

La familia de los bióticos en los primeros años de vida

segunda edición



Editado por:
Seppo Salminen
Jan Knol
Hania Szajewska



Essential
Knowledge
Briefings

WILEY

Editores:

Profesor Seppo Salminen

Profesor, Director
Functional Foods Forum
Facultad de Medicina
Universidad de Turku
Turku, Finlandia

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
Países Bajos

Profesora Hania Szajewska

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

Redactora médica:

Geraldine Skidmore
PharmaMed Lines Ltd.
Auckland, Nueva Zelanda

© 2023 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 una beca otorgada por la Sociedad Heinrich Hertz.

La publicación de esta guía Essential Knowledge Briefings ha sido respaldada por una subvención educacional ilimitada de Danone Nutricia Research.

Exención de responsabilidad

Todos los datos sobre suplementos dietéticos infantiles incluidos en esta guía tienen fines meramente informativos y en ningún caso deben reemplazar a un juicio clínico cuidadoso y apropiado. Las directrices 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 |
| APLV | Alergia a la proteína de la leche de vaca |
| DA | Dermatitis atópica |
| ECN | Enterocolitis necrotizante |
| EII | Enfermedad inflamatoria intestinal |
| FAO | <i>Food and Agriculture Organization</i> , Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación |
| FOS | Fructo-oligosacáridos |
| GI | Gastrointestinal |
| GOS | Galacto-oligosacáridos |
| HiMO | Oligosacáridos idénticos a los de la leche materna |
| HMOs | Oligosacáridos de la leche materna |
| Ig | Inmunoglobulina |
| ISAPP | <i>International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics</i> , Asociación Científica Internacional para Probióticos y Prebióticos |
| lcFOS | Fructooligosacáridos de cadena larga |
| OMS | Organización Mundial de la Salud |
| QPS | <i>Qualified Presumption of Safety</i> , Presunción cualificada de seguridad |
| scGOS | Galactooligosacáridos de cadena corta |
| SII | Síndrome de intestino irritable |
| Th | Linfocitos T colaboradores [helper] |
| TLR | <i>Toll-like receptor</i> , receptor tipo Toll |
| WAO | <i>World Allergy Organization</i> , Organización Mundial de la Alergia |

Índice

| | |
|---|------------|
| Glosario | 3 |
| Capítulo 1: Introducción..... | 5 |
| Referencias bibliográficas..... | 9 |
| Capítulo 2: El intestino y el sistema inmunitario del lactante | 10 |
| Barrera intestinal: la mucosa como defensa | 11 |
| Composición y actividad de la microbiota intestinal..... | 12 |
| La función inmunitaria y su relación con el intestino | 16 |
| Disbiosis e inmunidad | 21 |
| Beneficios inmunitarios de la leche materna | 23 |
| Referencias bibliográficas..... | 29 |
| Capítulo 3: La familia de los bióticos: fortalecer la inmunidad a través del intestino.. | 38 |
| ¿Qué son los bióticos? | 39 |
| Referencias bibliográficas..... | 41 |
| Capítulo 4: Prebióticos..... | 42 |
| Definiciones | 43 |
| Ejemplos de prebióticos en fórmulas para lactantes | 43 |
| Beneficios conocidos y posibles de los prebióticos como los scGOS/lcFOS..... | 47 |
| Seguridad de los prebióticos..... | 53 |
| Resumen..... | 55 |
| Referencias bibliográficas..... | 55 |
| Capítulo 5: Probióticos..... | 66 |
| Definición | 67 |
| Ejemplos de probióticos | 67 |
| Beneficios de los probióticos | 68 |
| Seguridad de los probióticos | 79 |
| Resumen..... | 80 |
| Referencias bibliográficas..... | 81 |
| Capítulo 6: Sinbióticos | 91 |
| Definición | 92 |
| Sinbióticos complementarios y sinérgicos..... | 92 |
| Beneficios y usos de los sinbióticos | 93 |
| Resumen..... | 97 |
| Referencias bibliográficas..... | 98 |
| Capítulo 7: Posbióticos..... | 101 |
| Definición | 102 |
| Beneficios de los posbióticos | 106 |
| Los posbióticos en las fórmulas infantiles | 110 |
| Beneficios potenciales de determinados posbióticos en las fórmulas infantiles ... | 111 |
| Seguridad de los posbióticos en las fórmulas infantiles..... | 119 |
| Resumen..... | 120 |
| Referencias bibliográficas..... | 121 |
| Capítulo 8: El futuro de los bióticos en la salud del lactante..... | 129 |
| Próximas investigaciones sobre bióticos..... | 130 |
| Otras áreas de investigación | 131 |
| Observaciones finales..... | 132 |
| Referencias bibliográficas..... | 133 |

Capítulo 1

Introducción

Los primeros 1000 días de vida, desde la concepción hasta alrededor de los dos años, representan un periodo crítico de crecimiento y desarrollo que sienta las bases de la salud y el bienestar futuros^{1,2}. 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**)¹.

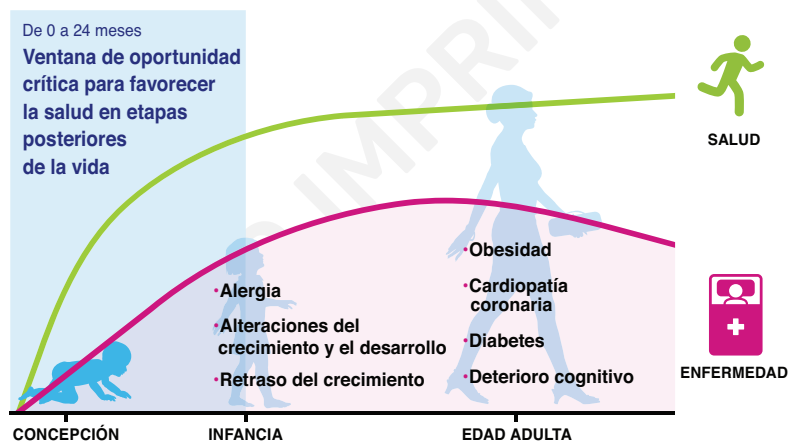


Figura 1. La nutrición durante los primeros años de vida: una ventana de oportunidad crítica

Esta serie de guías *Essential Knowledge Briefings* tratan sobre diversos aspectos de la salud en los primeros años de vida. Su objetivo es convertirse en una guía práctica para los profesionales de la salud 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 estudió el impacto de la nutrición sobre el crecimiento del feto y el lactante.

Este cuarto *Essential Knowledge Briefings* 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], (gluco)proteínas, (gluco)lípidos, ácidos grasos polinsaturados de cadena larga, microARN, leptina, insulina y factores de crecimiento similares a insulina (IGF), así como bacterias beneficiosas y células inmunitarias³. Todos ellos desempeñan un papel fundamental, ya que favorecen el desarrollo de una microbiota intestinal y un sistema inmunitario sanos y equilibrados^{4,5}.

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 aquellos con disbiosis—, a optimizar la salud y reducir el riesgo de enfermedad en etapas posteriores de la vida.

Aunque todos los bióticos (prebióticos, probióticos, sinbióticos y posbióticos) tienen la capacidad de modular la microbiota intestinal, sus mecanismos de acción son diferentes. El tipo de biótico indicado dependerá de cada lactante y de las circunstancias clínicas.

NO IMPRIMIR

Referencias bibliográficas

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. Hoffman DJ, Powell TL, Barrett ES, Hardy DB. Developmental origins of metabolic diseases. *Physiol Rev.* 2021 Jul 1;101(3):739-795.
3. Boix-Amoros A, Collado MC, Land BV, Calvert A, Doare KL, Garssen J. Reviewing the evidence on breast milk composition and immunological outcomes. *Nutr Rev.* 2019; nuz019.
4. World Health Organization (2021). Breastfeeding. Disponible en: <https://www.who.int/topics/breastfeeding/en/>. Consultado el 7 de marzo de 2023.
5. 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 con 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 microbiano¹. Este ecosistema se conoce con el nombre colectivo de «microbiota intestinal» y está formado por una comunidad ecológica de microorganismos comensales, simbióticos y patógenos, entre los que se 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**)²⁻⁴.

Así pues, el intestino constituye la principal interfaz entre el huésped y el entorno exterior, y muestra respuestas complejas y altamente integradas a las señales del entorno y a los cambios en su contenido luminal¹.

Barrera intestinal: la mucosa como defensa

La barrera intestinal está formada por el epitelio y la *lamina propria* subyacente, además de por las capas de mucosidad extracelular⁵. Todo ello constituye conjuntamente una barrera física y química que protege al huésped del ataque de microorganismos potencialmente dañinos y otras amenazas ambientales^{5,6}.

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^{5,7}.

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 estrechas⁸.

La *lamina propria* 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 epitelial⁵.

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 continuada⁹. 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»^{9,10}. La «microbiota intestinal» es el conjunto de microorganismos que colonizan el intestino, mientras que el «microbioma intestinal» es el conjunto de microorganismos que colonizan el intestino y su material genético¹¹. 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 inmunitario¹².

Colonización y composición de la microbiota

La colonización intestinal y el establecimiento de la microbiota es un proceso escalonado y dinámico que empieza a desarrollarse durante los tres primeros años de vida¹³. 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 materna¹⁴. Estas bacterias suelen llegar al lactante a través de la madre y del entorno circundante^{15,16}. Otros microorganismos «pioneros» frecuentes son los que pertenecen a los géneros *Bacteroides*, *Clostridium* y *Eubacterium*^{2,17}.

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 componentes ácidos ayudan a inhibir el crecimiento de diversas bacterias potencialmente patógenas, contribuyendo a una colonización saludable del recién nacido^{18,19}.

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 equilibrada¹³.

Son muchos los factores que parecen conformar el desarrollo (composición y función) de la microbiota intestinal durante las primeras etapas de la vida, y entre ellos se encuentran 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 anti-inflamatorios no esteroideos) y otras exposiciones ambientales tempranas^{2,10,20,21}, incluida la contaminación del aire²².

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 y posteriores (incluidos niños pequeños y preescolares), y desempeña un papel vital en el funcionamiento normal del intestino y el mantenimiento de la salud (**Figura 2**)^{6,10}.

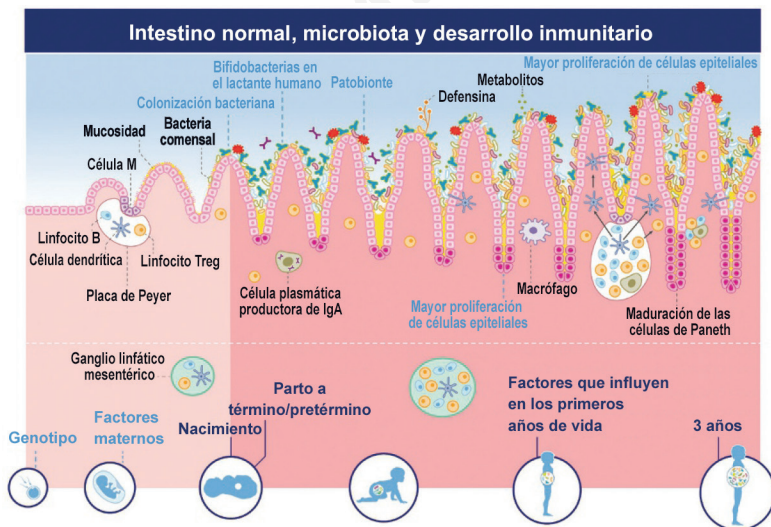


Figura 2. Los primeros 1000 días de vida: un periodo crucial para el desarrollo de la inmunidad a través del intestino¹⁰

La microbiota desempeña una función beneficiosa para el huésped en diversos aspectos, incluidos beneficios nutritivos, inmunitarios y para el sistema nervioso (**Figura 3**)^{2-4,9,10,17,23-25}.



Figura 3. Función vital del tracto gastrointestinal y la microbiota intestinal^{9,10,20,21}

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

- Mantiene la **homeostasis intestinal**
- **Estimula el desarrollo intestinal**
- Mantiene la **función de barrera epitelial** protectora
- **Protege contra los patógenos** («resistencia a la colonización») a través de la competencia 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 aumentando rápidamente^{23,26}.

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 organismo². A medida que el cuerpo responde a diferentes problemas ambientales y microbianos, se desarrolla una compleja interacción de componentes innatos y adquiridos con el fin de mantener la homeostasis²³.

Una inmunidad sana se basa en el equilibrio. Para funcionar adecuadamente, el sistema inmunitario debe ser capaz de detectar un patógeno o una toxina, diferenciarlos de los tejidos normales del organismo y proporcionar la respuesta adecuada²⁷: destruir los patógenos y las células dañadas, tolerar los elementos que, aunque extraños, resultan beneficiosos, y seguir aceptando las células sanas (**Figura 4**).

«Resiliencia» es la capacidad que tiene un sistema para afrontar los cambios que se producen en su entorno y seguir funcionando



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: alcanzar la resiliencia

correctamente. 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 en la tolerancia y las alergias alimentarias y en las infecciones; a más largo plazo, también tiene implicancias en el desarrollo de otras enfermedades no transmisibles, como las enfermedades autoinmunes²⁷⁻²⁹.

Inmunidad innata y adquirida

Los lactantes corren un riesgo continuo de contraer enfermedades infecciosas³⁰. Es fundamental que los tejidos linfoides asociados al intestino sean capaces de ofrecer una respuesta inmunitaria apropiada y eficaz cuando sea necesario^{27,31}.

Como primera línea de defensa, el desarrollo saludable de una barrera intestinal físicamente intacta y 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 unión².

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 los receptores y células especializadas que forman el sistema inmunitario innato los detectan inmediatamente e inician una respuesta efectora inespecífica^{2,31}.

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 antígeno³². Esta reacción está mediada por la secreción de inmunoglobulinas (Ig) (anticuerpos) que desencadenan una compleja cascada de eventos y provocan la destrucción del antígeno².

La respuesta fisiológica normal a la ingesta de antígenos inocuos (inofensivos) es la tolerancia²⁸. 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 oral³³. 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^{29,32}.

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 (incluido el desarrollo de alergias) todavía no se conocen a fondo³⁴.

Sin embargo, se va aceptando de forma generalizada que adquirir una comunidad microbiana óptima tras el nacimiento y mantener una microbiota intestinal equilibrada puede influir considerablemente en el desarrollo del sistema inmunitario innato y adquirido^{2,4,27,35}. 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, que se conoce como «disbiosis», puede dar lugar a una respuesta inmunitaria errónea por exceso o por defecto^{23,27}.

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 agotamiento multifactorial de microorganismos y el desequilibrio de la microbiota intestinal (disbiosis) pueden ser factores subyacentes importantes.

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 organismo¹. 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 alimentaria¹. 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 metabólica³⁶. 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, ya que lo protege 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 adulta³⁶.

Disbiosis e inmunidad

El concepto de «disbiosis» hace referencia a una proporción descompensada entre bacterias comensales, beneficiosas y potencialmente dañinas (patógenos oportunistas) y microorganismos patógenos, fundamentalmente debido a influencias y exposiciones ambientales¹⁰.

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* y un aumento de otras especies, debido a que no han tenido una exposición normal a las bacterias presentes en el canal del parto (**Figura 5**)^{37,38}. La adquisición y colonización de bacterias intestinales comensales también puede retrasarse o interrumpirse en los niños prematuros⁹. 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.

