



**FACULTAD DE FARMACIA  
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

**TRABAJO FIN DE GRADO  
PREBIÓTICOS Y SU USO EN LECHEES  
INFANTILES**

Autor: Laura Fuertes Nieto

Fecha: Junio 2019

Tutor: Inmaculada Mateos-Aparicio Cediel

## ÍNDICE

1. Resumen
2. Introducción y antecedentes
  - a. Historia y antecedentes de los prebióticos
  - b. Concepto de prebiótico
  - c. Clasificación prebióticos: establecidos, emergentes y en fase de estudio
  - d. Funciones prebióticos
3. Objetivos
4. Material y métodos
5. Resultados y discusión
  - a. Alimentación adecuada del lactante y el niño pequeño: leches de inicio de continuación
  - b. Oligosacáridos de la leche humana (HMO)
  - c. Oligosacáridos en leches infantiles: GOS, FOS e inulina
  - d. Lactancia materna vs fórmulas artificiales
6. Conclusiones
7. Bibliografía

## 1. RESUMEN

Hoy en día, la relación dieta y salud forma parte de nuestra actualidad y la mención a ciertos ingredientes funcionales en los alimentos, en los cuales se encuentran de forma natural o bien se han adicionado industrialmente, está marcando la época actual.

El uso de los prebióticos en la dieta ha sido una revelación de finales de siglo XX, por lo que podemos decir que es un término aún en evolución.

Se entiende por prebióticos, aquellos ingredientes capaces de provocar un cambio en la microbiota intestinal generando así efectos beneficiosos en la salud de la persona que los consume.

En el siguiente trabajo se va a abordar el uso de los prebióticos en la dieta humana y sus beneficios en la salud debido a su relación con distintas patologías, haciendo especial hincapié en su uso en leches infantiles.

La lactancia materna supone un aporte beneficioso en la salud del recién nacido, permitiendo su correcto desarrollo y crecimiento, así como en la salud de la propia madre ya que previene, en cierta medida, el desarrollo de algunas enfermedades. Sin embargo hay ocasiones en las que esto no es factible, bien por decisión de la madre, bien por algún problema de la misma o por problemas relacionados con el recién nacido. Es entonces cuando se recurre a leches de fórmula infantiles.

En las leches de fórmula, en las cuales cada vez es más común la incorporación de diferentes ingredientes funcionales, los prebióticos están jugando un papel muy importante ya que suponen un efecto en la microbiota intestinal de los lactantes que podría impactar de una manera similar a la que obtendrían mediante lactancia materna.

### ABSTRACT

Currently, diet and healthy are part of today and the mention of some functional ingredients in the food, where we can find it naturally or it has been industrially added, is marking this century.

Using prebiotics in the diet it's been a discovery of the last years in the twentieth century, so it is a term that is still evolving.

Prebiotics are selectively fermented food ingredients that allow specific changes in composition and/or activity of the microbiota that confer benefits upon host well-being and health.

In this project I will talk about the use of prebiotics in human diet and its benefits in health because of the relationship with different pathologies, remarking its use in infant milks.

Breastfeeding supposes a benefit in the infant, allowing a correct development and growth, and also in the mother's health because it prevents the development of some diseases. But sometimes it is not possible because of the impossibility of the mother to produce milk, because it is her decision, or because of some problems in the infant. So, it is when artificial formulas are used.

In the artificial milks, where it is increasingly common to use functional ingredients, prebiotics have an important role because it supposes an increase of the similarity with the breast milk.

Definitely, milks with prebiotic ingredients have allowed an effect on the gut microbiota of infants, similar to the effect obtained with breastfeeding.

