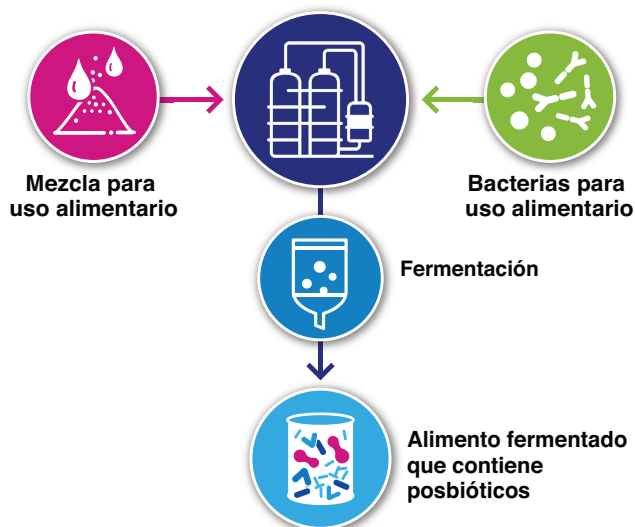


Figura 14. Fermentación de la leche infantil

moléculas complejas (**Figura 15**)<sup>1</sup>. Seleccionar las cepas bacterianas adecuadas resulta fundamental, ya que normalmente la capacidad de los cultivos microbianos para producir metabolitos bioactivos es una característica dependiente de la cepa. También deben respetarse las condiciones óptimas para que la fermentación produzca compuestos bioactivos. Los posbióticos son por tanto resultado de una matriz alimentaria específica, una cepa bacteriana concreta, un proceso de fermentación único y unas condiciones óptimas; por eso todos los posbióticos son diferentes.

Todavía no se conocen bien los mecanismos que hacen que determinados posbióticos aporten beneficios únicos. Sin embargo, los datos científicos indican que los posbióticos tienen funciones fisiológicas en el huésped, tanto a nivel local como sistémico. Estas propiedades

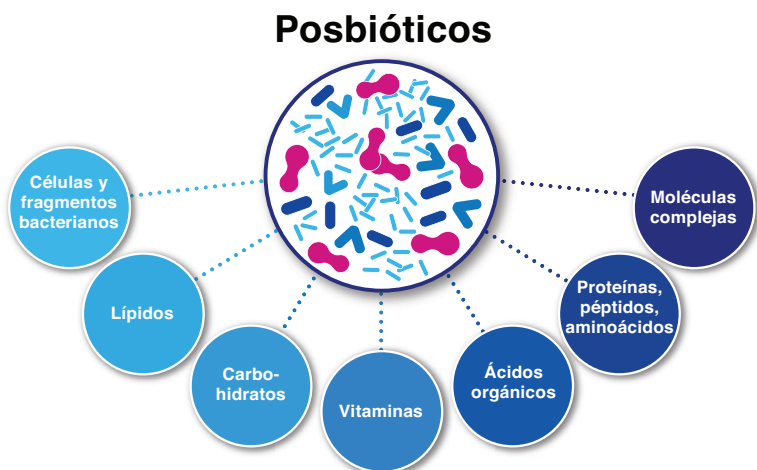


Figura 15. Ejemplos de posbióticos<sup>1,3-6</sup>

funcionales pueden afectar positivamente a la homeostasis de la microbiota, a la respuesta inmunitaria y metabólica del huésped y a su resiliencia frente a los cambios perjudiciales (**Figura 16**)<sup>1</sup>.

## Beneficios de los posbióticos

Junto a los prebióticos y los probióticos, los «posbióticos» se están perfilando como otra forma de favorecer la salud del huésped a través de la mejora de determinadas funciones fisiológicas. Varios estudios han comunicado efectos beneficiosos de algunos metabolitos bioactivos producidos por diferentes microorganismos. A continuación se describen algunos beneficios potenciales de los posbióticos, aunque no todos estos compuestos entrarían en la definición de «posbiótico» propuesta anteriormente. No todos ellos se producen mediante procesos de fermentación aptos para uso alimentario y/o en su matriz de fermentación.

La mayoría de los estudios publicados han investigado compuestos bioactivos producidos por especies de *Bifidobacterium* y