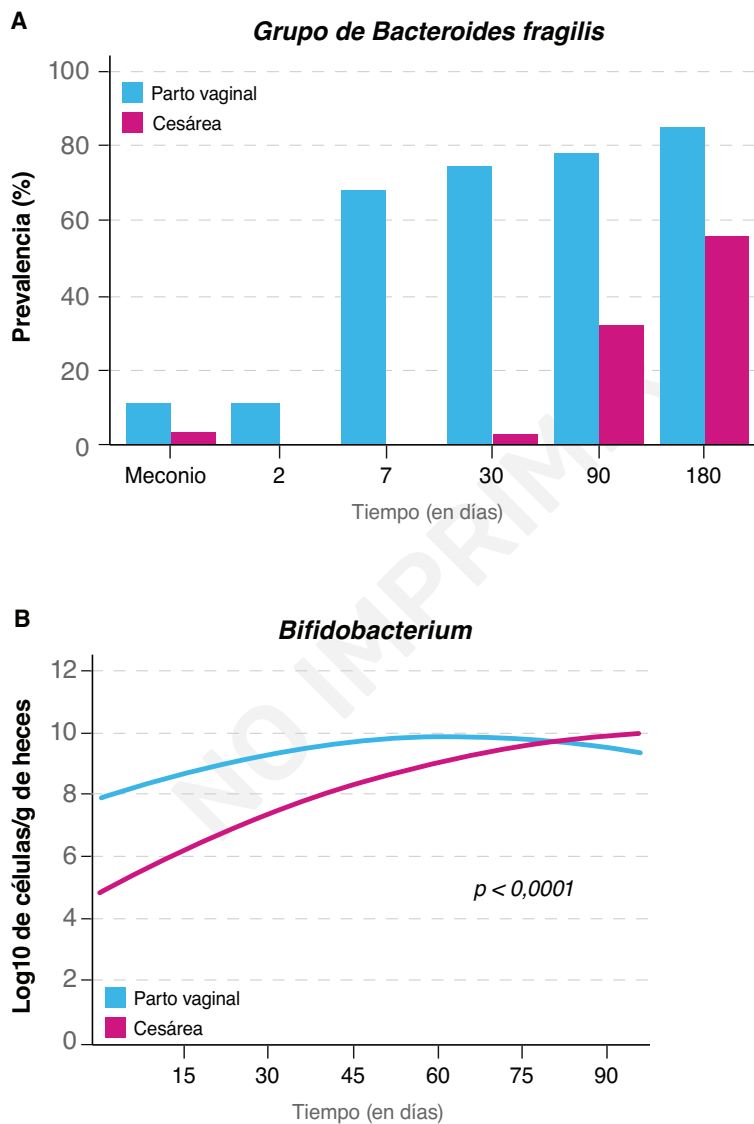


Figura 5. Prevalencia de (A) *Bacteroides fragilis* y (B) bifidobacterias en muestras fecales de lactantes nacidos por cesárea o por parto vaginal

Como la microbiota intestinal ayuda a conformar el sistema inmunitario en los primeros años de vida² (**Figura 6**), la disbiosis puede tener consecuencias inmunitarias a corto y largo plazo. Varios estudios preclínicos y ensayos clínicos con prebióticos y probióticos han arrojado resultados prometedores en el restablecimiento de la composición normal de la microbiota²⁶ (véanse los **Capítulos 3-6**).

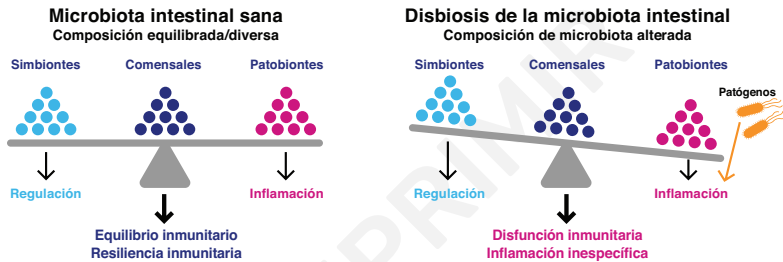


Figura 6. Disbiosis y sus posibles consecuencias inmunitarias

Para obtener 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***.

Beneficios inmunitarios de la leche materna

La OMS recomienda la lactancia materna exclusiva durante los seis primeros meses de vida y mantener la lactancia

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

materna hasta los dos años de vida o más, combinada con la introducción segura de una alimentación complementaria adecuada³⁹. 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 óptimos⁴⁰.

La composición de la leche materna es extremadamente compleja; ofrece de forma natural miles de componentes nutritivos y protectores diferentes que interaccionan entre sí de una manera única y que están especialmente adaptados a las necesidades del bebé. La leche materna se compone de un 88 % de agua y de otros componentes primarios, como lactosa (53-61 g/L), lípidos (30-50 g/L), HMOs (hasta 20 g/L) y proteínas (8-10 g/L)⁴¹. También presenta pequeñas cantidades de células inmunitarias, células madre, bacterias, péptidos, aminoácidos libres, hormonas, vitaminas, minerales, nucleótidos y otros compuestos bioactivos⁴⁰. La leche materna contiene diversos microorganismos que pueden ser beneficiosos para la salud, así como metabolitos producidos por esas bacterias beneficiosas o derivados de ellas⁴²; los más habituales son los relacionados con los filos *Firmicutes* y *Actinobacteria*³⁸. Existe una alta variabilidad en la composición y el número de bacterias presentes en la leche materna de 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^{43,44}, siendo algunas de ellas bacterias no viables⁴³. 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 intestinal⁴³.

Además, la leche materna contiene multitud de células inmunitarias y otros componentes bioactivos, como los oligosacáridos de la leche materna (HMOs), que desempeñan un importante papel en el desarrollo de un sistema inmunitario sano, ya que favorecen el equilibrio de la microbiota intestinal y proporcionan propiedades antiinfecciosas y estimuladoras del desarrollo inmunitario^{43,45-47}. Por lo tanto, se considera que la leche materna ofrece al lactante la mejor oportunidad de entrenamiento inmunitario^{23,47,48}. Los HMOs pueden estar compuestos por cinco monosacáridos diferentes: glucosa, galactosa, N-etilglucosamina, fucosa y ácido siálico⁴⁹.

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»⁵⁰. Los HMOs tienen diversas funciones y se sabe que existen en más de 1000 estructuras diferentes⁵¹, de las cuales aproximadamente 200 han sido identificadas en muestras de leche materna mediante cromatografía y espectrometría de masas⁵²⁻⁵⁴. Aunque las funciones biológicas de los HMOs no se han dilucidado por completo, siguen siendo un punto clave de interés para la investigación⁵⁵. En comparación, los oligosacáridos idénticos a los de la leche materna (HiMO)

sintetizados para añadirlos a las fórmulas para lactantes y de continuación son menos complejos y diversos⁵⁶⁻⁵⁸. Los perfiles de los HMOs se ven notablemente influidos por la predisposición genética materna y pueden estratificarse en cuatro grupos de leche diferentes⁵⁹⁻⁷¹. Los HMOs se pueden clasificar en tres tipos principales:

- Pequeños (trisacáridos como la 2'-fucosilactosa (FL), 3-FL, 3'-sialilactosa (SL) o 6'-SL)) o grandes
- Ácidos (sialilados) o neutros (no sialilados)
- Fucosilados o no fucosilados

En función de sus elementos constitutivos, pueden definirse tres categorías principales de HMOs⁶²:

- HMOs neutros o fucosilados, que contienen fucosa en posición terminal, p. ej., (2'-FL) y lactodifucotetraosa (LDFT o DFL).
- HMOs neutros con N o no fucosilados, que contienen N-acetilglucosamina en el extremo terminal, p. ej., lacto-N-tetraosa (LNT).
- HMOs ácidos o sialilados, que contienen ácido siálico en el extremo terminal, p. ej., 2'-SL.

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 componentes beneficiosos, como los AGCC y las sustancias de tipo posbiótico. Por lo tanto, los HMOs desempeñan un importante papel en la «alimentación», la nutrición y el desarrollo de la microbiota intestinal del

lactante, en el funcionamiento de la barrera intestinal, en el cerebro y en el sistema inmunitario (**Figura 7**)^{48,55,63-70}.

Beneficios potenciales de los HMOs

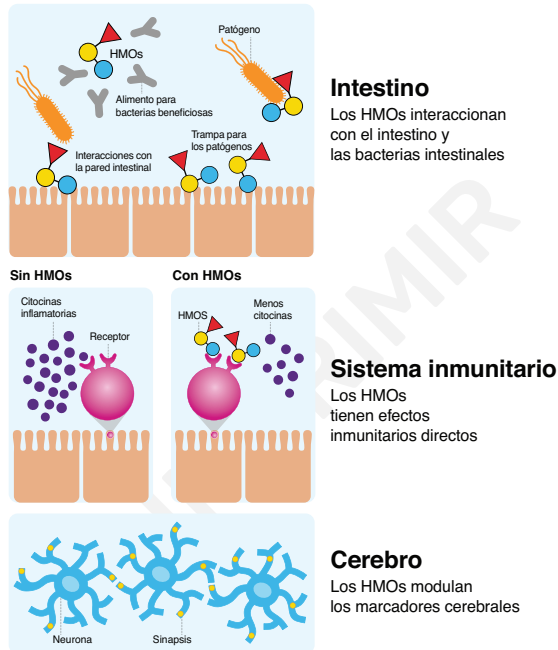


Figura 7. Los oligosacáridos de la leche materna y el eje intestino-cerebro-sistema inmunitario^{44,46-52}

Los perfiles de los HMOs (diversidad estructural y abundancia) se ven considerablemente influidos por la predisposición genética materna y pueden estratificarse en cuatro grupos de leche diferentes⁷¹⁻⁷³:

Grupo 1: contiene todos los tipos de fucosiloligosacáridos, con enlaces $\alpha 1,2$ a $\alpha 1,3$ y $\alpha 1,4$

Grupo 2: sin α 1,2 fucosiloligosacáridos, debido a la falta de expresión del gen secretor

Grupo 3: identificado por la ausencia de α 1,4 fucosiloligosacáridos debido a la inactividad del gen de Lewis

Grupo 4: contiene solo α 1,3 fucosiloligosacáridos debido a la expresión de la fucosiltransferasa independiente de Lewis.

NO IMPRIMIR

Referencias bibliográficas

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. Valdes AM, Walter J, Segal E, Spector TD. Role of the gut microbiota in nutrition and health. *BMJ.* 2018;361:2179.

12. Laforest-Lapointe I, Arrieta MC. Patterns of early-life gut microbial colonization during human immune development: an ecological perspective. *Front Immunol.* 2017;8:788.

13. Yatsunenکو 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.

14. 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.

15. 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

16. Orrhage K, Nord CE. Factors controlling the bacterial colonization of the intestine in breastfed infants. *Acta Paediatr Suppl.* 1999;88:47-57.

17. Palmer C, Bik EM, DiGiulio DB, Relman DA, Brown PO. Development of the human infant intestinal microbiota. *PLoS Biol.* 2007;5:e177.

18. Gibson GR, Wang X. Regulatory effects of bifidobacterial on the growth of other colonic bacteria. *J Appl Bacteriol.* 1994;77:412-20.
19. 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.
20. 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.
21. 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.
22. Bailey MJ, Holzhausen EA, Morgan ZEM, Naik N, Shaffer JP, Liang D et al. Postnatal exposure to ambient air pollutants is associated with the composition of the infant gut microbiota at 6-months of age. *Gut Microbes.* 2022;(1):2105096.
23. Belkaid Y, Hand TW. Role of the microbiota in immunity and inflammation. *Cell.* 2014;157:121-41.
24. Vandenplas Yvan, Thomas Ludwig, and Hania Szajewska. Gut health in early life: implications and management of gastrointestinal disorders. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition.* (2015);61(5): 531–537.
25. Kamada N, Chen GY, Inohara N, Nunez G. Control of pathogens and pathobionts by the gut microbiota. *Nat Immunol.* 2013;14:685-90.

26. Vyas U, Ranganathan N. Probiotics, prebiotics, and synbiotics: gut and beyond. *Gastroenterol Res Pract.* 2012; 2012:872716.
27. Wu HJ, Wu E. The role of gut microbiota in immune homeostasis and autoimmunity. *Gut Microbes.* 2012;3: 4-14.
28. Pabst O, Mowat AM. Oral tolerance to food protein. *Mucosal Immunol.* 2012;5:232-9
29. Wambre E, Jeong D. Oral tolerance development and maintenance. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2018;38: 27-37.
30. 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.
31. Platt Andrew M. Immunity in the gut. *British Society for Immunology.* Disponible en: <https://www.immunology.org/public-information/bitesized-immunology/organs-tissues/immunity-gut> (Consultado el 7 de marzo de 2023).
32. 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.
33. 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.
34. 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.

35. West CE, Dzidic M, Prescott SL, Jenmalm MC. Bugging allergy; role of pre-, pro- and synbiotics in allergy prevention. *Allergol Int.* 2017;66:529-538.
36. 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.
37. 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.
38. 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.
39. World Health Organization (2021). Breastfeeding. Disponible en: <https://www.who.int/topics/breastfeeding/en/>. Consultado el 7 de marzo de 2023.
40. van Sadelhoff JHJ, Siziba LP, Buchenauer L, Mank M, Wiertsema SP, Hogenkamp A, et al. Free and Total Amino Acids in Human Milk in Relation to Maternal and Infant Characteristics and Infant Health Outcomes: The Ulm SPATZ Health Study. *Nutrients.* 2021;13(6).
41. Thurl S, Munzert M, Boehm G, Matthews C, Stahl B. Systematic review of the concentrations of oligosaccharides in human milk. *Nutrition Reviews.* 2017;75(11):920-933.
42. 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.

43. Boix-Amoros A, Collado MC, Mira A. Relationship between milk microbiota, bacterial load, macronutrients, and human cells during lactation. *Front Microbiol.* 2016;7:492.
44. Heikkila MP, Saris PE. Inhibition of *Staphylococcus aureus* by the commensal bacteria of human milk. *J Appl Microbiol.* 2003;95:471-8.
45. 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.
46. Pereira PC. Milk nutritional composition and its role in human health. *Nutrition.* 2014;30:619-27.
47. 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.
48. 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.
49. Chen X. Human Milk Oligosaccharides (HMOS): Structure, Function, and Enzyme-Catalyzed Synthesis. *Adv Carbohydr Chem Biochem.* 2015;72:113-90.
50. 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.
51. Thurl, S, Munzert, M, Henker, J, Boehm, G, Muller-Werner, B, Jelinek, J, et al. Variation of human milk

- oligosaccharides in relation to milk groups and lactational periods. *British Journal of Nutrition*. 2010; 104(9), 1261-1271.
52. Orczyk-Pawiłowicz M, Lis-Kuberka J. The Impact of Dietary Fucosylated Oligosaccharides and Glycoproteins of Human Milk on Infant Well-Being. *Nutrients*. 2020; 12(4):1105.
53. Hobbs M, Jahan M, Ghorashi SA, Wang B. Current Perspective of Sialylated Milk Oligosaccharides in Mammalian Milk: Implications for Brain and Gut Health of Newborns. *Foods*. 2021;10(2):473.
54. Urashima T, Hirabayashi J, Sato S, Kobata A. Human Milk Oligosaccharides as Essential Tools for Basic and Application Studies on Galectins. *TIGG*. 2018;30(172): SE51-SE65.
55. Pfenninger A, Chana S, Karas M, Finke B, Costello C Stahl B. Mass spectrometric detection of multiple extended series of neutral highly fucosylated N-acetyllactosamine oligosaccharides. *NIH Public Access*. 2008; 278(2-3), p.129-136.
56. Mank M, Hauner H, Heck AJR, Stahl B. Targeted LCESI-MS2 characterization of human milk oligosaccharide diversity at 6 to 16 weeks post-partum reveals clear staging effects and distinctive milk groups. *Anal Bioanal Chem*. 2020;412(25):6887-6907.
57. Soyylmaz Bucket, Miks Marta H., Hermann Rohrig H Christoph, Matwiejuk Martin, Meszaros-Matwiejuk Agnes, Vigsnaes K Louise et al. The Mean of Milk: A Review of Human Milk Oligosaccharide Concentrations throughout Lactation *MDPI*. 202118(8), 2737.

58. Siziba Linda P, Mank Marko, Stahl Bernd, Gonsalves John, Blijenberg Bernadet, Rothenbacher Dietrich et al. Human Milk Oligosaccharide Profiles over 12 Months of Lactation: The Ulm SPATZ Health Study – *PMC*. 2021;13(6):1973.
59. Mank M, Hauner H, Heck AJR, Stahl B. Targeted LCESI-MS(2) characterization of human milk oligosaccharide diversity at 6 to 16 weeks post-partum reveals clear staging effects and distinctive milk groups. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*. 2020;412(25):6887-6907.
60. Thurl S, Henker J, Siegel M, Tovar K, Sawatzki G. Detection of four human milk groups with respect to Lewis blood group dependent oligosaccharides. *Glycoconjugate Journal*. 1997;14(7):795-799.
61. Coppa GV, Gabrielli O, Zampini L, Galeazzi T, Ficcadenti A, Padella L, Santoro L, Soldi S, Carlucci A, Bertino E, Morelli L. Oligosaccharides in 4 different milk groups, Bifidobacteria, and Ruminococcus obeum *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2011;53(1):80-87.
62. Plaza-Diaz J, Fontana L, Gil A. Human Milk Oligosaccharides and Immune System Development. *Nutrients*. 2018;10(8):1038.
63. Boehm G, Stahl B. Oligosaccharides from milk. *J Nutr*. 2007;137:847S-9S.
64. 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.
65. Bode L. Human milk oligosaccharides: every baby needs a sugar mama. *Glycobiology*. 2012;22:1147-62.