## 2. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

### A. HISTORIA Y ANTECEDENTES DE LOS PREBIÓTICOS

La definición actual del término prebiótico es resultado de un estudio continuo de dicho concepto desde finales del siglo XX hasta la actualidad:

**Tabla 1.** Evolución del concepto de prebiótico<sup>1</sup>

<b>Año</b>	<b>Definición</b>	<b>Referencia</b>
1995	Ingrediente alimentario no digeribles que afecta beneficiosamente al huésped estimulando el crecimiento y/o actividad de un número limitado de bacterias en el colon y así mejorar la salud del huésped	Gibson y Roberfroid
2003	Sustancias no digeribles que aportan un efecto fisiológico beneficioso en el huésped, estimulando el crecimiento favorable o la actividad de un número limitado de bacterias endógenas	Reid et al. Inaugural ISAPP Meeting
2004	Ingrediente fermentado selectivamente que permite cambios específicos tanto en la composición como en la actividad de la microbiota intestinal, confiriendo al huésped una mejora de su salud y bienestar	Gibson et al.
2007	Ingrediente fermentado selectivamente que permite cambios específicos tanto en la composición como en la actividad de la microbiota intestinal, confiriendo al huésped una mejora de su salud y bienestar	Roberfroid Meeting IDF/FAO
2008	Componente de la dieta que confiere beneficios en la salud del huésped debido a sus efectos sobre la microbiota	FAO technical Meeting

2010	Ingrediente fermentado selectivamente que resulta en cambios específicos en la composición y actividad de la microbiota intestinal, confiriendo así beneficios en la salud del huésped	Gibson et al. ISAPP 6th Annual Meeting
2015	Componente no digerible que mientras es metabolizado por los microorganismos intestinales, modula la composición y/o la actividad de la microbiota intestinal confiriendo así un efecto beneficioso en el huésped	Bindels et al.

Los microorganismos han coexistido con los seres humanos desde los inicios de la historia del hombre, si bien es cierto, que en un principio se les ha relacionado más con la aparición de patologías, hoy en día también sabemos de las propiedades beneficiosas de algunos de ellos.

Muchos estudios han demostrado la presencia de múltiples microorganismos que viven en nuestra microbiota intestinal y que interactúan con el huésped regulando funciones relacionadas con la digestión, metabolismo, sistema inmune, influyendo de esta manera en el funcionamiento intestinal. Este correcto funcionamiento se consigue, en parte, gracias al consumo de prebióticos que al interactuar con la microbiota intestinal permiten un correcto equilibrio de la misma.

Pero no fue hasta la década de los años 80 cuando se produce el verdadero auge del consumo de productos que contenían prebióticos. Esto ocurre en Japón y se extiende a Europa en los años 90 cuando Gibson y Roberfroid definen prebióticos como “todo ingrediente selectivamente fermentado que resulta en cambios específicos en la composición y/o actividad de la microbiota intestinal, aportando así beneficios en la salud del huésped”<sup>2</sup>.

Finalmente este concepto ha ido evolucionando al ser estudiado por diferentes organismos internacionales como la Food and Agriculture Organization (FAO), la International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) y finalmente por la World Gastroenterology Organization (WGO) que lo definió como “sustancias de la dieta (fundamentalmente polisacáridos no amiláceos y oligosacáridos no digeribles por enzimas humanas) que nutren a grupos seleccionados de microorganismos que habitan en el intestino favoreciendo el crecimiento de bacterias beneficiosas sobre las nocivas”

## B. CARACTERÍSTICAS DE LOS PREBIÓTICOS

Prebiótico se define como un sustrato que es utilizado selectivamente por los microorganismos comensales del huésped, confiriendo beneficios en la salud. De esta manera se expande la definición de prebiótico, la cual incluye sustancias que no son necesariamente carbohidratos, acciones que no se limitan únicamente al tracto gastrointestinal, y su presencia no únicamente en alimentos<sup>3</sup>.

Generalmente son hidratos de carbono de cadena corta que son fermentados a lo largo del tracto gastrointestinal generando un efecto bifidogénico (bifidobacterias) o estimulando la acción de otro tipo de bacterias. De los prebióticos cabe destacar el papel de los fructooligosacáridos, la inulina y los galactooligosacáridos.

Por tanto, los prebióticos se caracterizan por desempeñar un papel en el correcto desarrollo y mantenimiento de la microbiota intestinal suponiendo un pilar fundamental para el desarrollo de mecanismos de defensa por parte del individuo.