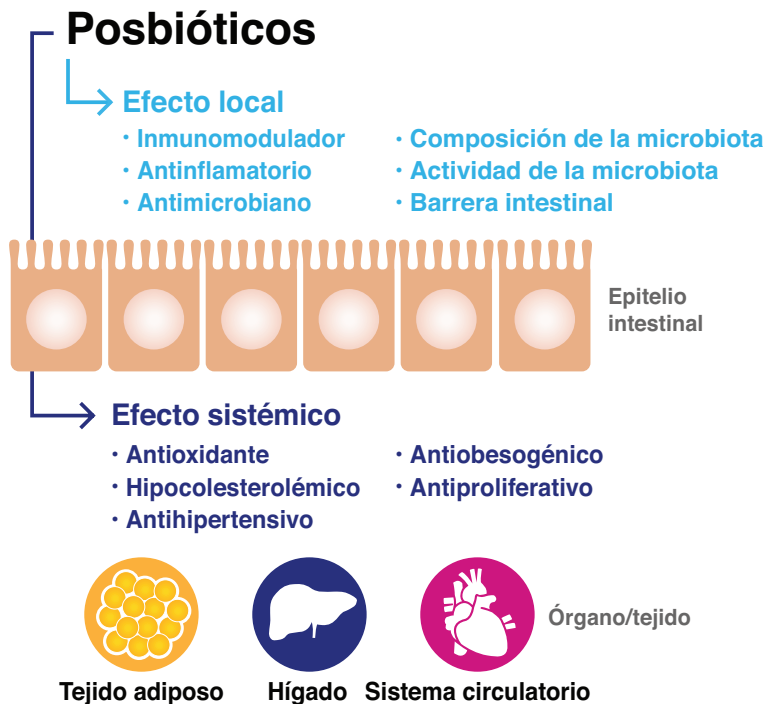


Figura 16. Efectos locales y sistémicos de los posbióticos. Adaptado de: Aguilar-Toalá et al. *Trends Food Sci Technol*. Manuscrito aceptado. 2018<sup>1</sup>

*Lactobacillus*<sup>1</sup>. La evidencia sugiere que los posbióticos pueden estar disponibles a nivel sistémico y, por lo tanto, pueden actuar en órganos y funciones distintos del intestino. Se ha demostrado que algunos de ellos favorecen la función de la barrera intestinal<sup>6</sup>, modulan las vías de señalización inflamatoria<sup>5,7</sup> y confieren efectos antimicrobianos e inmunomoduladores en el intestino (**Figura 16** y **Tabla 3**). Estas acciones podrían tener un efecto positivo sobre la homeostasis de la microbiota intestinal y sobre las vías metabólicas y de señalización del huésped, lo que representa una oportunidad muy prometedora en el campo de los alimentos funcionales<sup>1</sup>.

**Efectos locales en el epitelio intestinal**

Inmunomodulador

Antiinflamatorio

Antimicrobiano

Refuerzo de la función de la barrera intestinal

**Efectos sistémicos en órganos/tejidos**

Antioxidante

Hipocolesterolémico

Antihipertensivo

Antiobesogénico

Antiproliferativo

Ansiolítico

Antidepresivo

**Tabla 3. Resumen de los principales efectos potenciales de los posbióticos<sup>1</sup>**

Se ha observado que los metabolitos bioactivos de las cepas RG11, RG14, RI11, UL4, TL1 y RS5 de *L. plantarum* inhiben la proliferación de bacterias patógenas cuando se combinan con la inulina prebiótica. Estas propiedades antimicrobianas se pueden atribuir a la presencia de compuestos específicos con actividad antimicrobiana<sup>8</sup>. También se ha observado que las moléculas efectoras de las especies de *Lactobacillus* pueden proteger contra las propiedades inflamatorias de la invasión por *Salmonella* en el tejido sano y reducir los procesos inflamatorios activados en el tejido afectado por la enfermedad inflamatoria intestinal<sup>9</sup>. Los metabolitos de *Lactobacillus casei* DG redujeron la respuesta inflamatoria en un modelo de cultivo de órgano *ex vivo* de pacientes con síndrome de intestino irritable posinfeccioso<sup>10</sup>.

Se ha demostrado que algunos posbióticos ayudan a estimular el crecimiento y la actividad de determinados componentes de la microbiota intestinal<sup>11-13</sup>. Algunos de ellos inhiben directamente patógenos como *Listeria*, *Salmonella*, *Escherichia coli* y cepas de *Enterococcus*<sup>1,14</sup>. Por ejemplo, se ha demostrado que, después de

siete días de ingesta, los posbióticos de *B. breve* C50 dieron lugar a una reducción de organismos patógenos (*Clostridium perfringens* y esporas de *Clostridium* entre ellos), a una disminución del pH fecal y a un aumento del número de especies de bifidobacterias<sup>15</sup>.

## Los posbióticos en las fórmulas infantiles

El concepto de «posbióticos» no se utiliza de manera generalizada en las fórmulas infantiles, aunque en Europa se comercializan fórmulas infantiles fermentadas con posbióticos desde hace décadas. Los posbióticos de las fórmulas fermentadas proceden generalmente de la fermentación de una matriz de leche mediante bacterias aptas para uso alimentario (cepas de *Bifidobacterium*, *Streptococcus* y/o *Lactobacillus*)<sup>1,14,16</sup>. La inactivación de las bacterias durante los procesos de posfermentación (homogenización, pasteurización, esterilización y/o atomización, etc.) garantiza que en el producto final queden pocas o ninguna bacteria viable<sup>17</sup>.