66. Roze JC et al. Human milk oligosaccharides in breast milk and 2-year outcome in preterm infants: An exploratory analysis. *Clinical Nutrition*. 2022.
67. Menzel P, Vogel M, Austin S, Sprenger N, Grafe N, Hilbert C et al. Concentrations of oligosaccharides in human milk and child growth. *PMC*. 2021;21:481.
68. Binia A, Lavallo L, Cheng C, Austin S, Agosti M, Isam AJ et al. Human milk oligosaccharides, infant growth, and adiposity over the first 4 months of lactation. *Pubmed*. 2021;90(3): 684-693.
69. Lodge CJ, Lowe AJ, Milnazi E, Bowatte G, Ambrason MJ, Tsimiklis H et al. Human milk oligosaccharide profiles and allergic disease up to 18 years. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2021;147(3):1041-1048.
70. Bode L. Human milk oligosaccharides: every baby needs a sugar mama. *Glycobiology*. 2012;22:1147-62.
71. Mank M, Hauner H, Heck AJR, Stahl B. Targeted LCESI-MS(2) characterization of human milk oligosaccharide diversity at 6 to 16 weeks post-partum reveals clear staging effects and distinctive milk groups. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*. 2020;412(25):6887-6907.
72. Thurl S, Henker J, Siegel M, Tovar K, Sawatzki G. Detection of four human milk groups with respect to Lewis blood group dependent oligosaccharides. *Glycoconjugate Journal*. 1997;14(7):795-799).
73. Coppa GV, Gabrielli O, Zampini L, Galeazzi T, Ficcadenti A, Padella L, Santoro L, Soldi S, Carlucci A, Bertino E, Morelli L. Oligosaccharides in 4 different milk groups, Bifidobacteria, and Ruminococcus obeum. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2011;53(1):80-87).

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 rodea¹. 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 huésped¹.

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 humana². Los profesionales de la salud 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 edad³.

Prebióticos y probióticos pueden utilizarse de forma combinada, como «sinbióticos». El último componente de la familia de los bióticos son los posbióticos, unos compuestos de microorganismos inanimados o sus componentes que confieren un beneficio para la salud del huésped (**Figura 8**)⁴.

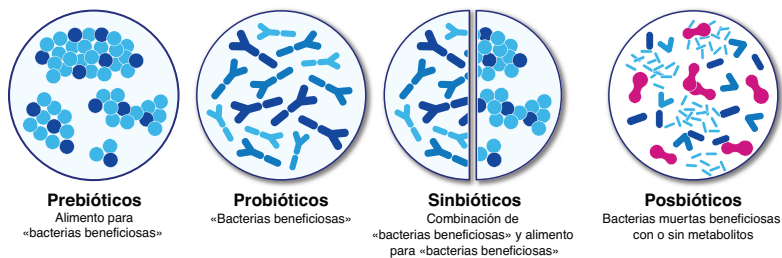


Figura 8. Prebióticos, probióticos, sinbióticos y posbióticos: definiciones y funciones

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

| | |
|--------------------------|---|
| Posbióticos ⁴ | Compuestos de microorganismos inanimados o sus componentes que aportan un beneficio a la salud del huésped |
| Probióticos ⁵ | Microorganismos vivos que, administrados en la cantidad adecuada, aportan un beneficio a la salud del huésped |
| Prebióticos ⁶ | Sustrato que los microorganismos del huésped utilizan selectivamente para aportar un beneficio a la salud |
| Sinbióticos ⁷ | Mezcla formada por microorganismos vivos y sustratos utilizados selectivamente por los microorganismos del huésped que confieren un beneficio para la salud del huésped |

Referencias bibliográficas

1. Dictionary.com. Biotic. Disponible en: <https://www.dictionary.com/browse/biotal>. Consultado el 19 de enero 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.
4. Salminen S, Collado MC, Endo A, Hill C, Lebeer S, Quigley EMM, et al. Consensus statement. The International Scientific Association of Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of postbiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021; 18:649-667
5. Hill C, Guarner F, Reid G, Gibson GR, Merenstein DJ, Pot B, et al. Expert consensus statement. 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; 11:506-514
6. 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
7. Swanson KS, Gibson GR, Hutkins R, Reimer RA, Reid G, Verbeke K, et al. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of synbiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2020; 17:687-701

Capítulo 4

Prebióticos

Definiciones

En 2017, la Asociación Científica Internacional de Probióticos y Prebióticos (ISAPP) revisó la definición y el alcance de los prebióticos, y elaboró la siguiente declaración de consenso respecto a su definición:

Los prebióticos son sustratos que los microorganismos del huésped utilizan selectivamente para aportar un beneficio a la salud¹

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 salud²⁻⁴.

El uso de prebióticos en fórmulas para lactantes con el fin de influir en los resultados clínicos se está intensificando debido a su buen perfil de seguridad, a la facilidad de administración y a su potencial para influir en la microbiota intestinal, tanto desde el punto de vista de su composición como de su funcionamiento⁵.

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^{4,6}. 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 bifidobacterias⁴.

Los oligosacáridos más utilizados y estudiados son los galactooligosacáridos (GOS) y los fructooligosacáridos (FOS)^{2,4}. Una combinación específica de GOS de cadena corta y FOS de cadena larga en una proporción de 9:1 en algunas fórmulas para lactantes tiene como objetivo imitar las estructuras, la función y el tamaño de los oligosacáridos no digeribles de la leche materna⁷⁻⁹. 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 polidextrosa². Hasta la fecha son pocos los datos que describen los beneficios específicos de estos componentes.

Los prebióticos bien establecidos¹⁰ (p. ej., FOS y GOS) son claramente diferentes de los HMOs de la leche materna, los cuales presentan una gran complejidad y diversas propiedades bioquímicas, fisiológicas y clínicas¹¹. En la actualidad, los avances en la tecnología biosintética han permitido producir varios HiMO (p. ej., 2'-FL y lacto-N-neotetraosa; LNnT) con el objetivo de salvar la distancia entre la leche materna

y la artificial. Las moléculas de los HiMO se producen sintéticamente *por* fermentación o por síntesis enzimática. Sin embargo, a pesar de los avances de la tecnología biosintética, el desarrollo de HiMO complejos y de cadena larga sigue siendo un reto¹². Además, existen estrictos procesos reglamentarios de aprobación para permitir el uso de cualquier HiMO en fórmulas para lactantes, especialmente en la evaluación de la seguridad de los nuevos alimentos de la Unión Europea. Por lo tanto, en la actualidad, la industria de fórmulas para lactantes se limita a una pequeña cantidad de HiMO de cadena corta, lo que puede reducir su influencia en los resultados de salud de los lactantes. De hecho, es probable que las diferencias observadas en los resultados clínicos de los lactantes alimentados con leche materna en comparación con los alimentados con leche en fórmula se deban a la falta de diversidad de las estructuras de los HiMO en las fórmulas para lactantes, y especialmente a la ausencia de HiMO de cadena larga más complejos.

2'-FL y LNnT —dos de los HMOs más abundantes en la leche materna— son los que más se utilizan en las fórmulas para lactantes^{13,14}. Se ha demostrado que ambos estimulan el crecimiento de *Bifidobacterium* en modelos preclínicos¹⁴. Recientemente también se han añadido otros HiMO a algunas fórmulas avanzadas para lactantes y de continuación que incluyen 3-FL, DFL, LNT, 3'-SL y 6'-SL¹⁵⁻¹⁷.

Se ha descrito que la 2'-FL tiene efectos beneficiosos sobre el sistema inmunitario¹⁸, la microbiota intestinal¹⁹⁻²³, la barrera

intestinal²⁴ y el desarrollo cerebral en un modelo preclínico²⁵. Además, se ha observado que los lactantes alimentados con fórmulas suplementadas con 2'-FL presentan perfiles más bajos de citocinas inflamatorias (antagonista del receptor de la interleuquina [IL] [IL-1ra], IL-1a, IL-1b, IL-6 y factor de necrosis tumoral alfa [TNF-alfa]), similares a los de los lactantes alimentados con leche materna²⁶. En modelos animales, también se ha observado que la 2'-FL tiene un efecto beneficioso contra la ECN al reducir los marcadores proinflamatorios y preservar la arquitectura de la mucosa del intestino delgado²⁷.

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 los eventos adversos comunicados por los padres, principalmente una menor incidencia de bronquitis y un menor uso de antibióticos en comparación con la fórmula de control sin suplemento¹⁴.

La 3'-galactosil-lactosa (GL) es un HMOs trisacárido que se encuentra en altas concentraciones en el calostro y en menores concentraciones en la leche materna madura. Se ha observado que la 3'-GL tiene propiedades antiinflamatorias y que reduce las respuestas de IL-8 en estudios *ex vivo*, y se sabe que ambas cosas contribuyen a la modulación del sistema inmunitario innato^{28,29}.

Ahora que hay más HiMO disponibles, los fabricantes pueden suplementar las fórmulas para lactantes con mezclas

estructuralmente más diversas y complejas para los lactantes alimentados con fórmulas. Varios estudios realizados hasta la fecha han demostrado que la suplementación con mezclas específicas de cinco HiMO puede modular el microbioma intestinal¹⁵⁻¹⁷. En un ensayo controlado y aleatorizado en el que se comparó una fórmula para lactantes que contenía cinco HiMO (2'-FL, 2,3-di-fucosilactosa [DFL], LNT, 3'-SL y 6'-SL) con una fórmula para lactantes estándar a base de leche de vaca ($n = 693$) se observó que la mezcla específica de cinco HiMO favorecía el desarrollo del microbioma intestinal al conseguir una composición más parecida a la que recibían los lactantes alimentados con leche materna, con más bifidobacterias, en particular *B. infantis*, y menos *Clostridioides difficile* toxinógenas. La combinación específica de cinco HiMO también dio lugar a mayores respuestas de IgA secretora en las heces, lo que sugiere una mejor respuesta inmune intestinal en los primeros años de vida¹⁷.

Aunque no existen problemas de seguridad relacionados con la incorporación de HiMO en las fórmulas para lactantes, sus beneficios clínicos siguen siendo objeto de debate³¹. Por lo tanto, las fórmulas con HiMO añadidas no se recomiendan en general más que las fórmulas sin HiMO³¹.

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^{1,32,33} (**Figura 9**).

Beneficios de scGOS/lcFOS

demostrados en ensayos clínicos

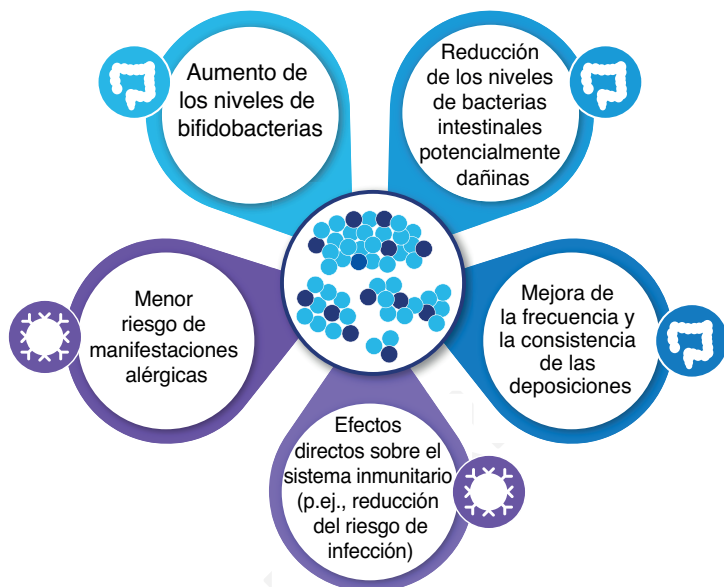


Figura 9. Beneficios de la combinación de prebióticos scGOS/lcFOS demostrados en ensayos clínicos^{4,7,20-35}

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 dosis³⁴⁻³⁷, generando una

composición de la microbiota más parecida a la de los lactantes alimentados con leche materna^{38,39}.

También se ha demostrado que esta combinación específica de prebióticos reduce una amplia variedad de patógenos clínicamente relevantes⁴⁰. Este hallazgo sugiere que los efectos bifidógenos de los oligosacáridos prebióticos pueden proteger contra las infecciones^{36,38,40-43}. De hecho, se sabe que las bifidobacterias metabolizan selectivamente los oligosacáridos no digeribles y los HMOs, lo que da lugar a la producción de AGCC y a un pH fecal bajo que inhibe los patógenos^{4,8,43}.

En una revisión de 14 estudios clínicos 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 desarrollados⁴⁴. Además, se sabe que diversos factores pre y perinatales influyen en la microbiota intestinal y el sistema inmunitario durante este periodo crítico, como el tipo de parto y el uso de medicamentos⁵. Se trata de una información pertinente dado el aumento de los partos por cesárea y el uso excesivo de antibióticos^{45,46}. Puesto que la leche materna es el principal factor que impulsa el desarrollo y el funcionamiento del intestino mediante una composición favorable de la microbiota intestinal, es fundamental que las fórmulas para lactantes imiten la leche materna en la medida de lo posible.

Efectos inmunomoduladores

Las evidencias preclínicas y clínicas indican que los oligosacáridos no digeribles pueden tener efectos inmunomoduladores y antiinflamatorios directos a nivel celular⁴⁷. En un estudio aleatorizado a gran escala se observó una reducción del riesgo de infección tras el consumo de una fórmula infantil suplementada con scGOS/lcFOS/ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga (LCPUFAS) n-3⁴⁸.

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^{32,49}. 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**)^{49,50}. Además, en un ensayo prospectivo, doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo, se observó una menor incidencia de dermatitis atópica entre los lactantes con alto riesgo de atopia (**Figura 11**)³⁵. Sin embargo, en una revisión sistemática, no se han observado reducciones estadísticamente significativas de la morbilidad infecciosa en lactantes alimentados con suplementos prebióticos^{32, 51}.

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 estreñimiento), imitando los efectos de la

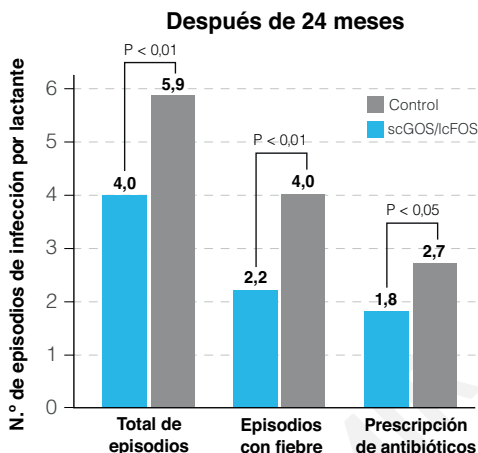


Figura 10. Reducción significativa de los episodios de infección entre los lactantes alimentados con la fórmula suplementada con scGOS/lcFOS frente a los alimentados con la fórmula de control. Datos de Arslanoglu et al. *J Nutr.* 2008;138:1091-5²¹

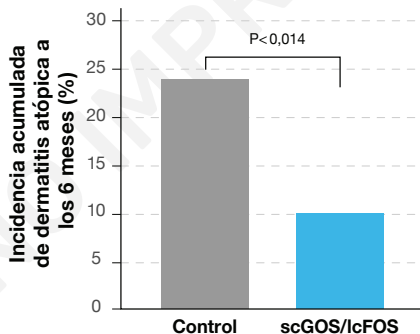


Figura 11. Disminución de la incidencia acumulada de dermatitis atópica a los 6 meses en lactantes alimentados con un preparado suplementado con scGOS/lcFOS frente a un grupo controlado con placebo. Adaptado con autorización de BMJ Publishing Group Limited. [*Arch Dis Child.* Moro et al. 2006;91:814-9,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

leche materna y obteniendo una mayor tolerancia a la alimentación^{8,43,52-54}. 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.

En un ensayo controlado y aleatorizado en el que se investigaron los resultados clínicos de una fórmula para lactantes que contenía cinco HiMO (2'-FL, 3-FL, LNT, 3'-SL, 6'-SL) en comparación con una fórmula de control a base de leche ($n = 341$) se observó una mayor frecuencia de deposiciones blandas en comparación con el grupo de control. Además, la mezcla de cinco HiMO fue bien tolerada, sin diferencias en los eventos adversos entre los grupos¹⁵. En otro ensayo controlado y aleatorizado ($n = 366$), en el grupo que recibió la misma mezcla de HiMO se observó una mayor frecuencia de heces blandas y amarillas, más parecidas a las del grupo alimentado con leche materna¹⁶.

Los estudios preclínicos sobre los HiMO han demostrado:

*Efectos antiadherentes y antimicrobianos*⁵⁵⁻⁵⁷

- Se demostró que la LNT provoca la mayor inhibición del crecimiento de estreptococos B (60-70 %).
- La LNT redujo la adherencia y citotoxicidad de la *Entamoeba Histolytica*.
- Una mezcla de 3'-SL y 6'-SL demostró una reducción máxima de la interactividad del rotavirus humano cuando se introdujo durante la infección (reducción del 73 %).