Las fórmulas fermentadas pueden mejorar algunos síntomas digestivos, en especial los del tracto gastrointestinal inferior<sup>17,18</sup>. Una revisión sistemática de la bibliografía disponible concluyó que «los lactantes que pueden beneficiarse de las fórmulas fermentadas son aquellos que presentan molestias digestivas (cólicos, meteorismo) y diarrea»<sup>17</sup>. Además, parece razonable aprovechar la actividad inmunomoduladora de los posbióticos para obtener otros beneficios, como la mejora de los síntomas de la dermatitis atópica<sup>1</sup>. Recientemente se ha sugerido que los posbióticos podrían ser una estrategia preventiva frente a la enterocolitis necrotizante en los recién nacidos prematuros<sup>14</sup>.

## Beneficios potenciales de determinados posbióticos en las fórmulas infantiles

### Posbióticos derivados de *Lactobacillus paracasei* CBA L74

El *Lactobacillus paracasei* CBA L74 se utiliza para preparar fórmulas fermentadas comerciales (de inicio -para lactantes-, continuación y crecimiento) mediante la fermentación de leche de vaca desnatada. En el producto final hay productos de fermentación y bacterias no viables correspondientes a  $5,9 \times 10^{11}$  UFC por 100 g<sup>19</sup>.

### Datos preclínicos

En la investigación preclínica se ha publicado que los posbióticos de *L. paracasei* CBA L74 tienen efectos antiinflamatorios a nivel de las células dendríticas en respuesta al patógeno *Salmonella typhimurium*. Los posbióticos inhibieron las citocinas proinflamatorias sin afectar a la IL-10. Se ha demostrado que este efecto no había sido inducido por los fragmentos y células no viables del *Lactobacillus*, sino por los metabolitos producidos. En el mismo estudio, la leche fermentada tuvo un efecto protector contra la colitis y la infección por patógenos intestinales (*S. typhimurium*) en un modelo murino<sup>20</sup>.

### Datos clínicos

En un estudio clínico realizado en 377 niños sanos de 12 a 48 meses de edad que asistían a una guardería, la suplementación de la dieta con la fórmula fermentada por *L. paracasei* CBA L74 evitó enfermedades infecciosas frecuentes, como las infecciones del tracto respiratorio superior y la gastroenteritis aguda. Este efecto preventivo vino acompañado de un menor uso de medicamentos (p. ej.,

antibióticos, antipiréticos o corticosteroides). También se observó un aumento de los biomarcadores fecales de inmunidad innata y adquirida, así como una asociación negativa entre estos biomarcadores y la aparición de enfermedades infecciosas comunes<sup>19</sup>.

### Posbióticos derivados de *B. breve* C050 y/o *Streptococcus thermophilus* 065

*Bifidobacterium breve* C50 y *S. thermophilus* 065 se utilizan para preparar fórmulas comerciales para lactantes y de continuación en las que se fermenta una matriz láctea. Uno de los posbióticos derivados de este proceso de fermentación es la 3'-galactosil-lactosa (3'-GL), que se produce por la actividad de transglucosilación de *S. thermophilus* 065<sup>21</sup>. La 3'-GL también se encuentra en el calostro y la leche materna, y se le han atribuido propiedades antiinflamatorias<sup>22-24</sup>.

### Datos preclínicos

En un modelo preclínico, los posbióticos derivados de *B. breve* C50 indujeron la maduración y supervivencia prolongada de las células dendríticas, así como una elevada producción de IL-10 a través de TLR-2, lo que sugiere funciones reguladoras inmunitarias<sup>25</sup>. Además, se ha comunicado que, en un modelo murino, los posbióticos de esta cepa combinados con posbióticos de *S. thermophilus* C65 refuerzan la capacidad de la barrera intestinal y estimulan la respuesta Th1<sup>26</sup>.

### Datos clínicos

Se evaluaron los efectos de una fórmula infantil con posbióticos derivados de *B. breve* C50 y *S. thermophilus* 065 en un grupo de

recién nacidos. Once lactantes recibieron la fórmula en investigación, mientras que nueve controles recibieron una fórmula infantil estándar sin posbióticos. La microbiota del grupo activo mostró un mayor número de bifidobacterias y una reducción del número de especies propias de adultos; tras la exposición, los títulos de la IgA antipoliavirus aumentaron significativamente en el grupo activo en comparación con el grupo de control sin posbióticos ( $p < 0,02$ )<sup>13</sup>.

En otro estudio clínico con 90 recién nacidos a término sanos, el pH fecal de los niños alimentados con una fórmula infantil con posbióticos fue significativamente inferior al del grupo alimentado con una fórmula estándar ( $p < 0,05$ ) y similar al de los niños alimentados con leche materna<sup>27</sup>. Este mismo estudio demostró que los lactantes alimentados con la fórmula infantil con posbióticos de *B. breve* C50 y *S. thermophilus* 065 presentaban un timo de tamaño significativamente mayor, cercano al de los lactantes alimentados con leche materna<sup>27</sup>.

Otro ensayo clínico controlado y aleatorizado investigó la incidencia de diarrea aguda y su gravedad en lactantes sanos alimentados con una fórmula que contenía posbióticos de *B. breve* C50 y *S. thermophilus* 065, en comparación con los lactantes alimentados con una fórmula infantil estándar sin posbióticos. La incidencia de diarrea, la duración de los episodios y el número de ingresos hospitalarios no fueron significativamente diferentes entre los grupos. Sin embargo, los episodios de diarrea fueron menos graves en los lactantes que utilizaron una fórmula infantil con posbióticos, con menos casos de deshidratación, consultas médicas, prescripción de soluciones de rehidratación oral y cambio a otras fórmulas<sup>28</sup>.



Por último, un ensayo clínico aleatorizado también demostró que una fórmula infantil con posbióticos de *B. breve* C50 y *S. thermophilus* 065 disminuyó la incidencia de acontecimientos adversos potencialmente alérgicos, lo que sugiere una mejor tolerancia oral a la leche de vaca en lactantes con alto riesgo de atopia<sup>29</sup>.

### **Posbióticos derivados de *B. breve* C050 y *S. thermophilus* 065 combinados con prebióticos scGOS/lcFOS**

#### *Datos clínicos*

Un ensayo clínico controlado, aleatorizado y doble ciego investigó la seguridad y eficacia de una fórmula infantil con prebióticos scGOS/lcFOS en proporción 9:1 (0,8 g/100 mL) y posbióticos derivados de *S. thermophilus* 065 y *B. breve* C50, utilizando el proceso de fermentación Lactofidus<sup>TM\*</sup>. El estudio incluyó a 432 lactantes sanos que se dividieron en cuatro grupos y recibieron, respectivamente, la fórmula con prebióticos y posbióticos (con dos niveles diferentes de posbióticos), la fórmula con prebióticos solamente o la fórmula con posbióticos solamente. Este estudio demostró que la combinación de posbióticos y prebióticos era segura y bien tolerada y favorecía un crecimiento normal<sup>30</sup>. Además, en el grupo alimentado con la fórmula que incluía prebióticos y posbióticos se registró una menor incidencia de llanto y cólicos del lactante<sup>31</sup>. Los cólicos del lactante se correlacionan con una inflamación sistémica de bajo grado<sup>32</sup>, por lo que estos hallazgos podrían indicar un efecto del nuevo concepto nutricional sobre la regulación inmunitaria inflamatoria.

---

\*Proceso de fermentación bien definido en el que se utilizan dos cepas bacterianas, *S. thermophilus* 065 y *B. breve* C50, para fermentar una matriz láctea.

Un segundo estudio controlado, aleatorizado y doble ciego investigó una fórmula infantil que contenía posbióticos de *B. breve* C50 y *S. thermophilus* 065 y prebióticos scGOS/ lcFOS en una proporción 9:1 (0,8 g/100 mL), utilizando el proceso de fermentación Lactofidus™ (n = 200). La fórmula de control no contenía prebióticos ni posbióticos. El grupo de referencia estaba formado por lactantes alimentados con leche materna. Se demostró que la combinación de determinados prebióticos y posbióticos en la fórmula infantil era segura y bien tolerada<sup>33</sup>. En comparación con el grupo de control, la composición y la actividad metabólica de la microbiota fecal de los lactantes alimentados con prebióticos y posbióticos fueron más parecidas a las de lactantes alimentados con leche materna. En la microbiota intestinal de los lactantes que utilizaron prebióticos y posbióticos se observó un pH más bajo, un nivel más alto de ácido acético e IgA secretora, un mayor número de bifidobacterias y una menor incidencia de *C. difficile*<sup>34,35</sup>. Además, los lactantes que utilizaron prebióticos y posbióticos presentaron heces significativamente más blandas que los del grupo de control<sup>36</sup>.

## Seguridad de los posbióticos en las fórmulas infantiles

No se han documentado efectos negativos sobre la salud de las fórmulas infantiles con determinados posbióticos<sup>17</sup>; antes bien, se ha publicado que dichas fórmulas favorecen una trayectoria de crecimiento normal. Esto se ha visto confirmado por una revisión sistemática recientemente publicada en la que Szajewska *et al*<sup>17</sup> analizaron los datos de cinco ensayos clínicos aleatorizados que incluían a 1326 lactantes alimentados con una fórmula fermentada con *B. breve* C50 y *S. thermophilus* o con una fórmula infantil no fermentada. Los lactantes que

recibieron la fórmula con posbióticos mostraron aumentos de peso y tamaño similares a los que recibieron la fórmula estándar<sup>17</sup>.

Se ha sugerido que los posbióticos podrían ser una estrategia preventiva contra la NEC en los niños prematuros, ya que evita el riesgo de administrar microorganismos vivos que podrían traslocarse y causar infección. Esto debería confirmarse en ensayos clínicos bien diseñados que investiguen la eficacia y seguridad de los posbióticos en la prevención o tratamiento de la NEC<sup>14</sup>.