*Desarrollo cerebral y cognitivo*⁵⁸

- Una mezcla de 3'-SL y 6'-SL puede afectar al desarrollo cerebral y a la función cognitiva (p. ej., al aprendizaje y la memoria).

Crecimiento^{59,60}

- Los niveles elevados de 2'-FL se asocian de forma positiva con las puntuaciones de altura y peso de los niños.

Desarrollo inmunitario^{29,61-64}

- Las 3 galactosil-lactosas (3'-GL, 4-GL y 6-GL) atenuaron la señalización inflamatoria de NF-κB en células epiteliales intestinales humanas y en el intestino humano inmaduro, lo que sugiere un fuerte efecto antiinflamatorio.
- Se ha demostrado que 3'-SL y 6'-SL previenen la infección de los virus de la gripe. La 3'-SL por sí sola demostró su actividad antiinflamatoria.
- La mezcla de tres HiMO presentó una correlación significativa con el estado de la APLV.
- Los perfiles de HiMO están asociados a un menor riesgo de sensibilización alimentaria, caracterizado por concentraciones relativamente altas de fucosil-disialil-lacto-N-hexosa (FDSLNH), lacto-N-fucopentaosa (LNFP) II, LNnT, LNFP I, 3'-SL, difucosil-lacto-N-hexaosa (FLNH), lacto-N-hexaosa (LNH), LNT, 2'-FL y disialil-lacto-N-hexaosa (DSLNH).
- Una mezcla de seis HiMO confirmó resistencia contra la disfunción de la barrera epitelial inducida por la inflamación, aunque la eliminación de 2'-FL dio lugar a una reducción significativa del efecto protector.

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^{8,54}. 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 estándar⁵⁴; 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 materna⁶⁵.

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^{2,3}.

En una revisión sistemática realizada en 2012 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), de que la suplementación prebiótica oral específica puede tener efectos favorables en algunos lactantes, aunque deben realizarse más investigaciones⁶⁶.

Resumen

Efectos clínicos y no clínicos

- Mejora de las características de las deposiciones (heces más blandas^{8,32,52,54}) (p. ej., oligosacáridos ácidos, scGOS, lcFOS, polidextrosa, inulina enriquecida con oligofruktosa, oligosacáridos derivados de la leche bovina)
- pH más bajo^{4,8,43} (p. ej., oligosacáridos ácidos, scGOS, lcFOS, lactulosa)
- Patrón de AGCC más parecido al de los lactantes alimentados con leche materna^{38,39} (p. ej., GOS, FOS)
- Niveles de IgA secretora similares a los de los lactantes alimentados con leche materna⁶⁷ (p. ej., scGOS, lcFOS)
- Efectos bifidógenos^{43,35-37} (p. ej., GOS, FOS)
- Protección contra infecciones^{36,40,42,43,48,68,69} (p. ej., oligosacáridos ácidos, scGOS, lcFOS, polidextrosa, lactulosa)
- Reducción de la incidencia y la duración de los episodios de diarrea³² (p. ej., oligosacáridos ácidos, scGOS, lcFOS, polidextrosa, lactulosa, oligofruktosa, inulina)
- Reducción de las manifestaciones alérgicas^{35,70} (p. ej., scGOS, lcFOS)
- Posible mejora de los síntomas de los cólicos³⁴ (p. ej., GOS)

Efectos preclínicos

- Efectos directos sobre el sistema inmunitario⁴⁷ (p. ej., scGOS, lcFOS)
- Aumento de la integridad de la barrera intestinal⁷¹ (p. ej., GOS, FOS)
- Desarrollo cerebral⁷² (p. ej., 2'-FL y 3-FL)

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

Referencias bibliográficas

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. Salminen S, Stahl B, Vinderola G, Szajewska H. Infant Formula Supplemented with Biotics: Current Knowledge and Future Perspectives. *Nutrients.* 2020; 12(7):1952.
6. Boehm G, Stahl B. Oligosaccharides from milk. *J Nutr.* 2007;137:847S-9S.
7. Ayeche-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.
8. 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.
9. 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.
10. Gibson GR, Hutkins R, Sanders ME, Prescott SL, Reimer RA, Salminen SJ, Scott K, Stanton C, Swanson KS, Cani PD, Verbeke K, Reid G. 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(8):491-502.
11. Corona L, Lussu A, Bosco A, Pintus R, Cesare Marincola F, Fanos V et al. Human Milk Oligosaccharides: A

Comprehensive Review towards Metabolomics. *Children Basel, Switzerland*. 2021; 8-804.

12. Zeuner B, Teze D, Muschiol J, Meyer AS. Synthesis of Human Milk Oligosaccharides: Protein Engineering Strategies for Improved Enzymatic Transglycosylation. *Molecules*. 2019; 24(11):2033.

13. 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.

14. 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;64:624-631.

15. Parschat K, Melsaether C, Japelt KR, Jennewein S. Clinical Evaluation of 16-Week Supplementation with 5HMO-Mix in Healthy-Term Human Infants to Determine Tolerability, Safety, and Effect on Growth. *Nutrients*. 2021; 13(8):2871.

16. Lasekan J, Choe Y, Dvoretzkiy S, Devitt A, Zhang S, Mackey A et al. Growth and Gastrointestinal Tolerance in Healthy Term Infants Fed Milk-Based Infant Formula Supplemented with Five Human Milk Oligosaccharides (HMOs): A Randomized Multicenter Trial. *Nutrients*. 2022;14(13):2625.

17. Bosheva M, Tokodi I, Krasnow A, Pedersen HK, Lukjancenko O, Eklund AC et al., Cercamondi CI and 5 HMO Study Investigator Consortium Infant Formula With a Specific Blend of Five Human Milk Oligosaccharides Drives the Gut Microbiota Development and Improves Gut Maturation Markers: A Randomized Controlled Trial. *Front. Nutr*.

2013;9:920362.

18. 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;146:2559-2566.

19. 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.

20. 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.

21. Ruiz-Palacios GM, Cervantes LE, Ramos P, Chavez-Munguia B, Newburg DS. *Campylobacter jejuni* binds intestinal H(O) antigen (Fuca1, 2Gal β 1, 4GlcNAc), and fucosyloligosaccharides of human milk inhibit its binding and infection. *J Biol Chem*. 2003;278:14112-20.

22. 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.

23. 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;146:1980-1990.

24. 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.
25. 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.
26. Karen C Goehring, Barbara J Marriage, Jeffery S Oliver, Julie A Wilder, Edward G Barrett, Rachael H Buck, Similar to Those Who Are Breastfed, Infants Fed a Formula Containing 2'-Fucosyllactose Have Lower Inflammatory Cytokines in a Randomized Controlled Trial, *The Journal of Nutrition*, 2016;146(12):2559–2566.
27. Good M, Sodhi CP, Yamaguchi Y, Jia H, Lu P, Fulton WB et al. The human milk oligosaccharide 2'-fucosyllactose attenuates the severity of experimental necrotizing enterocolitis by enhancing mesenteric perfusion in the neonatal intestine. *Br J Nutr*. 2016;116(7):1175-1187.
28. He Y, Liu S, Leone S, Newburg DS. Human colostrum oligosaccharides modulate major immunologic pathways of immature human intestine. *Mucosal Immunol*. 2014;7: 1326-3.
29. Newburg DS, Ko JS, Leone S, Nanthakumar NN. Human milk oligosaccharides and synthetic galactosyloligosaccharides 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.
30. Berger B, Porta N, Foata F, Grathwohl D, Delley M,

Moine D et al. Linking human milk oligosaccharides, infant fecal community types, and later risk to require antibiotics. *mBio* 2020 11:e03196-19.

31. Buhner C, Ensenauer R, Jochum F, Kalhoff H, Koletzko B, Lawrenz B et al. Infant formulas with synthetic oligosaccharides and respective marketing practices. *Mol Cell Pediatr.* 2022;9(1):14.

32. 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;119:810-825.

33. Paganini D, Uyoga MA, Kortman GAM, Boekhorst J, Schneeberger S, Karanja S et al. Maternal Human Milk Oligosaccharide Profile Modulates the Impact of an Intervention with Iron and Galacto-Oligosaccharides in Kenyan Infants. *Nutrients.* 2019; 11(11):2596.

34. 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.

35. 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.

36. 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.

37. Moro G, Minoli I, Mosca M, Fanaro S, Jelinek J, Stahl B, et al. Dosage-related bifidogenic effects of galacto- and fructooligosaccharides in formula-fed term infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2002;34:291-5.
38. 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.
39. Knol J, Scholtens P, Kafka C, Steenbakkers J, Gro S, Helm K, et al. Colon microflora in infants fed formula with galactoand fructo-oligosaccharides: more like breast-fed infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2005;40:36-42.
40. 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
41. Costalos C, Kapiki A, Apostolou M, Papatoma E. The effect of a prebiotic supplemented formula on growth and stool microbiology of term infants. *Early Hum Dev.* 2008;84:45-9
42. Kapiki A, Costalos C, Oikonomidou C, Triantafyllidou A, Loukatou E, Pertrohilou V. The effect of a fructooligosaccharide supplemented formula on gut flora of preterm infants. *Early Hum Dev.* 2007;83:335-9.
43. 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.
44. 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.

45. Betran AP, Ye J, Moller A, et al. Trends and projections of caesarean section rates: global and regional estimates. *BMJ Global Health*. 2021;6:e005671.

46. Russell AB, Sharland M, Heath PT. Improving antibiotic prescribing in neonatal units: time to act. *Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition*. 2012;97:F141-F146.

47. 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.

48. 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.

49. Bruzzese E, Volpicelli M, Squeglia V, Bruzzese D, Salvini F, Bisceglia M, et al. A formula containing galacto- and fructooligosaccharides prevents intestinal and extra-intestinal infections: an observational study. *Clin Nutr*. 2009;28:156-61.

50. 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

51. 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, placebocontrolled trial. *Am J Clin Nutr.* 2010;91:679-86.

52. Bongers ME, de Lorijn F, Reitsma JB, Groeneweg M, Taminiu 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.

53. 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.

54. 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.

55. Lin, A.E. *et al.* Human milk oligosaccharides inhibit growth of group B streptococcus. *JBC.* 2017;292(27):11243-11249.

56. Jantscher-Krenn E, Lauwaet T, Bliss LA, Reed SL, Gillin FD, Bode L. Human milk oligosaccharides reduce *Entamoeba histolytica* attachment and cytotoxicity in vitro. *Br J Nutr.* 2012;108(10):1839-46.

57. Laucirica DR, Triantis V, Schoemaker R, Estes MK, Ramani S. Milk Oligosaccharides Inhibit Human Rotavirus Infectivity in MA104 Cells. *J Nutr.* 2017;147(9):1709-1714.

58. Wang, B. Molecular mechanism underlying sialic acid as an essential nutrient for brain development and cognition. *Adv in Nutr.* 2012;3(3):1-8.

59. Larsson MW, Lind MV, Laursen RP, Yonemitsu C, Larnkjar A, Molgaard C, Michaelsen KF et al. Human Milk

Oligosaccharide Composition Is Associated With Excessive Weight Gain During Exclusive Breastfeeding—An Explorative Study. *Front. Pediatr.* 2019 7:297.

60. Lagström H, Rautava S, Ollila H, Kaljonen A, Turta O, Mäkelä J et al. Associations between human milk oligosaccharides and growth in infancy and early childhood. *Am J Clin Nutr.* 2020;111(4):769-778.

61. Triantis V, Bode L and van Neerven RJJ. Immunological Effects of Human Milk Oligosaccharides. *Front. Pediatr.* 2018; 6:190.

62. Seppo AE, Autran CA, Bode L, Järvinen KM. Human milk oligosaccharides and development of cow's milk allergy in infants. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;139(2):708-711.

63. Miliku K, Robertson B, Sharma AK, Subbarao P, Becker AB, Mandhane PJ et al. Human milk oligosaccharide profiles and food sensitization among infants in the CHILD Study. 2018 73(10):2070-2073.

64. Natividad JM, Rytz A, Keddani S, Bergonzelli G, Garcia-Rodenas CL. Blends of Human Milk Oligosaccharides Confer Intestinal Epithelial Barrier Protection in Vitro. *Nutrients.* 2020;12(10):3047.

65. 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;81:622-631.

66. 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.

67. 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 galactooligosaccharides and long-chain fructooligosaccharides. *J Nutr.* 2008;138:1141-7.

68. 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.

69. 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.

70. 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.

71. 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.

72. 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(10):e76236.

Capítulo 5

Probióticos

El término «probiótico» procede de una palabra griega que significa «para la vida»¹. Los probióticos facilitan el proceso de fermentación en el colon y desempeñan un papel importante en la salud digestiva, inmunitaria y respiratoria².

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»^{2,3}.

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 bacterianas¹. Las dos especies bacterianas probióticas más estudiadas son las de los géneros *Bifidobacterium* y *Lactobacillus*^{1,4}.

En 2020, el género *Lactobacillus* estaba formado por 261 especies. Debido a su notable diversidad, se sugirió dividir el género *Lactobacillus* en grupos funcionalmente relevantes.

Se aplicó el análisis del genoma completo para analizar cada especie de *Lactobacillus*. Dicho análisis dio lugar a una reclasificación del género *Lactobacillus* en 25 géneros, incluidos 23 géneros nuevos.

Por ejemplo, el nuevo nombre de *Lactobacillus rhamnosus* es *Lacticaseibacillus rhamnosus*. Sin embargo, las abreviaturas de los microorganismos no se modificaron (p. ej., *L. rhamnosus*). Se modificaron los nombres de los géneros, pero no los de las especies⁵.

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 intestinal¹. Además, sus efectos sobre la salud y la dosis requerida deberían demostrarse en estudios con seres humanos.

Beneficios de los probióticos

Los probióticos parecen tener ciertos efectos beneficiosos en lactantes/niños³, aunque los mecanismos por los que confieren estos beneficios siguen sin estar claros⁶.

Los efectos de los probióticos son muy específicos de cada cepa y no pueden generalizarse^{1,3,6}. Sin embargo, entre sus posibles efectos comunes pueden incluirse la protección contra patógenos/infecciones, los beneficios para el sistema inmunitario y la síntesis de importantes elementos

nutricionales, como algunas vitaminas⁶. 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 beneficios².

Normalización de la disbiosis

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 materna⁷.

Eficaz inhibición de los patógenos

Se ha observado que probióticos como *Bifidobacterium lactis* Bb12 y *L. rhamnosus* GG inhiben eficazmente la colonización de las bacterias patógenas (**Figura 12**)^{4,8}, incluidas diversas especies/cepas de *Clostridium*, *Campylobacter*, *Salmonella*, *Escherichia coli*, *Shigella*, *Staphylococcus* y *Yersinia*^{9,10}. También se ha demostrado que las bacterias de ácido láctico y las bifidobacterias inhiben los patógenos virales⁶. 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*^{2,11-13}. Los beneficios antiinfecciosos de los probióticos también pueden extenderse a la prevención de infecciones en las vías respiratorias¹⁴.

Los probióticos protegen directamente contra la colonización de patógenos y las infecciones de diversas maneras, entre las que se encuentran las siguientes^{2-4,6}:

- 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

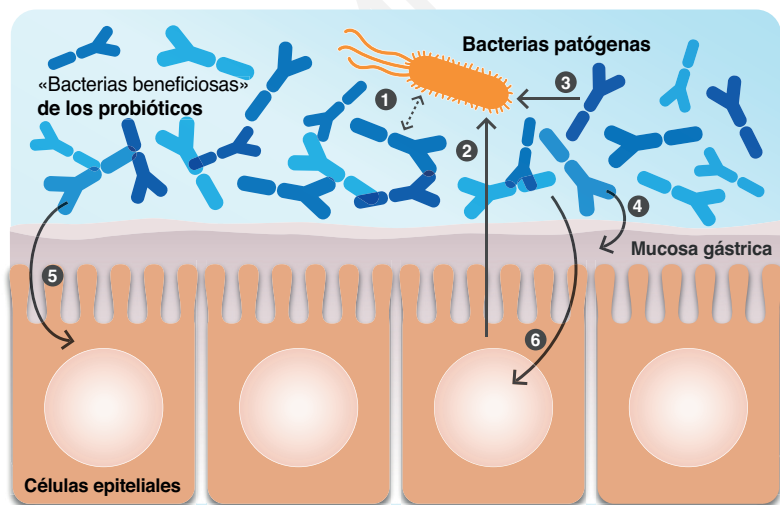


Figura 12. Eficaz exclusión de las bacterias patógenas por acción de los probióticos. Adaptado con autorización de S. Karger AG, Basel [Dig Dis. Girardin & Siedman 2011;29:574-87]

- Secretan sustancias antimicrobianas
- Refuerzan la integridad de la función de 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 materna¹⁵. Este efecto puede ayudar a mejorar la tolerancia a la alimentación.