La capacidad posbiótica depende de los procesos y las cepas bacterianas, y todavía es necesario confirmar la seguridad y la idoneidad de determinados posbióticos en las fórmulas infantiles.

## Resumen

### Efectos clínicos

- Prevención de enfermedades infecciosas comunes, como las infecciones del tracto respiratorio superior y la gastroenteritis aguda<sup>19</sup>
- Aumento de los biomarcadores fecales de inmunidad innata y adquirida<sup>19</sup>
- Aumento de la respuesta de anticuerpos intestinales específicos frente a poliovirus<sup>13</sup>
- Disminución de los casos de diarrea grave<sup>28</sup>
- Índices tímicos similares a los de los lactantes alimentados con leche materna<sup>27</sup>
- Modulación de la microbiota intestinal con una mayor proporción de bifidobacterias y menos especies correspondientes a adultos<sup>13</sup>
- Aumento de la IgA secretora en las heces de lactantes nacidos a término<sup>37</sup>
- Menor incidencia de cólicos del lactante<sup>31</sup>
- Modulación de la microbiota fecal y su actividad de manera parecida a la de los lactantes alimentados con leche materna<sup>34,35</sup>

### Evidencias preclínicas

- Propiedades antiinflamatorias<sup>20</sup>
- Protección contra la colitis y las infecciones intestinales causadas por patógenos como *S. typhimurium*<sup>20</sup>
- Maduración y prolongación de la supervivencia de las células dendríticas<sup>20</sup>
- Alta producción de IL-10 a través de TLR-2<sup>25</sup>
- Refuerzo de la barrera intestinal<sup>26</sup>
- Estimulación de la respuesta Th1<sup>26</sup>

**Tabla 4. Beneficios potenciales de algunos posbióticos en las fórmulas infantiles**

## Materiales de referencia y lecturas adicionales

1. Aguilar-Toala JE, Garcia-Varela R, Garcia HS, Mata-Haro V, Gonzalez-Cordova AF, Vallejo-Cordoba B, et al. Postbiotics: an evolving term within the functional foods field. *Trends Food Sci Technol. Accepted manuscript 7 March 2018*.
2. Taverniti V, Guglielmetti S. The immunomodulatory properties of probiotic microorganisms beyond their viability (ghost probiotics: proposal of paraprobiotic concept). *Genes Nutr.* 2011;6:261–74.
3. Wong JM, de Souza R, Kendall CW, Emam A, Jenkins DJ. Colonic health: fermentation and short chain fatty acids. *J Clin Gastroenterol.* 2006;40:235–43.
4. Klemashevich C, Wu C, Howsmon D, Alaniz RC, Lee K, Jayaraman A. Rational identification of diet-derived postbiotics for improving intestinal microbiota function. *Curr Opin Biotechnol.* 2014;26:85–90.
5. Patel RM, Denning PW. Therapeutic use of prebiotics, probiotics, and postbiotics to prevent necrotizing enterocolitis: what is the current evidence? *Clin Perinatol.* 2013;40:11–25.
6. Patel RM, Myers LS, Kurundkar AR, Maheshwari A, Nusrat A, Lin PW. Probiotic bacteria induce maturation of intestinal claudin 3 expression and barrier function. *Am J Pathol.* 2012;180:626–35.
7. Li N, Russell WM, Douglas-Escobar M, Hauser N, Lopez M, Neu J. Live and heat-killed *Lactobacillus rhamnosus* GG: effects on proinflammatory and anti-inflammatory cytokines/chemokines in gastrostomy-fed infant rats. *Pediatr Res.* 2009;66:203–7.

8. Kareem KY, Hooi Ling F, Teck Chwen L, May Foong O, Anjas Asmara S. Inhibitory activity of postbiotic produced by strains of *Lactobacillus plantarum* using reconstituted media supplemented with inulin. *Gut Pathog.* 2014;6:23.
9. Tsilingiri K, Barbosa T, Penna G, Caprioli F, Sonzogni A, Viale G, et al. Probiotic and postbiotic activity in health and disease: comparison on a novel polarised *ex-vivo* organ culture model. *Gut.* 2012;61:1007–15.
10. Compare D, Rocco A, Coccoli P, Angrisani D, Sgamato C, Iovine B, et al. *Lactobacillus casei* DG and its postbiotic reduce the inflammatory mucosal response: an *ex-vivo* organ culture model of post-infectious irritable bowel syndrome. *BMC Gastroenterol.* 2017;17:53.
11. Martin R, Nauta AJ, Ben Amor K, Knippels LM, Knol J, Garssen J. Early life: gut microbiota and immune development in infancy. *Benef Microbes.* 2010;1:367–82.
12. Asama T, Kimura Y, Kono T, Tatefuji T, Hashimoto K, Benno Y. Effects of heat-killed *Lactobacillus kunkeei* YB38 on human intestinal environment and bowel movement: a pilot study. *Benef Microbes.* 2016;7:337–44.
13. Mullie C, Yazourh A, Thibault H, Odou MF, Singer E, Kalach N, et al. Increased poliovirus-specific intestinal antibody response coincides with promotion of *Bifidobacterium longum-infantis* and *Bifidobacterium breve* in infants: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pediatr Res.* 2004;56:791–5.
14. Mosca F, Gianni ML, Rescigno M. Can postbiotics represent a new strategy for NEC? *Adv Exp Med Biol.* 2019: doi: 10.1007/5584\_2018\_314.

15. Romond MB, Ais A, Guillemot F, Bounouader R, Cortot A, Romond C. Cell-free whey from milk fermented with *Bifidobacterium breve* C50 used to modify the colonic microflora of healthy subjects. *J Dairy Sci.* 1998;81:1229–35.
16. Cicienia A, Scirocco A, Carabotti M, Pallotta L, Marignani M, Severi C. Postbiotic activities of lactobacilli-derived factors. *J Clin Gastroenterol.* 2014;48 Suppl 1:S18–22.
17. Szajewska H, Skorka A, Piescik-Lech M. Fermented infant formulas without live bacteria: a systematic review. *Eur J Pediatr.* 2015;174:1413–20.
18. Roy P, Aubert-Jacquin C, Avart C, Gontier C. [Benefits of a thickened infant formula with lactase activity in the management of benign digestive disorders in newborns]. *Arch Pediatr.* 2004;11:1546–54.
19. Nocerino R, Paparo L, Terrin G, Pezzella V, Amoroso A, Cosenza L, et al. Cow's milk and rice fermented with *Lactobacillus paracasei* CBA L74 prevent infectious diseases in children: a randomized controlled trial. *Clin Nutr.* 2017; 36:118–25.
20. Zagato E, Mileti E, Massimiliano L, Fasano F, Budelli A, Penna G, et al. *Lactobacillus paracasei* CBA L74 metabolic products and fermented milk for infant formula have anti-inflammatory activity on dendritic cells *in vitro* and protective effects against colitis and an enteric pathogen *in vivo*. *PLoS One.* 2014;9:e87615.
21. Perrin V, Fenet B, Praly JP, Lecroix F, Ta CD. Identification and synthesis of a trisaccharide produced from lactose by transgalactosylation. *Carbohydr Res.* 2000;325:202–10.

22. Sumiyoshi W, Urashima T, Nakamura T, Arai I, Nagasawa T, Saito T, et al. Galactosyllactoses in the milk of Japanese women: changes in concentration during the course of lactation. *J Appl Glycosci.* 2004;51:341–4.
23. He Y, Liu S, Leone S, Newburg DS. Human colostrum oligosaccharides modulate major immunologic pathways of immature human intestine. *Mucosal Immunol.* 2014;7:1326–39.
24. Newburg DS, Ko JS, Leone S, Nanthakumar NN. Human milk oligosaccharides and synthetic galactosyl oligosaccharides contain 3'-, 4-, and 6'-galactosyllactose and attenuate inflammation in human T84, NCM-460, and H4 cells and intestinal tissue *ex vivo*. *J Nutr.* 2016;146:358–67.
25. Hoarau C, Lagaraine C, Martin L, Velge-Roussel F, Lebranchu Y. Supernatant of *Bifidobacterium breve* induces dendritic cell maturation, activation, and survival through a Toll-like receptor 2 pathway. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;117:696–702.
26. Menard S, Laharie D, Asensio C, Vidal-Martinez T, Candalh C, Rullier A, et al. *Bifidobacterium breve* and *Streptococcus thermophilus* secretion products enhance T helper 1 immune response and intestinal barrier in mice. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2005;230:749–56.
27. Indrio F, Ladisa G, Mautone A, Montagna O. Effect of a fermented formula on thymus size and stool pH in healthy term infants. *Pediatr Res.* 2007;62:98–100.
28. Thibault H, Aubert-Jacquín C, Goulet O. Effects of long-term consumption of a fermented infant formula (with *Bifidobacterium breve* c50 and *Streptococcus thermophilus* 065) on acute diarrhea in healthy infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2004;39:147–52.

29. Morisset M, Aubert-Jacquín C, Soullaines P, Moneret-Vautrin DA, Dupont C. A non-hydrolyzed, fermented milk formula reduces digestive and respiratory events in infants at high risk of allergy. *Eur J Clin Nutr.* 2011;65:175–83.
30. Huet F, Abrahamse-Berkeveld M, Tims S, Simeoni U, Beley G, Savagner C, et al. Partly fermented infant formulae with specific oligosaccharides support adequate infant growth and are well-tolerated. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2016; 63:e43–53.
31. Vandenplas Y, Ludwig T, Bouritius H, Alliet P, Forde D, Peeters S, et al. Randomised controlled trial demonstrates that fermented infant formula with short-chain galacto-oligosaccharides and long-chain fructo-oligosaccharides reduces the incidence of infantile colic. *Acta Paediatr.* 2017;106:1150–8.
32. Partty A, Kalliomaki M, Salminen S, Isolauri E. Infantile colic is associated with low-grade systemic inflammation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017;64:691–5.
33. Rodriguez-Herrera A, Ludwig T, Bouritius H, Mulder KA, Porcel R, Munoz A, et al. A partly fermented infant formula combined with scGOS/lcFOS resulted in a lower incidence of investigator-reported infantile colic in healthy term-born infants. Abstract ID:218/OP1:4. *Pediatrics, Cogent Medicine.* 2017;4:1408251
34. Tims S, Roeselers G, Knol J. Gut microbiota composition modulation by partly fermented infant formulae supplemented with prebiotics scGOS/lcFOS. ESPGHAN Abstract book 2018; N-eP-029:949.