Mejora de los cólicos

En un metaanálisis realizado en 2022 en el que se incluyeron datos de nueve ensayos aleatorizados en los que participaron 587 lactantes con cólicos, se demostró que los probióticos tratan y previenen eficazmente los cólicos, lo que sugiere que los probióticos pueden desempeñar un papel activo en el tratamiento y la prevención de los cólicos, especialmente en las cuatro semanas siguientes al tratamiento probiótico. En ensayos aleatorizados con *L. reuteri* DSM 17938 se obtuvieron resultados sistemáticamente positivos¹⁶.

De acuerdo con el informe de posición de 2022 respecto a los probióticos para el tratamiento de trastornos gastrointestinales pediátricos de la Sociedad Europea de Gastroenterología,

Hepatología y Nutrición Pediátrica (ESPGHAN), los profesionales de la salud pueden recomendar¹⁷:

- *L. reuteri* DSM 17938 (al menos 10^8 UFC/día durante un mínimo de 21 días) para el tratamiento del cólico del lactante en lactantes alimentados con leche materna
- *B. lactis* BB-12 (al menos 10^8 UFC/día durante 21-28 días) para el tratamiento del cólico del lactante en lactantes alimentados con leche materna

Debido a la insuficiencia de evidencias, no se puede hacer ninguna recomendación:

- A favor o en contra del uso de *L. reuteri* DSM 17938 en lactantes alimentados con fórmulas para lactantes.
- A favor o en contra del uso de cualquiera de los probióticos estudiados hasta ahora para prevenir el cólico del lactante debido a que no se dispone de suficientes evidencias.

Efectos inmunomoduladores

Algunos probióticos, entre los que se encuentran cepas específicas de *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* y *Streptococcus*, parecen tener propiedades inmunomoduladoras, con efectos beneficiosos sobre la inmunidad y la inflamación mediadas por células^{1,6,18}. La modulación de la inmunidad del huésped con el tratamiento probiótico representa, por lo tanto, un área de investigación prometedora², en particular en los lactantes, en los que se han observado efectos inmunomoduladores más pronunciados¹⁹.

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^{11,20}, en particular con la inhibición de la producción de inmunoglobulina (Ig)E²¹. Los efectos son en gran medida específicos de la cepa o especie^{14,17}. 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^{1,2,11,22,23}, así como la regulación de las vías inflamatorias^{4,11,23}. 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 patógenas²³.

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 mediadas por linfocitos T-helper tipo 2^{24,25}.

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 vírica aguda (particularmente por rotavirus) están disponibles y razonablemente bien documentados²⁶⁻³¹.

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^{26,28,32,33}. El uso de *L. rhamnosus* GG puede estar recomendado para prevenir la diarrea nosocomial.

De acuerdo con el informe de posición de 2022 respecto a los probióticos para el tratamiento de trastornos gastrointestinales pediátricos de la Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (ESPGHAN), los profesionales de la salud pueden recomendar¹⁷:

- Dosis elevadas (≥ 5000 millones de UFC al día) de *S. boulardii** o *L. rhamnosus* GG iniciadas simultáneamente con tratamiento antibiótico para prevenir la diarrea asociada a antibióticos en pacientes ambulatorios y niños hospitalizados, si se considera el uso de probióticos debido a la presencia de factores de riesgo, incluidos la clase de antibióticos, la duración del tratamiento antibiótico, la edad, la necesidad de hospitalización, comorbilidades o episodios previos de diarrea asociada a antibióticos.

*En muchos de los ensayos, la designación de la cepa de *S. boulardii* no estaba disponible. Sin embargo, cuando estaba disponible o se pudo analizar retrospectivamente, la más utilizada fue la designada recientemente como *S. boulardii* CNCM I-745.

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^{9,20,34}, aunque las evidencias son ligeramente incongruentes y se necesitan más datos que lo confirmen^{20,34}. En varios ensayos pequeños se ha demostrado una mejoría de los síntomas alérgicos al administrar determinadas cepas de *Bifidobacterium* y *Lactobacilli* a lactantes/niños con DA³⁵⁻³⁷. 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 las fórmulas para lactantes³⁸.

Los estudios experimentales preclínicos y los datos clínicos indican que *B. breve* M-16V puede tener un efecto protector contra el desarrollo de alergias al influir en la composición de la microbiota intestinal, el funcionamiento de la barrera intestinal y la función inmunitaria general³⁹⁻⁴¹.

Se ha demostrado que las fórmulas para lactantes que contienen *B. breve* M-16V en combinación con prebióticos (es decir, sinbióticos) reducen el número de síntomas alérgicos generales en lactantes con APLV. De hecho, en un metaanálisis realizado en 2021 se llegó a la conclusión de que los lactantes alimentados con una fórmula que contenía *B. breve* M-16V en combinación con prebióticos presentaban tasas más bajas de síntomas clínicos por todas las causas y menos síntomas gastrointestinales, cutáneos y respiratorios⁴². En otro estudio retrospectivo de cohortes se observó que los lactantes que recibieron una fórmula que contenía *B. breve*

M-16V en combinación con prebióticos tenían una mayor probabilidad de lograr un tratamiento asintomático sin fórmulas hipoalergénicas con una evolución clínica más breve de los síntomas⁴³. Además, los estudios han demostrado que las fórmulas con sinbióticos (*B. breve M-16V* en combinación con prebióticos) en lactantes con APLV favorecen la microbiota intestinal, provocando cambios favorables en la composición microbiana intestinal que reflejan mejor la microbiota intestinal de lactantes sanos alimentados con leche materna. Por ejemplo, con niveles más altos de bifidobacterias y niveles más bajos del grupo *Eubacterium rectale/Clostridium coccoïdes*⁴⁴⁻⁴⁹.

A pesar de las escasas evidencias, 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 eccema⁵⁰. No obstante, se necesitan estudios específicos que respalden las capacidades y los beneficios individuales 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 alérgico⁵⁰. Sin embargo, actualmente las evidencias no son sólidas⁵⁰ 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 sinbiótico (véase el **Capítulo 3**).

De acuerdo con el informe de posición de 2022 respecto a la prevención del desarrollo de alergias alimentarias en lactantes y niños pequeños (EAACI), no se puede hacer ninguna recomendación⁵¹:

- A favor o en contra del uso de suplementos vitamínicos, aceite de pescado, prebióticos, probióticos o sinbióticos durante el embarazo, la lactancia o la primera infancia.

En la práctica, los profesionales de la salud deben aplicar su juicio clínico y ofrecer un asesoramiento personalizado basado en las circunstancias personales de cada paciente.

Prevención de la enterocolitis necrotizante en lactantes prematuros

Las evidencias sugieren que el desarrollo anormal de la microbiota intestinal, que da lugar a disbiosis, puede contribuir a la patogenia de la ECN en prematuros y en otros lactantes de alto riesgo⁵². La ECN es una de las principales causas de morbilidad neonatal.

Aunque las evidencias del uso de *prebióticos* para la prevención de la ECN no son concluyentes⁵³, los datos que respaldan el uso de *probióticos* específicos son sólidos y datan de hace al menos tres décadas^{54,55}. 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 ECN^{4,56}; sin embargo, es necesario realizar más investigaciones sobre cepas específicas⁵⁶.

De acuerdo con el informe de posición de 2022 respecto a los probióticos para el tratamiento de trastornos gastrointestinales pediátricos de la Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (ESPGHAN), los profesionales de la salud pueden recomendar¹⁷:

- *L. rhamnosus* GG (a una dosis comprendida entre 1×10^9 UFC y 6×10^9 UFC) o la combinación de *B. infantis* BB-02, *B. lactis* BB-12 y *S. thermophilus* TH-4 a una dosis de 3,0 a $3,5 \times 10^8$ UFC (de cada cepa) para reducir el riesgo de ECN en lactantes prematuros, siempre que se cumplan todos los requisitos de seguridad.

Debido a la insuficiencia de evidencias, no se puede hacer ninguna recomendación:

- A favor o en contra de *L. reuteri* DSM 17938 o de la combinación de *B. bifidum* NCDO 1453 y *L. acidophilus* NCDO 1748.

Debido a la falta de eficacia, puede que los profesionales de la salud no recomienden:

- *B. breve* BBG-001 ni *S. boulardii*

Beneficios nutricionales

Estudios preclínicos sugieren algunos beneficios nutricionales de los probióticos. Los organismos probióticos, como *L. reuteri*, *Lactobacillus plantarum*, *Bifidobacterium adolescentis* y *Bifidobacterium pseudocatenulatum*, son productores activos de vitaminas del grupo B (B1, B2, B3, B6, B8, B9 y B12)⁹. 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 ácidos grasos de cadena corta, además de producir importantes enzimas digestivas (p. ej., lipasa, esterasa)^{9,57,58}.

Otros efectos

Entre otros posibles efectos de los probióticos (específicos de la cepa) se pueden incluir algunos efectos neurológicos y endocrinológicos³, si bien estos no se han descrito específicamente en lactantes y niños.

Seguridad de los probióticos

Los lactantes generalmente toleran bien los probióticos¹.

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^{2,59}. 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 probióticos². En este documento se recomienda no utilizar en alimentos bacterias probióticas que contengan genes transmisibles de resistencia a medicamentos². No se han encontrado propiedades patógenas ni virulentas en *Bifidobacteria*, *Lactobacilli* o *Lactococci*².

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^{1,4,60}. Por lo tanto, el interés en el uso de prebióticos y posbióticos en lactantes, sobre todo en los prematuros, está aumentando^{4,60}.

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 contaminación⁶¹.

Resumen

Efectos preclínicos

- Modulación de la función de barrera intestinal (p. ej., *E. coli* Nissle 1917, *L. rhamnosus* GG, *L. casei* DN-114001)²³
- Síntesis de vitaminas⁹ y otros elementos nutricionales⁹ (p. ej., *L. reuteri*, *L. plantarum*, *B. adolescentis* y *B. pseudocatenulatum*)

Efectos clínicos

- Normalización de la disbiosis⁹ (p. ej., *B. breve* M-16V)⁴⁴⁻⁴⁹
- Protección contra bacterias patógenas^{3,6} (p. ej., *B. lactis* Bb12, *L. rhamnosus* GG)
- Estimulación del sistema inmunitario^{1,6} (p. ej., *B. breve* M-16V)^{24,25}
- Reducción del riesgo de alergias^{9,19,20,42,62} (p. ej., *B. breve* M-16V)
- Tratamiento de la gastroenteritis aguda⁶³ (p. ej., *S. boulardii*, *L. rhamnosus* GG)
- Prevención de la diarrea nosocomial y la diarrea asociada a antibióticos^{14,26,29,63} (p. ej., *S. boulardii*, *L. rhamnosus* GG)
- Prevención de la ECN^{4,52,54,55,63-65} (p. ej., *L. rhamnosus* GG, *B. infantis* BB-02, *B. lactis* BB-12, *S. thermophilus* TH-4)
- Tratamiento de la infección por *H. pylori*¹³ (p. ej., *Lactobacilli*, *S. boulardii*)
- Tratamiento de trastornos con dolor abdominal funcional⁶⁶ (p. ej., *L. rhamnosus* GG, *L. reuteri* DSM 17938)
- Tratamiento del cólico⁶³ (p. ej., *L. reuteri* DSM 17938, *B. lactis* BB-12)

NEC: enterocolitis necrotizante

Tabla 2. Resumen de los beneficios potenciales de los probióticos

Probióticos

Referencias bibliográficas

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. Zheng J, Wittouck S, Salvetti E, Franz CMAP, Harris HMB, Mattarelli P, et al. A taxonomic note on the genus *Lactobacillus*: Description of 23 novel genera, emended description of the genus *Lactobacillus* Beijerinck 1901, and union of *Lactobacillaceae* and *Leuconostocaceae*. *Int J Syst Evol Microbiol*. 2020;70(4):2782-2858.
6. 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.
7. Saturio S, Nogacka AM, Alvarado-Jasso GM, Salazar N, de Los Reyes-Gavilan CG, Gueimonde M, et al. Role of Bifidobacteria on Infant Health. *Microorganisms*. 2021; 9(12):2415.

8. Murphy K, Ross RP, Ryan CA, Dempsey EM, Stanton C. Probiotics, Prebiotics, and Synbiotics for the Prevention of Necrotizing Enterocolitis. *Front Nutr.* 2021;8:667188.
9. Markowiak P, Slizewska K. Effects of probiotics, prebiotics, and synbiotics on human health. *Nutrients.* 2017;9(9):1021.
10. Salminen S, van Loveren H. Probiotics and prebiotics: health claim substantiation. *Microb Ecol Health Dis.* 2012;23:40-42.
11. 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;10:42.
12. 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.
13. Losurdo G, Cubisino R, Barone M, Principi M, Leandro G, Lerardi E, et al. Probiotic monotherapy and *Helicobacter pylori* eradication: A systematic review with pooled-data analysis. *World J Gastroenterol.* 2018;24(1):139-149.
14. de Vrese M, Schrezenmeir J. Probiotics, prebiotics, and synbiotics. *Adv Biochem Eng Biotechnol.* 2008;111:1-66.
15. 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(6):27-31.
16. Liu Y, Ma D, Wang X, Fang Y. Probiotics in the treatment of infantile colic: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutr Hosp.* 2022;39(5):1135-1143.

17. Szajewska H, Berni Canani R, Domellof M, Guarino A, Hojsak I, Indrio F, et al; ESPGHAN Special Interest Group on Gut Microbiota and Modifications. Probiotics for the Management of Pediatric Gastrointestinal Disorders: Position Paper of the ESPGHAN Special Interest Group on Gut Microbiota and Modifications. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2023;76(2):232-247.
18. Wong CB, Iwabuchi N, Xiao J-z. Exploring the Science behind *Bifidobacterium breve* M-16V in Infant Health. *Nutrients.* 2019; 11(8):1724.
19. 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.
20. Maldonado Galdeano C, Cazorla SI, Lemme Dumit JM, Velez E, Perdigon G. Beneficial Effects of Probiotic Consumption on the Immune System. *Ann Nutr Metab.* 2019;74(2):115-124.
21. 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.
22. 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.
23. La Fata G, Weber P, Mohajeri MH. Probiotics and the gut immune system: indirect regulation. *Probiotics Antimicrob Proteins.* 2018;10:11-21.
24. 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.

25. 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.

26. Guandalini S. Probiotics for prevention and treatment of diarrhea. *J Clin Gastroenterol*. 2011;45 Suppl:S149-53.

27. Szajewska H, Mrukowicz JZ. Use of probiotics in children with acute diarrhea. *Paediatr Drugs*. 2005;7:111-22.

28. 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.

29. 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.

30. Szajewska H, Hojsak I. Health benefits of *Lactobacillus rhamnosus* GG and *Bifidobacterium animalis* subspecies *lactis* BB-12 in children. *Postgrad Med*. 2020;132(5):441-451.

31. Li YT, Xu H, Ye JZ, Wu WR, Shi D, Fang DQ, et al. Efficacy of *Lactobacillus rhamnosus* GG in treatment of acute pediatric diarrhea: A systematic review with meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2019;25(33):4999-5016.

32. 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.
33. 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.
34. Baskerville M, Konkwo C. Introduction. *Yale J Biol Med.* 2020;93(5):641-3.
35. 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.
36. 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;5:387-396.
37. Tan-Lim CSC, Esteban-Ipac NAR, Mantaring JBV 3rd, Chan Shih Yen E, Recto MST, Sison OT, et al. Comparative effectiveness of probiotic strains for the treatment of pediatric atopic dermatitis: A systematic review and network metaanalysis. *Pediatr Allergy Immunol.* 2021;32(1):124-136.
38. 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.
39. Rigo-Adrover MD, Franch A, Castell M, Perez-Cano FJ. Preclinical Immunomodulation by the Probiotic

Bifidobacterium breve M-16V in Early Life. *PLoS One*. 2016;11(11):e0166082.

40. Cukrowska B, Bierła JB, Zakrzewska M, Klukowski M, Maciorkowska E. The Relationship between the Infant Gut Microbiota and Allergy. The Role of *Bifidobacterium breve* and Prebiotic Oligosaccharides in the Activation of Anti-Allergic Mechanisms in Early Life. *Nutrients*. 2020; 12(4):946.

41. Li N, Yu Y, Chen X, Gao S, Zhang Q, Xu C. *Bifidobacterium breve* M-16V alters the gut microbiota to alleviate OVA-induced food allergy through IL-33/ST2 signal pathway. *J Cell Physiol*. 2020;235(12):9464-73.

42. Sorensen K, Cawood AL, Gibson GR, Cooke LH, Stratton RJ. Amino Acid Formula Containing Synbiotics in Infants with Cow's Milk Protein Allergy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 2021;13(3):935.

43. Sorensen K, Cawood AL, Cooke LH, Acosta-Mena D, Stratton RJ. The Use of an Amino Acid Formula Containing Synbiotics in Infants with Cow's Milk Protein Allergy-Effect on Clinical Outcomes. *Nutrients*. 2021;13(7):2205.

44. Wopereis H, van Ampting MTJ, Cetinyurek-Yavuz A, Slump R, Candy DCA, Butt AM, et al; ASSIGN study group. A specific synbiotic-containing amino acid-based formula restores gut microbiota in non-IgE mediated cow's milk allergic infants: a randomized controlled trial. *Clin Transl Allergy*. 2019;9:27.

45. Candy DCA, Van Ampting MTJ, Oude Nijhuis MM, Wopereis H, Butt AM, Peroni DG, et al. A synbiotic-containing amino-acid-based formula improves gut

microbiota in non IgE-mediated allergic infants. *Pediatr Res.* 2018;83(3):677-686.

46. Burks AW, Harthoorn LF, Van Ampting MT, Oude Nijhuis MM, Langford JE, Wopereis H, et al. Synbiotics-supplemented amino acid-based formula supports adequate growth in cow's milk allergic infants. *Pediatr Allergy Immunol.* 2015;26(4):316-22.

47. Candy DCA, Van Ampting MTJ, Oude Nijhuis MM, Wopereis H, Butt AM, Peroni DG, et al. A synbiotic-containing amino-acid-based formula improves gut microbiota in non-IgE-mediated allergic infants. *Pediatr Res.* 2018;83(3):677-686.

48. Fox AT, Wopereis H, Van Ampting MTJ, Oude Nijhuis MM, Butt AM, Peroni DG, et al; ASSIGN study group. A specific synbiotic-containing amino acid-based formula in dietary management of cow's milk allergy: a randomized controlled trial. *Clin Transl Allergy.* 2019;9:5.

49. van der Aa LB, Heymans HS, van Aalderen WM, Sillevis Smitt JH, Knol J, Ben Amor K, et al; Synbad Study Group. Effect of a new synbiotic mixture on atopic dermatitis in infants: a randomized-controlled trial. *Clin Exp Allergy.* 2010;40(5):795-804.

50. Colquitt AS, Miles EA, Calder PC. Do Probiotics in Pregnancy Reduce Allergies and Asthma in Infancy and Childhood? A Systematic Review. *Nutrients.* 2022 Apr 28;14(9):1852.

51. Halcken, S, Muraro, A, de Silva, D, et al; European Academy of Allergy and Clinical Immunology Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. EAACI guideline:

Preventing the development of food allergy in infants and young children (2020 update). *Pediatr Allergy Immunol.* 2021;32:843-858.

52. 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.

53. 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.

54. 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.

55. AlFaleh K, Anabrees J. Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Evid Based Child Health.* 2014;9:584-671.

56. 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 metaanalysis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018;67:103-122.

57. 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.

58. 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.

59. 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.
60. Deshpande G, Athalye-Jape G, Patole S. Para-probiotics for preterm neonates-The Next Frontier. *Nutrients*. 2018; 10:871.
61. 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;65:117-124.
62. 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.
63. Szajewska H, Berni Canani R, Domellof M, Guarino A, Hojsak I, Indrio F, et al; ESPGHAN Special Interest Group on Gut Microbiota and Modifications. Probiotics for the Management of Pediatric Gastrointestinal Disorders: Position Paper of the ESPGHAN Special Interest Group on Gut Microbiota and Modifications. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2023;76(2):232-247.
64. 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.
65. 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.

66. Ding FCL, Karkhaneh M, Zorzela L, Jou H, Vohra S. Probiotics for paediatric functional abdominal pain disorders: A rapid review. *Paediatr Child Health*. 2019;24(6):383-394.

Capítulo 6

Sinbióticos

El término «sinbiótico» procede del prefijo griego «syn», que significa «junto», y del sufijo «biotic», que significa «perteneciente a la vida».

Definición

La Asociación Científica Internacional de Probióticos y Prebióticos (ISAPP) actualizó la definición del término «sinbióticos» en 2019¹. https://isappscience.org/wp-content/uploads/2021/09/Synbiotics_Spanish_21_7_21.pdf

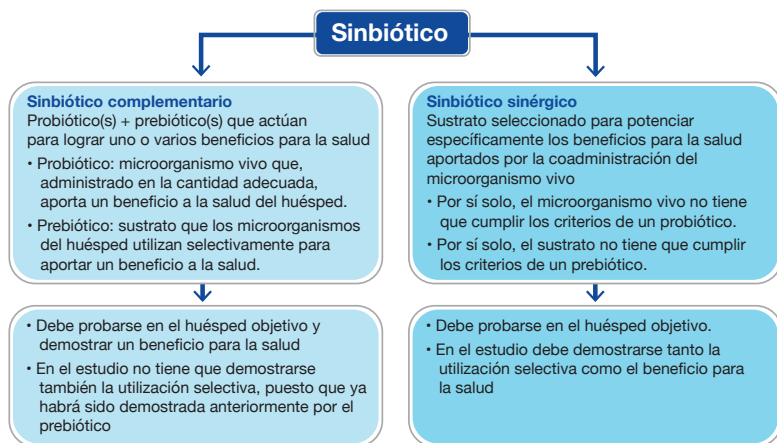
Los sinbióticos son la mezcla formada por microorganismos vivos y sustratos utilizados selectivamente por los microorganismos del huésped que confieren un beneficio para la salud del huésped

Declaración de consenso de la ISAPP¹

Sinbióticos complementarios y sinérgicos

Los sinbióticos se clasifican a su vez en complementarios y sinérgicos (**Figura 13**).

Con un «sinbiótico sinérgico», el sustrato (p. ej., un prebiótico de probada eficacia) está diseñado para que lo utilicen selectivamente los microorganismos coadministrados. Por otro lado, un «sinbiótico complementario» es un sinbiótico compuesto por un probiótico combinado con un prebiótico, y está diseñado para dirigirse a microorganismos autóctonos. Para que un sinbiótico pueda ser clasificado como complementario, el probiótico y el prebiótico deben cumplir una serie de criterios mínimos ¹.

Figura 13. Categorías de sinbióticos¹

Beneficios y usos de los sinbióticos

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

Según el informe de 2022 de la Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (ESPGHAN)² sobre los sinbióticos en el tratamiento de los trastornos gastrointestinales pediátricos, no se puede hacer ninguna recomendación a favor o en contra del uso de las fórmulas de sinbióticos evaluados en el tratamiento de la gastroenteritis aguda, la prevención de la enterocolitis necrotizante, el tratamiento de la infección por *Helicobacter pylori*, la enfermedad inflamatoria intestinal, los trastornos gastrointestinales funcionales y la alergia en lactantes y niños.

Efecto en la microbiota intestinal

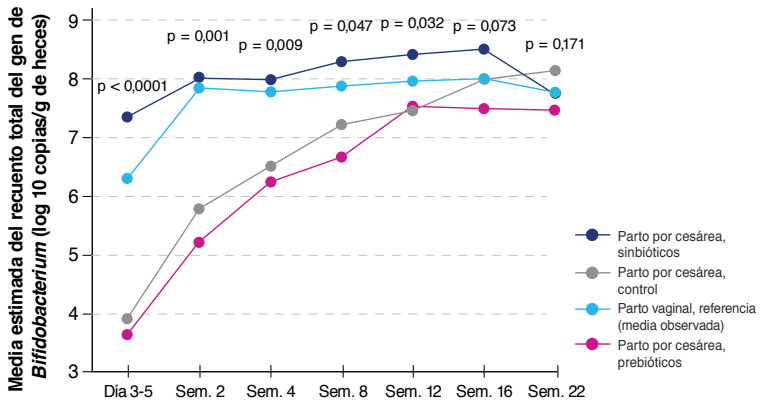
Los datos clínicos indican que las fórmulas para lactantes suplementados con sinbióticos (*Bifidobacteria/Lactobacilli* + oligosacáridos) aumentan considerablemente la cantidad de colonizadores, incluidas las bifidobacterias como la especie más dominante, en los primeros años de vida en comparación con las fórmulas sin suplemento, lo que respalda el desarrollo de un sólido mutualismo entre huésped y microbiota³.

En otro estudio clínico con 290 lactantes sanos se investigó el efecto bifidógeno de una fórmula para lactantes enriquecida con sinbióticos (scGOS/lcFOS 9:1 + *B. breve* M-16V). En este estudio, la intervención de 6 semanas de duración aumentó significativamente los niveles de bifidobacterias, acercándolos a los de los lactantes alimentados con leche materna⁴.

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 sinbiótica (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 sinbiótica (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 cesárea⁵ (**Figura 14**). En otro ensayo en el que se utilizó esta mezcla de sinbióticos se confirmaron

estos resultados, mostrando también la recuperación de los niveles de *Bacteroides*, una especie de bacteria muy escasa en los bebés nacidos por cesárea y asociada a beneficios inmunitarios^{6,7}.

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 APLV confirmada, 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 sinbióticos para recuperar una microbiota intestinal alterada puede ayudar a mantener la función inmunitaria.



Adaptado de: Chua *et al.* JPN 2017;65:102-106⁵

Figura 14. La intervención temprana con sinbióticos aumenta el recuento de *Bifidobacterium* en los bebés nacidos por cesárea, imitando al de los bebés nacidos por parto vaginal⁵

Función inmunitaria y tratamiento de alergias

Debido a los conocidos efectos inmunomoduladores de los prebióticos y los probióticos, las combinaciones sinbióticas como scGOS/lcFOS más *B. breve* M-16V son una propuesta terapéutica atractiva para mejorar aún más la función inmunitaria⁸. Se ha sugerido que el concepto sinbiótico puede intervenir en la supresión de las respuestas inmunitarias mediadas por la IgE⁹.

En modelos murinos, las combinaciones sinbióticas han demostrado una mejor respuesta inmunorreguladora y una reducción de las respuestas del efector Th2¹⁰⁻¹², lo que puede tener importantes repercusiones para la maduración óptima del sistema inmunitario en humanos/lactantes.

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 nacidos por cesárea, expuestos a antibióticos o con una alergia confirmada. Se ha observado que los sinbióticos 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 materna⁵. En un estudio también se observó una reducción de los síntomas cutáneos (alérgicos) en los bebés nacidos por cesárea que consumían sinbióticos⁵. Sin embargo, las evidencias no eran congruentes, lo que refuerza el hecho de que combinaciones específicas de prebióticos y probióticos tienen capacidades individuales específicas¹³.

En otro ejemplo de lactantes con dermatitis atópica, 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 materna¹⁴, 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 vida¹⁵. Además, este estudio también ha demostrado una incidencia significativamente menor de dermatitis del pañal en los lactantes que recibieron sinbióticos, en comparación con aquellos que recibieron la fórmula estándar¹⁴.

El uso de sinbióticos para el tratamiento de enfermedades alérgicas también ha recibido atención. En un metaanálisis de 369 lactantes y niños se observaron evidencias que respaldaban el uso de sinbióticos, 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 meses¹³.

Resumen

Efectos clínicos

Mejora de las características de las deposiciones¹⁶ (p. ej., *B. longum* BL999 y *L. rhamnosus* LPR + GOS/scFOS)

Efectos preclínicos

Aumento de los efectos bifidógenos^{3,5} (p. ej., *B. breve* M-16V + scGOS/lcFOS)

Efectos inmunomoduladores^{5,8,15} (p. ej., *B. breve* M-16V + scGOS/lcFOS)

Aumento de la producción de AGCC^{*12} (p. ej., *B. breve* M-16V + scGOS/lcFOS)

Mejora de la viabilidad de los probióticos^{8,17}

*AGCC: ácidos grasos de cadena corta

Tabla 3. Resumen de los posibles efectos de los sinbióticos

Referencias bibliográficas

1. Swanson, K.S., Gibson, G.R., Hutkins, R, Reimer RA, Reid G, Verbeke K, et al. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of synbiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2020;17:687–701.
2. Hojsak I, Kolaček S, Mihatsch W, Mosca A, Shamir R, Szajewska H, et al. On behalf of the Working Group on Probiotics and Prebiotics of the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. Synbiotics in the Management of Pediatric Gastrointestinal Disorders: Position Paper of the ESPGHAN Special Interest Group on Gut Microbiota and Modifications. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2023;76(1):102-108.
3. 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.
4. Phavichitr N, Wang S, Chomto S, Tantibheadhyangkul R, Kakourou A, Intarakhao S, et al. Impact of synbiotics on gut microbiota during early life: a randomized, double-blind study. *Sci Rep.* 2021;11:3534.
5. 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: 102-106.

6. Ta LDH, Chan JCY, Yap GC, Purbojati RW, Drautz-Moses DI, Koh YM, et al. A compromised developmental trajectory of the infant gut microbiome and metabolome in atopic eczema. *Gut microbes*. 2020;12(1):1-22.
7. Wang Y, Wopereis H, et al. Efficacy of a partially hydrolysed formula with synbiotics on gut microbiota development in healthy chinese infants. PPPP conference, Valencia 15-17 Sept 2022.
8. Pandey KR, Naik SR, Vakil BV. Probiotics, prebiotics and synbiotics – a review. *J Food Sci Technol*. 2015;52:7577-87.
9. 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.
10. 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 β -lactoglobulin-derived peptides. *Front Immunol*. 2016;7:673.
11. 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.
12. 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;4:155-165.

13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. de Vrese M, Schrezenmeir J. Probiotics, prebiotics, and synbiotics. *Adv Biochem Eng Biotechnol.* 2008;111:1-66.

Capítulo 7

Posbióticos

A diferencia de los «probióticos» (que implican la ingesta de bacterias vivas y generan efectos beneficiosos en la salud del huésped), los «posbióticos» comprenden los microorganismos no viables, que también pueden incluir los metabolitos asociados y 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. Las fórmulas que contienen todos estos componentes se denominan posbióticos¹.

Como los posbióticos no requieren viabilidad bacteriana ni colonización del huésped^{1,2}, pueden presentar varias ventajas como componentes nutricionales. Los posbióticos 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^{2,3}.

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

Aunque todavía no existe una definición universalmente aceptada del término «posbiótico»⁴, en la literatura se han

propuesto algunas definiciones. 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, *muropéptidos derivados de peptidoglucanos, polisacáridos, proteínas de la superficie celular y ácidos orgánicos*»². Esta propuesta se ha precisado y se ha hecho más específica en el contexto de los alimentos destinados al consumo humano.

La Asociación Científica Internacional de Probióticos y Prebióticos (ISAPP) publicó la definición del término «posbiótico» en 2019⁵.

Los posbióticos son «un compuesto de microorganismos inanimados y/o sus componentes que confiere un beneficio para la salud del huésped»

Declaración de consenso de la ISAPP⁵

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 componentes bioactivos que aporten diversos beneficios para la salud.

Generalmente, los posbióticos aparecen en la matriz alimentaria fermentada, pero también pueden derivar del medio de

fermentación (**Figura 15**). Sin embargo, hay que señalar que los componentes purificados sintetizados por microorganismos, como los antibióticos, no se consideran posbióticos.

Fermentación de la leche infantil

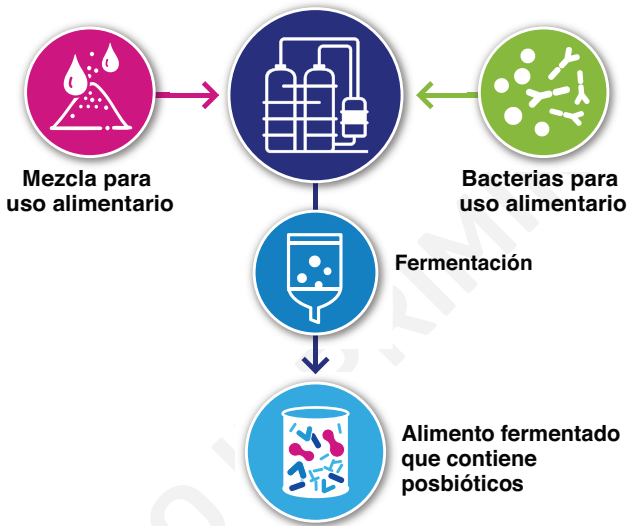


Figura 15. Fermentación de la leche infantil para producir posbióticos

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 moléculas complejas^{1,4,6} (**Figura 16**). Entre otros procesos que se utilizan en la producción de posbióticos se incluyen la inactivación térmica (p. ej., autoclave), la inactivación ultravioleta, la radiación gamma, el tratamiento químico (p. ej., con formalina, enzimas) y los ultrasonidos⁷. 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 necesarias para que la fermentación produzca componentes 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 no todos los posbióticos son iguales⁸.