35. Tims S, Rodriguez-Herrera A, Polman J, Rubio RP, Muñoz A, Agosti M, et al. A partly fermented infant formula with prebiotics scGOS/lcFOS modulates the gut microbiota functioning towards a more breastfed-like microbiota. ESPGHAN Abstract book 2018; N-O-013:884.
36. Herrera A, Ludwig T, Bouritius T, Rubio R, Muñoz A, Massimo Agosti M, et al. Op-18 the combination of scGOS/lcFOS and fermented infant formula softens stools of infants compared to unfermented infant formula without scGOS/lcFOS. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2015;61:516–7.
37. Campeotto F, Suau A, Kapel N, Magne F, Viallon V, Ferraris L, et al. A fermented formula in pre-term infants: clinical tolerance, gut microbiota, down-regulation of faecal calprotectin and up-regulation of faecal secretory IgA. *Br J Nutr.* 2011;105:1843–51.

# Capítulo 8

El futuro de los bióticos  
en la salud del lactante

Se sigue investigando para definir el concepto de una microbiota sana. El «Proyecto del microbioma humano» (<https://hmpdacc.org/>), respaldado por los Institutos Nacionales de la Salud (NIH) de EE. UU., se creó en 2008 con la finalidad de caracterizar comunidades microbianas de cientos de individuos sanos<sup>1</sup>. Se cree que este proyecto revolucionará las futuras investigaciones de los bióticos y sus aplicaciones, incluidos sus efectos sobre la salud y el desarrollo de los lactantes<sup>2</sup>.

## Próximas investigaciones de los bióticos

Como hemos visto anteriormente, la eficacia de los diferentes bióticos en la prevención y el tratamiento de algunos trastornos, como las alergias y los problemas e infecciones gastrointestinales, está cada vez más consolidada. A medida que se descubran más organismos probióticos– y los prebióticos específicos que los alimentan– es probable que las aplicaciones de cepas específicas continúen reforzándose y expandiéndose<sup>3</sup>. Es importante señalar que se espera que las futuras investigaciones sobre prebióticos permitan producir más compuestos con estructuras idénticas a las de los HMOs funcionales de la leche materna, lo que mejorará la funcionalidad de las fórmulas con suplementos prebióticos.

El estudio de los posbióticos está todavía en sus inicios, pero es un área de investigación muy prometedora<sup>4</sup>. Como hemos indicado en el capítulo anterior, existe una necesidad apremiante de contar con una definición consensuada de los posbióticos, así como con ensayos bien diseñados que evalúen los procesos específicos de fermentación y los posbióticos, y su

utilidad en las fórmulas para lactantes, incluidos los lactantes prematuros de alto riesgo<sup>4</sup>. A medida que se vaya disponiendo de nuevos procesos de fermentación y nuevas formulaciones, incluidas formulaciones con prebióticos añadidos, es de prever que se realicen nuevos estudios para evaluar los beneficios de estas modificaciones<sup>5</sup>.

## Otras áreas de investigación

Desde el punto de vista práctico, se están investigando diferentes métodos de administración de bióticos mediante alimentos y suplementos funcionales<sup>3</sup>. Ha habido cierta preocupación respecto a la duración de las bacterias probióticas vivas en los alimentos y a su corta supervivencia durante el tránsito por el sistema gastrointestinal. Los últimos esfuerzos de investigación continúan centrándose en mejorar la supervivencia de las bacterias mediante tecnologías como la microencapsulación<sup>6</sup>.

Otras investigaciones se están centrando en la posible función que los prebióticos y probióticos pueden desempeñar en el intento de superar la resistencia global a los antibióticos, con aplicaciones tanto en seres humanos como en la industria de la alimentación<sup>2,7</sup>. Además, si bien las evidencias no son sólidas todavía, también hay cada vez más razones para utilizar probióticos junto con antibióticos como práctica habitual, con la intención de mantener una composición saludable de la microbiota intestinal<sup>8</sup>. Al mismo tiempo, también hay un interés cada vez mayor en los posbióticos como moduladores de la microbiota intestinal y como elementos beneficiosos para la salud.

## Observaciones finales

Aunque el estudio de los bióticos como ayuda para modular la microbiota intestinal está justificado, es importante que dichas intervenciones se consideren junto con otras estrategias que ayuden a abordar la causa de la disbiosis en primer lugar, como el tipo de parto, el tipo de alimentación y los factores ambientales<sup>9</sup>.