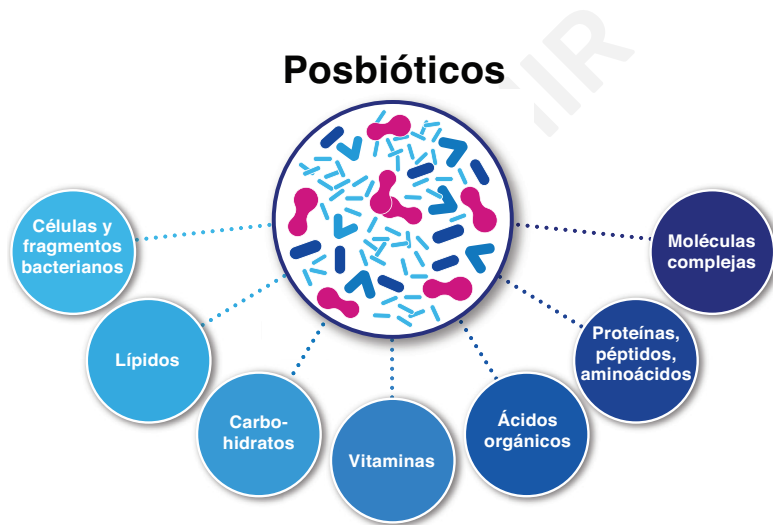


Figura 16. Ejemplos de posbióticos^{2,5,9-11}

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 sistémico⁴. Estas propiedades 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^{1,5} (**Figura 17**).

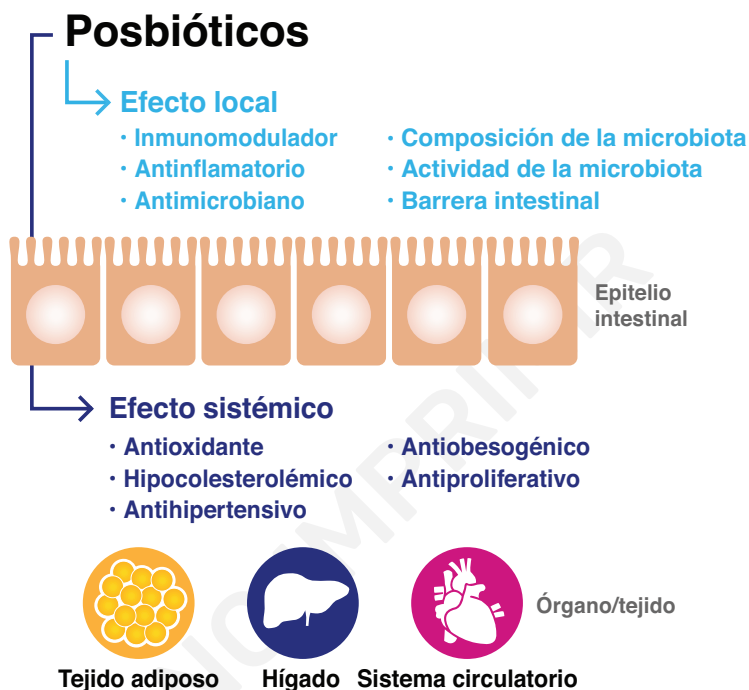


Figura 17. Efectos locales y sistémicos de los posbióticos. Adaptado de: Aguilar-Toalá *et al.* *Trends Food Sci Technol.* 2018²

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 los 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 o en su matriz de fermentación.

En la mayoría de los informes publicados se han estudiado componentes bioactivos producidos por especies de *Bifidobacterium* y *Lactobacillus*⁵. 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 intestinal¹¹, modulan las vías de señalización inflamatoria^{10,12} y confieren efectos antimicrobianos e inmunomoduladores en el intestino (**Figura 17** y **Tabla 4**). 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^{1,5}.

Efectos locales en el epitelio intestinal (preclínicos)

Inmunomoduladores¹³
 Antiinflamatorios¹⁴
 Antimicrobianos¹⁵
 Refuerzo de la función de barrera intestinal¹⁶

Efectos sistémicos en órganos/tejidos (preclínicos)

Antioxidante
 Hipocolesterolémico
 Antihipertensivo
 Antiobesogénico
 Antiproliferativo
 Ansiolítico
 Antidepresivo

Tabla 4. Resumen de los principales efectos potenciales de los posbióticos

Ejemplos de ensayos pediátricos con posbióticos

para la evaluación de resultados clínicos

Datos limitados, pero todos ECA

- Fórmulas fermentadas para lactantes
- Tratamiento de la gastroenteritis aguda
- Prevención de enfermedades infecciosas comunes
- Eczema atópico y APLV
- Rinitis alérgica
- Intolerancia a la lactosa

| PAÍS /REGIÓN | CARACTERÍSTICAS DE LOS PARTICIPANTES (N) | INTERVENCIÓN Y GRUPO DE CONTROL | DURACIÓN DE LA INTERVENCIÓN | CONCLUSIÓN PRINCIPAL | REF. |
|---|--|--|---|---|--|
| Fórmula fermentada (lactantes sanos) | | | | | |
| Italia | De 0 a 4 meses de edad (n = 90) | Fórmula fermentada con BB C50 y ST 065 frente a lactancia materna o fórmula estándar para lactantes | 0-4 meses | En una revisión sistemática de 2015 se observó que la fórmula fermentada, en comparación con el uso de la fórmula estándar para lactantes, no ofrece claros beneficios adicionales, aunque no se puede excluir algún beneficio en los síntomas gastrointestinales; no se documentaron efectos negativos para la salud ⁶⁹ | 172 |
| Francia | De 0 a 12 meses de edad (n = 129) | Fórmula fermentada con BB C50 y ST 065 frente a fórmula estándar para lactantes | 0-12 meses | | 184 |
| Francia | De 0 a 4 meses de edad (n = 30) | Fórmula fermentada con BB C50 y ST 065 frente a fórmula estándar para lactantes | 0-4 meses | | 173 |
| Francia | De 4 a 6 meses de edad (n = 968) | Fórmula fermentada con BB C50 y ST 065 frente a fórmula estándar para lactantes | 5 meses | | 166 |
| Francia | De 0 a 3 meses de edad (n = 109) | Fórmula fermentada con BB C50 y ST 065 frente a fórmula estándar para lactantes | 15 días | | 185 |
| Fórmula fermentada en lactantes prematuros | | | | | |
| Italia | Prematuros de 30 a 35 semanas de edad gestacional. Edad de 0 a 3 días (n = 58) | Fórmula para lactantes prematuros, fórmula fermentada termoinactivada con BB C50 y ST 065 frente a fórmula para lactantes prematuros | Durante la estancia en el hospital; 2-5 semanas | Menor incidencia de distensión abdominal en lactantes alimentados con fórmula fermentada para lactantes prematuros | 161 |
| Tratamiento de la gastroenteritis aguda | | | | | |
| Francia | De 1 a 48 meses de edad (n = 71), diarrea aguda | <i>L. acidophilus</i> LB termoinactivada frente a placebo | 4 días | En un metaanálisis realizado en 2014 se observó que <i>L. acidophilus</i> LB reducía la duración de la diarrea en niños hospitalizados, pero no en pacientes ambulatorios, en comparación con un placebo; la probabilidad de curación en el día 3 fue similar en ambos grupos, si bien la administración de <i>L. acidophilus</i> LB aumentó la probabilidad de curación el día 4 (ref.162) | 186 |
| Ecuador | 10 meses de edad (n = 80), diarrea aguda | <i>L. acidophilus</i> LB termoinactivada frente a placebo | 4 días | | 187 |
| Perú | De 3 meses a 4 años de edad (n = 80, diarrea aguda [menos de 3 días]) | <i>L. acidophilus</i> LB termoinactivada frente a placebo | 4,5 días | | 188 |
| Tailandia | De 3 a 24 meses de edad (n = 73), diarrea aguda sin deshidratación grave | <i>L. acidophilus</i> LB liofilizada y termoinactivada frente a placebo | 2 días | | 189 |
| Finlandia | <4 años de edad (n = 41), diarrea aguda por rotavirus | <i>L. casei</i> termoinactivada frente a <i>L. casei</i> viable 1010 UFC | 5 días | | Igual recuperación clínica de la diarrea por rotavirus |

(Continúa)

Posbióticos

(Continuación)

| PAÍS /REGIÓN | CARACTERÍSTICAS DE LOS PARTICIPANTES (M) | INTERVENCIÓN Y GRUPO DE CONTROL | DURACIÓN DE LA INTERVENCIÓN | CONCLUSIÓN PRINCIPAL | REF. |
|---|--|--|-----------------------------|---|------|
| Prevención de enfermedades infecciosas comunes | | | | | |
| Italia | De 12 a 48 meses de edad (n = 377), niños sanos que asisten a guarderías o centros de preescolar al menos 5 días a la semana | Leche de vaca + posbióticos o arroz con leche fermentada con <i>L. paracasei</i> CBA L74 terminoactivada frente a placebo | 3 meses | Durante el período del estudio se observó una reducción del riesgo de algunas enfermedades infecciosas comunes, como la gastroenteritis y las infecciones de las vías respiratorias (faringitis, laringitis, traqueítis). | 165 |
| Italia | | <i>L. paracasei</i> CBA L74 liofilizada y terminoactivada frente a placebo | 3 meses | Reducción de algunas enfermedades infecciosas comunes, como la otitis media y la faringitis | 168 |
| Pakistán | | Sobres de micronutrientes con <i>L. acidophilus</i> terminoactivada frente a sobres de micronutrientes o sobres de placebo | 2 meses | No hubo diferencias estadísticamente significativas en la prevalencia de la diarrea entre los grupos de micronutrientes con <i>L. acidophilus</i> y de placebo | 167 |
| Eczema atópico y alergia a la leche de vaca | | | | | |
| Finlandia | Edad media 5,5 meses (n = 35), lactantes con eczema atópico y alergia a la leche de vaca | FSEH + <i>L. rhamnosus</i> GG viva o terminoactivada frente a placebo | Media de 7,5 semanas | La suplementación de la FSEH con <i>L. rhamnosus</i> GG viable pero no terminoactivada es un posible enfoque del tratamiento del eczema atópico y la alergia a la leche de vaca. | 169 |
| Rinitis alérgica | | | | | |
| Taiwán | Edad >5 años (n = 90), rinitis alérgica perenne durante más de 1 año | <i>L. paracasei</i> 33 viva o terminoactivada o placebo | 30 días | La calidad de vida general mejoró en los dos grupos de intervención. <i>L. paracasei</i> 33 terminoactivada no fue inferior a <i>L. paracasei</i> 33 viva y tampoco hubo efectos adversos evidentes | 190 |
| Intolerancia a la lactosa | | | | | |
| Indonesia | 10–12 años de edad (n = 86), intolerancia a la lactosa | <i>Lactobacillus helveticus</i> R-52 y <i>L. rhamnosus</i> R-11 vivas o inactivadas | 2 semanas | Disminución en la prueba de hidrógeno en el aliento en ambos grupos | 191 |

BB C50, *Bifidobacterium breve* **C50**; FSEH: fórmula de suero extensivamente hidrolizada. *L. acidophilus*, *Lactobacillus acidophilus*; *L. casei*, *Lactobacillus casei*; *L. paracasei*, *Lactobacillus paracasei*; *L. rhamnosus* GG, *Lactocaseibacillus rhamnosus*; **ST 065**, *Streptococcus thermophilus* 065 ^aBasado en el material presentado en las revisiones sistemáticas indicadas. Salminen et al. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2021;18(9):671

Se ha observado que los metabolitos bioactivos 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 componentes específicos con actividad antimicrobiana¹⁵. 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 (EII)¹⁷. Los metabolitos de *Lactobacillus casei* DG redujeron la respuesta inflamatoria en un modelo de cultivo de órgano *ex vivo* de pacientes con SII posinfeccioso¹⁸.

Se ha demostrado que algunos posbióticos ayudan a estimular el crecimiento y la actividad de determinados componentes de la microbiota intestinal¹⁹⁻²¹. Algunos de ellos inhiben directamente patógenos como *Listeria*, *Salmonella*, *Escherichia coli* y cepas de *Enterococcus*^{2,5,22}. 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 bifidobacterias²³.

Los posbióticos en las fórmulas infantiles

El concepto de «posbiótico» no se utiliza de forma 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, como las cepas de *Bifidobacterium*, *Streptococcus*

o *Lactobacillus*^{2,22,24}. 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 viable²⁵.

Las fórmulas fermentadas pueden mejorar algunos síntomas digestivos, incluidos los del tracto gastrointestinal inferior^{25,26}. Por ejemplo, en una revisión sistemática de la bibliografía médica disponible, realizada en 2015, se llegó a la conclusión de que «los lactantes que pueden beneficiarse con *las fórmulas fermentadas son aquellos que presentan molestias digestivas (cólicos, meteorismo) y diarrea*»²⁵. En una revisión sistemática más reciente de la literatura disponible, realizada en 2022, se llegó a la conclusión de que «*las fórmulas para lactantes con posbióticos son seguras y bien toleradas por los lactantes que no pueden ser amamantados*»²⁷. Además, parece razonable aprovechar la actividad inmunomoduladora de los posbióticos para obtener otros beneficios, como la mejora de los síntomas de la dermatitis atópica². También recientemente se ha sugerido que los posbióticos podrían ser una estrategia preventiva frente a la ECN en los lactantes prematuros²².

Beneficios potenciales de determinados posbióticos en las fórmulas infantiles

En una revisión sistemática reciente se llegó a la conclusión de que la alimentación infantil con posbióticos es segura y bien tolerada²⁷. En otra revisión se observó que los posbióticos tienen efectos inmunomoduladores directos, ya que influyen en la expresión y liberación de citocinas¹³.

Aunque no pueden extraerse conclusiones firmes sobre la eficacia clínica de una fórmula sobre otra, los nuevos datos sugieren beneficios clínicos prometedores (p. ej., en los cólicos del lactante).

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 g²⁸.

Datos preclínicos

En la investigación preclínica se ha publicado que los posbióticos de *L. paracasei* CBA L74 tienen efectos antiinflamatorios en las células dendríticas como 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 de *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 murino²⁹.

Datos clínicos

En un estudio clínico realizado con 377 niños sanos de 12 a 18 meses de edad que asistían a la guardería, la suplementación de la dieta con la fórmula fermentada con *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 comunes²⁸.

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

B. breve C50 y *S. thermophilus* 065 se utilizan en fórmulas comerciales para lactantes y de continuación en los que se fermenta una matriz láctea.

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 inmunitarias³⁰. 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 Th1³¹.

Datos clínicos

Se evaluaron los efectos de una fórmula infantil con posbióticos derivados de *S. thermophilus* 065 y *B. breve* C50 en un grupo de recién nacidos. Once lactantes recibieron la

fórmula en investigación, mientras que nueve controles recibieron una fórmula 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 ($p < 0,02$)²¹.

En un tercer 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 materna³². En este mismo estudio se 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 humana³².

En otro ensayo clínico controlado y aleatorizado se 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 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 con posbióticos,

con menos casos de deshidratación, consultas médicas, prescripción de soluciones de rehidratación oral y cambio a otras fórmulas³³.

Por último, en un ensayo clínico aleatorizado también se demostró que una fórmula infantil con posbióticos de *B. breve* C50 y *S. thermophilus* 065 disminuía la incidencia de eventos adversos potencialmente alérgicos, lo que sugiere una mejor tolerancia oral a la leche de vaca en lactantes con alto riesgo de atopia³⁴.

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™. 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. En este estudio se demostró que la combinación de posbióticos y prebióticos era segura y bien tolerada, y que favorecía un crecimiento normal³⁵. Además, en el estudio también se demostró que en el grupo alimentado con la fórmula con prebióticos y posbióticos se registró una menor incidencia de llanto y cólicos del lactante³⁶. Los cólicos del

lactante se correlacionan con una inflamación sistémica de bajo grado³⁷, por lo que estos hallazgos podrían indicar un efecto del nuevo concepto nutricional sobre la regulación inmunitaria inflamatoria.

En un segundo estudio controlado, aleatorizado y doble ciego se investigó una fórmula infantil que contenía posbióticos de *B. breve* C50 y *S. thermophilus* 065 y prebióticos scGOS/ lFOS 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 tolerada³⁸. 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 los lactantes alimentados con leche materna. En la microbiota intestinal de los lactantes alimentados con 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*^{39,40}. Además, los lactantes alimentados con prebióticos y posbióticos presentaron heces significativamente más blandas que los del grupo de control⁴¹.

En un tercer estudio clínico aleatorizado, controlado y doble ciego se investigó el efecto de una fórmula infantil fermentada con posbióticos (p. ej., 3'-GL) de *B. breve* C50 y

S. thermophilus 065 y prebióticos (scGOS/lcFOS, con una proporción 9:1) en lactantes ($n = 280$). La fórmula de control no contenía prebióticos ni posbióticos. En comparación con el grupo de control, la concentración mediana de IgA secretora (sIgA) en la fórmula experimental fue significativamente mayor y más similar a las concentraciones observadas en el grupo de referencia alimentado con leche materna. La fórmula experimental generó una composición de la microbiota y una actividad metabólica más parecida a las de los lactantes alimentados con leche materna⁴².

En un cuarto estudio clínico aleatorizado, controlado y doble ciego se investigó el efecto de una fórmula infantil parcialmente fermentada con prebióticos (scGOS/lcFOS, con una proporción 9:1), posbióticos (p. ej., 3'-GL) de *B. breve* C50 y *S. thermophilus* O65, 2'-FL y grasa láctea en lactantes alimentados con fórmula ($n = 215$). La fórmula control no contenía posbióticos. Se observó una equivalencia en el aumento diario de peso, altura y perímetro cefálico hasta las 17 semanas de edad entre el grupo de posbióticos y el de control. La fórmula infantil parcialmente fermentada con posbióticos fue segura y bien tolerada en lactantes sanos a término⁴³.

Posbióticos con componentes adicionales

Datos clínicos

En un estudio clínico aleatorizado, controlado y doble ciego se investigó el efecto de una fórmula parcialmente fermentada con posbióticos, prebióticos (scGOS/lcFOS, con una

proporción 9:1) y goma garrofín ($n = 182$). La fórmula de control solo contenía posbióticos y goma garrofín. La fórmula experimental fue bien tolerada, segura y favoreció un crecimiento adecuado. Además, se observó un mayor grado de mejora de la carga de síntomas GI en los lactantes con síntomas más graves⁴⁴.

Uno de los problemas de las fórmulas infantiles que contienen posbióticos (ya sea como parte del grupo activo o del grupo de control) es la falta de estandarización y los distintos niveles de posbióticos presentes. En un estudio abierto, prospectivo y observacional se investigó el efecto de una fórmula espesada con goma garrofín que contenía posbióticos de *B. breve* C50 y *S. thermophilus* O65 en lactantes ($n = 2604$). La fórmula redujo la regurgitación de los lactantes, fue bien tolerada y mejoró la calidad de vida de los padres. La composición y la frecuencia de las deposiciones de los lactantes se mantuvo dentro del rango normal⁴⁵.

Datos del microbioma intestinal

En un estudio clínico aleatorizado, controlado y doble ciego, que incluía la toma de muestras de heces, se investigó el efecto de una fórmula infantil con prebióticos (scGOS/lcFOS, con una proporción 9:1) y posbióticos (p. ej., 3'-GL) de *B. breve* C50 y *S. thermophilus* O65 en comparación con una fórmula infantil estándar ($n = 200$). Los resultados demostraron que la fórmula experimental puede desencadenar respuestas en la composición de la microbiota intestinal que acercan el perfil de metabolitos fecales resultante de

los lactantes alimentados con fórmula a los observados en los lactantes alimentados con leche materna⁴⁶.

Seguridad de los posbióticos en las fórmulas infantiles

No se han documentado efectos negativos sobre la salud de las fórmulas infantiles con determinados posbióticos²⁵; 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*²⁵ 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 fermentado. Los lactantes que recibieron la fórmula con posbióticos mostraron aumentos de peso y altura similares a los que recibieron la fórmula estándar²⁵.

Se ha sugerido que los posbióticos podrían ser una estrategia preventiva contra la ECN 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 el tratamiento de la ECN²².

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

Evidencias preclínicas

- Propiedades antiinflamatorias²⁹ (p. ej., derivados de *L. paracasei* CBA L74)
- Protección contra la colitis y las infecciones intestinales causadas por patógenos²⁹ (p. ej., *S. typhimurium*) (p. ej., derivados de *L. paracasei* CBA L74)
- Maduración y prolongación de la supervivencia de las células dendríticas²⁹ (p. ej., derivados de *L. paracasei* CBA L74)
- Alta producción de IL-10 a través de TLR-2³⁰ (p. ej., derivados de *B. breve* C50)
- Refuerzo de la capacidad de barrera intestinal³¹ (p. ej., derivados de *S. thermophilus* C65)
- Estimulación de la respuesta de Th1³¹ (p. ej., derivados de *S. thermophilus* C65)

Evidencias clínicas y no clínicas

- Prevención de enfermedades infecciosas comunes, como las infecciones del tracto respiratorio superior y la gastroenteritis aguda²⁸ (p. ej., derivados de *L. paracasei* CBA L74)
- Aumento de los biomarcadores fecales de inmunidad innata y adquirida²⁸ (p. ej., derivados de *L. paracasei* CBA L74)
- Aumento de la respuesta de anticuerpos intestinales específicos frente a poliovirus²¹ (p. ej., derivados de *S. thermophilus* 065 y *B. breve* C50)
- Disminución de los casos de diarrea grave³³ (p. ej., derivados de *S. thermophilus* 065 y *B. breve* C50)
- Índices tóxicos similares a los de los lactantes alimentados con leche materna³² (p. ej., derivados de *S. thermophilus* 065 y *B. breve* C50)
- Modulación de la microbiota intestinal con una mayor proporción de bifidobacterias y menos especies propias de adultos²¹ (p. ej., derivados de *S. thermophilus* 065 y *B. breve* C50)
- Aumento de la IgA secretora en las heces de lactantes prematuros⁴⁷ (p. ej., derivados de *S. thermophilus* 065 y *B. breve* C50)
- Menor incidencia de cólicos del lactante³⁶ (p. ej., derivados de *S. thermophilus* 065 y *B. breve* C50)
- Modulación de la microbiota fecal y su actividad de manera parecida a la de los lactantes alimentados con leche materna^{9,40,46} (p. ej., derivados de *S. thermophilus* 065 y *B. breve* C50)
- Favorece un crecimiento adecuado⁴³ (p. ej., derivados de *S. thermophilus* 065 y *B. breve* C50)

Tabla 5. Beneficios potenciales de algunos posbióticos en las fórmulas para lactantes

Referencias bibliográficas

1. Vinderola G, Sanders ME, Salminen S. The Concept of Postbiotics. *Foods* 2022;11:1077.
2. 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 Technology*. 2018;75:105-114
3. 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.
4. Salminen S, Stahl B, Vinderola G, Szajewska H. Infant Formula Supplemented with Biotics: Current Knowledge and Future Perspectives. *Nutrients*. 2020 Jun 30;12(7):1952.
5. Salminen S, Collado MC, Endo A, Hill C, Lebeer S, Quigley EMM, et al. The International Scientific Association of Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of postbiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021;18(9):649-667.
6. Szajewska H, Salminen S. Evidence on postbiotics in infants and children. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care* 2022, 25:000-000.
7. de Almada CN, Almada CN, Martinez RCR, Sant'Ana AS. Paraprobiotics: Evidences on their ability to modify biological responses, inactivation methods and perspectives on their application in foods. *Trends Food Sci Technology*. 2016;58:96-114
8. Thorakkattu P, Khanashyam AC, Shah K, Babu KS, Mundanat AS, Deliephan A, et al. Postbiotics: Current

Trends in Food and Pharmaceutical Industry. *Foods*. 2022;11(19):3094.

9. 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.

10. 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.

11. 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.

12. 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.

13. Wegh CAM, Geerlings SY, Knol J, Roeselers G, Belzer C. Postbiotics and Their Potential Applications in Early Life Nutrition and Beyond. *Int J Mol Sci*. 2019;20(19):4673.

14. 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 antiinflammatory activity on dendritic cells in vitro and protective effects against colitis and an enteric pathogen in vivo. *PLoS One*. 2014;9:e87615.

15. 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.

16. 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.

17. 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.

18. 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.

19. 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.

20. 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.

21. 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.

22. Mosca F, Gianni ML, Rescigno M. Can Postbiotics Represent a New Strategy for NEC? *Adv Exp Med Biol.* 2019;1125:37-45
23. 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.
24. Cicenia 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.
25. Szajewska H, Skorka A, Piescik-Lech M. Fermented infant formulas without live bacteria: a systematic review. *Eur J Pediatr.* 2015;174:1413-1420.
26. 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.
27. Szajewska H, Kołodziej M, Skorka A, Pieścik-Lech M. Infant Formulas With Postbiotics: An Updated Systematic Review. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2022;74(6):823-829
28. 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;36:118-125.
29. 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 antiinflammatory activity on dendritic cells in vitro and

protective effects against colitis and an enteric pathogen in vivo. *PLoS One*. 2014;9:e87615.

30. 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.

31. 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.

32. 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.

33. Thibault H, Aubert-Jacquin C, Goulet O. Effects of longterm 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.

34. Morisset M, Aubert-Jacquin C, Soulaines 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.

35. 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.

36. 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 galactooligosaccharides and long-chain fructooligosaccharides reduces the incidence of infantile colic. *Acta Paediatr.* 2017;106:1150-1158.
37. Partty A, Kalliomaki M, Salminen S, Isolauri E. Infantile colic Is associated with low-grade systemic inflammation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017;64:691-695.
38. 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
39. 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. Disponible en línea: https://journals.lww.com/jpgn/Documents/ESPGHAN2018_Abstract%20Book_JPGN_FINAL_2018%2004%2006.pdf.
40. Tims S, Rodriguez-Herrera A, Polman J, Rubio RP, Munoz 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.
41. Herrera A, Ludwig T, Bouritius T, Rubio R, Munoz 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.

42. Beghin L, Tims S, Roelofs M, Rouge C, Oozeer R, Rakza T, et al. Fermented infant formula (with *Bifidobacterium breve* C50 and *Streptococcus thermophilus* O65) with prebiotic oligosaccharides is safe and modulates the gut microbiota towards a microbiota closer to that of breastfed infants. *Clin Nutr.* 2021;40(3):778-787.

43. Vandenplas Y, de Halleux V, Arciszewska M, Lach P, Pokhylko V, Klymenko V et al. A Partly Fermented Infant Formula with Postbiotics Including 3'-GL, Specific Oligosaccharides, 20 -FL, and Milk Fat Supports Adequate Growth, Is Safe and Well-Tolerated in Healthy Term Infants: A Double-Blind, Randomised, Controlled, Multi-Country Trial. *Nutrients.* 2020;12; 3560

44. Bellaiche M, Ludwig T, Arciszewska M, Bongers A, Gomes C, Świat A, et al. Safety and Tolerance of a Novel Anti-Regurgitation Formula: A Double-Blind, Randomized, Controlled Trial. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2021;73(5):579-585.

45. Tounian P, Meunier L, Speijers G, Oozeer R, Vandenplas Y. Effectiveness and Tolerance of a Locust Bean Gum-Thickened Formula: A Real-Life Study. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr.* 2020;23(6):511-520.

46. Rodriguez-Herrera A, Tims S, Polman J, Porcel Rubio R, Munoz Hoyos A, Agosti M, et al. Early-life fecal microbiome and metabolome dynamics in response to an intervention with infant formula containing specific prebiotics and postbiotics. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2022;322(6):G571-G582.

47. 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.

NO IMPRIMIR

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 Salud (NIH) de EE. UU., se creó en 2008 con la finalidad de caracterizar comunidades microbianas de cientos de individuos sanos¹. 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 lactantes².

Próximas investigaciones sobre 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 expandiéndose³. Es importante señalar que se espera que las futuras investigaciones sobre prebióticos permitan producir más componentes 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 tanto desde el punto de vista preventivo como del tratamiento (p. ej., erradicación de *H. pylori*, tratamiento del SII, diarrea crónica)^{4,5}. La definición de la ISAPP de 2021 pretendía ofrecer claridad

sobre un nuevo término que probablemente evolucionará a medida que avance la investigación. Se necesitan ensayos bien diseñados que evalúen los procesos de fermentación específicos y los posbióticos, así como su utilidad en las fórmulas para lactantes, incluidos los lactantes prematuros de alto riesgo⁴. A medida que se vaya disponiendo de nuevos procesos de fermentación y nuevas fórmulas, incluidas fórmula con prebióticos añadidos, es de prever que se realicen nuevos estudios para evaluar los beneficios de estas modificaciones⁶.

Otras áreas de investigación

Desde el punto de vista práctico, se están investigando diferentes métodos de administración de bióticos mediante alimentos y suplementos funcionales³. 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 microencapsulación⁷.

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^{2,8}. 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 intestinal⁹. 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. La nutrición personalizada y la medicina de precisión influyen en la futura aplicación de los probióticos y prebióticos, con un mejor conocimiento de la modulación de los patrones microbianos en la salud y la enfermedad.

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 ambientales¹⁰.

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 componentes 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 componentes 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.

Referencias bibliográficas

1. National Institutes of Health. The Human Microbiome Project. Disponible en: <https://hmpdacc.org/hmp/>. Consultado el 19 de enero de 2019.
2. Patel S, Goyal A. The current trends and future perspectives of prebiotics research: a review. *3 Biotech*. 2012;2:115-125.
3. Cunningham M, Azcarate-Peril MA, Barnard A, Benoit V, Grimaldi R, Guyonnet D, et al. Shaping the Future of Probiotics and Prebiotics. *Trends in Microbiology*. 2021;29(8):667-685
4. Deshpande G, Athalye-Jape G, Patole S. Para-probiotics for preterm neonates—the next frontier. *Nutrients*. 2018;10(7):871
5. Salminen S, Collado MC, Endo A, Hill C, Lebeer S, Quigley EMM, et al. The International Scientific Association of Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of postbiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021;18:649–667.
6. Szajewska H, Skorka A, Piescik-Lech M. Fermented infant formulas without live bacteria: a systematic review. *Eur J Pediatr*. 2015;174:1413-1420.
7. Vidhyalakshmi R, Bhakayaraj R, Subhasree RS. Encapsulation “the future of probiotics” – a review. *Adv Biol Res*. 2009;3:96-103.
8. 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.
9. Scattergood G. Probiotics and prebiotics in paediatric medicine: what are clinicians recommending? 6 June 2018.

Disponible en: <https://www.nutraingredients-asia.com/Article/2018/06/06/Probiotics-and-prebiotics-in-paediatric-medicine-What-are-clinicians-recommending>. Consultado el 19 de enero de 2019.

10. West CE, Dzidic M, Prescott SL, Jenmalm MC. Bugging allergy; role of pre-, pro- and synbiotics in allergy prevention. *Allergol Int.* 2017;66:529-538.

NO IMPRIMIR

LA FAMILIA DE LOS BIÓTICOS EN LOS PRIMEROS AÑOS DE VIDA es la segunda edición actualizada del 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.

Los Essential Knowledge Briefings de Wiley son guías científicas que ofrecen información clave sobre un área de especialización específica. La versión electrónica de estas guías se puede consultar de forma gratuita en www.essentialknowledgebriefings.com.

El contenido de esta guía se ofrece con el exclusivo propósito de fomentar la investigación, el conocimiento y el debate científico general, y no tiene el objetivo ni debe utilizarse como base para recomendar o promover un determinado método, diagnóstico o tratamiento para un paciente concreto. El editor, los redactores y los autores no hacen declaraciones ni ofrecen garantías sobre la precisión o la integridad de esta obra y excluyen expresamente cualquier garantía, incluida, entre otras, cualquier garantía implícita de idoneidad para un propósito particular. A la vista de las nuevas investigaciones, modificaciones de los equipos y cambios en las normativas gubernamentales, así como del constante flujo de información sobre el uso de medicamentos, equipos y dispositivos, se insta al lector a revisar y evaluar la información incluida en los prospectos e instrucciones de los medicamentos, equipos y dispositivos, con el fin de estar al tanto, entre otras cosas, de cualquier cambio en las instrucciones o indicaciones de uso, advertencias o precauciones adicionales. Los lectores deberán consultar a un especialista cuando sea necesario. El hecho de que en esta obra se mencione a una determinada organización o página web como referencia y/o posible fuente de información adicional no significa que los redactores, los autores o el editor respalden la información o las recomendaciones que dicha organización o página web puedan ofrecer. Además, los lectores deben tener en cuenta que las páginas web mencionadas podrían haber cambiado o desaparecido en el tiempo transcurrido entre la redacción de esta obra y su lectura. Ninguna declaración de carácter promocional de esta obra dará lugar a la creación ni ampliación de ningún tipo de garantía. Ni el editor ni los redactores o los autores tendrán responsabilidad legal alguna en caso de cualquier daño derivado de esta obra.