La leche materna siempre será el estándar por excelencia para la nutrición del lactante. Sin embargo, para los lactantes que no puedan alimentarse exclusivamente con leche materna, los prebióticos, probióticos y posbióticos, y sus combinaciones, son compuestos bioactivos prometedores que imitan la funcionalidad de la leche materna y refuerzan la inmunidad a través del intestino durante la lactancia. Se prevé que próximas investigaciones reforzarán los datos sobre el uso de estos compuestos y se espera que los bióticos se conviertan con el tiempo en un ingrediente indispensable de las fórmulas para lactantes.

De hecho, su impulso sigue creciendo a medida que se amplía el alcance de los usos preventivos y terapéuticos de los bióticos.

## Materiales de referencia y lecturas adicionales

1. National Institutes of Health. The Human Microbiome Project. Available at: <https://hmpdacc.org/hmp/>. Accessed 19 January 2019.
2. Patel S, Goyal A. The current trends and future perspectives of prebiotics research: a review. *3 Biotech*. 2012;2:115–25.
3. Vanderhoof JA. Probiotics: future directions. *Am J Clin Nutr*. 2001;73:1152S–5S.
4. Deshpande G, Athalye-Jape G, Patole S. Para-probiotics for preterm neonates—the next frontier. *Nutrients*. 2018;10.
5. Szajewska H, Skorka A, Piescik-Lech M. Fermented infant formulas without live bacteria: a systematic review. *Eur J Pediatr*. 2015;174:1413–20.
6. Vidhyalakshmi R, Bhakyaraj R, Subhasree RS. Encapsulation “the future of probiotics” – a review. *Adv Biol Res*. 2009;3:96–103.
7. Imperial IC, Ibane JA. Addressing the antibiotic resistance problem with probiotics: reducing the risk of its double-edged sword effect. *Front Microbiol*. 2016;7:1983.
8. Scattergood G. Probiotics and prebiotics in paediatric medicine: what are clinicians recommending? 6 June 2018. Available at: <https://www.nutraingredients-asia.com/Article/2018/06/06/Probiotics-and-prebiotics-in-paediatric-medicine-What-are-clinicians-recommending>. Accessed 19 January 2019.
9. West CE, Dzidic M, Prescott SL, Jenmalm MC. Bugging allergy; role of pre-, pro- and synbiotics in allergy prevention. *Allergol Int*. 2017;66:529–38.

LA FAMILIA DE LOS BIÓTICOS EN LOS PRIMEROS AÑOS DE VIDA es el cuarto libro de una serie de formación sobre los primeros 1000 días de la vida del niño. Este libro estudia la influencia de la microbiota intestinal sobre la inmunidad y analiza las evidencias que respaldan el uso de bióticos nutricionales en los primeros años de vida para asegurar el desarrollo de una microbiota equilibrada y una función inmunitaria normal.

Las guías de conocimientos básicos elaboradas por Wiley son unas guías científicas que proporcionan conocimientos clave en un área específica de una especialización. Las versiones electrónicas de estos libros también están disponibles gratuitamente en [www.essentialknowledgebriefings.com](http://www.essentialknowledgebriefings.com)

El contenido de esta guía está únicamente destinado a promover la investigación científica, el conocimiento y el debate general y no está destinado ni debe utilizarse como una recomendación o una promoción de un método, diagnóstico o tratamiento específicos por parte de un médico para un paciente en concreto. El editor, los redactores y los autores no efectúan declaraciones ni ofrecen garantías con respecto a la exactitud o integridad del contenido de esta guía y renuncian expresamente a todas las garantías, incluidas, sin ninguna limitación, las garantías de idoneidad para un propósito particular. Teniendo en cuenta las investigaciones en curso, las modificaciones de los equipos, los cambios en los reglamentos gubernamentales y el constante flujo de información relativa al uso de un medicamento, equipo y dispositivo, se insta al lector a analizar y evaluar la información proporcionada en el prospecto o instrucciones de todos los medicamentos, equipos o dispositivos para, entre otras cosas, estar informado de cualquier cambio en las instrucciones o indicaciones de uso y para conocer las advertencias y precauciones adicionales. Los lectores deben consultar con un especialista cuando proceda. El hecho de que se haga referencia a una organización o sitio web en esta guía como una cita y/o posible fuente de información adicional no significa que los redactores, autores o el editor recomienden la información que la organización o sitio web facilita o las recomendaciones que pueda hacer. Además, los lectores deben saber que los sitios web mencionados en esta guía pueden haber cambiado o desaparecido entre la elaboración de esta guía y su lectura. No se creará ni ampliará ninguna garantía a partir de ninguna declaración de promoción en esta guía. Ni el editor ni los redactores ni los autores serán responsables de ningún daño que pueda surgir de esta publicación.



Essential  
Knowledge  
Briefings