Teniendo en cuenta esto, para que un ingrediente sea considerado como prebiótico debe cumplir una serie de requisitos<sup>4</sup>:

- No ser hidrolizado o absorbido en el tracto gastrointestinal superior.
- Debe ser fermentado por bacterias de la microbiota intestinal que son beneficiosas.
- Debe ser capaz de producir efectos fisiológicos beneficiosos en la salud del individuo.

Destaca su función evitando la traslocación bacteriana, es decir, el paso de bacterias potencialmente nocivas desde el tracto gastrointestinal a otros tejidos, lo que supone un impacto en el sistema inmune del individuo. Con el uso de prebióticos se ha observado una mejora de la microbiota intestinal debido a un aumento de *Bifidobacterium* spp. y *Lactobacillus* spp. y reducción de *Clostridium* spp..

Además, diversos estudios abalan su influencia en la absorción de determinados minerales como el calcio, el hierro, zinc y magnesio a lo cual hay que sumar un efecto beneficioso sobre el metabolismo de los lípidos y el tránsito intestinal. Todo esto demuestra su uso en el control de los niveles de insulina y triglicéridos así como en la prevención de la osteoporosis.

Estas son algunas de las funciones de los prebióticos, las cuales serán mencionadas más detalladamente en el apartado siguiente (apartado D).

### C. CLASIFICACIÓN PREBIÓTICOS: ESTABLECIDOS, EMERGENTES Y EN FASE DE ESTUDIO Y SU PRESENCIA DE FORMA NATURAL EN ALGUNOS ALIMENTOS

#### Prebióticos establecidos/reconocidos

##### 1. Fructooligosacáridos e inulina

La inulina es un compuesto formado por una mezcla de oligómeros y polímeros de fructosa con un grado de polimerización muy heterogéneo que va a influir en la funcionalidad de la inulina, al igual que la presencia de ramificaciones. Los fructooligosacáridos (FOS) están formados únicamente por oligosacáridos, de manera que lo que diferencia los FOS y la inulina es la longitud de la cadena<sup>5</sup>.

Ambos tienen gran importancia en la industria alimentaria al haber demostrado estimular el crecimiento de la microbiota intestinal ya que son capaces de atravesar, casi sin sufrir cambios, el duodeno y el estómago hasta alcanzar el intestino delgado prácticamente sin digerirse. Una vez en el intestino delgado pueden ser metabolizados por algunos microorganismos como los *Lactobacillus* spp. y las bifidobacterias, estimulando así su desarrollo y actividad.

Pueden encontrarse en los alimentos de forma intrínseca o bien ser añadidos, como es el caso de la leche empleada en las fórmulas infantiles, cada vez más empleadas hoy en día en lugar de la leche materna. Los beneficios de la leche materna en la salud de neonato son evidentes, y su

efecto en la microbiota intestinal, no puede ser atribuido a un solo compuesto sino a un conjunto. Dentro de estos compuestos existen evidencias claras del papel de los oligosacáridos en microbiota intestinal y el efecto sobre el sistema inmune del niño.

Con la administración de prebióticos en las formulas infantiles, el sistema inmune se fortalece, se produce un aumento de las defensas debido al desarrollo y actividad de bacterias con funciones inmunomoduladoras. Además, se produce un aumento de la absorción y acumulación de minerales como el calcio, lo cual mejora el metabolismo óseo<sup>5</sup>

## 2. Galactooligosacáridos

Son carbohidratos no digeribles sintetizadas por transgalactosilación de la lactosa. Algunos se encuentran de forma natural en ciertos alimentos como puede ser lentejas, garbanzos, judías blancas, guisantes, etc. Su mecanismo de acción es como el de cualquier prebiótico: presenta resistencia a ser digerido en el tracto intestinal superior y finalmente es fermentado en el colon que resulta en aumento de biomasa microbiana beneficiosa para la salud del huésped como *Lactobacillus* spp. y bifidobacterias<sup>6</sup>.

Además, reducen la acción de las bacterias de la putrefacción mediante la reducción de la formación de metabolitos tóxicos, así como estimulan y aumentan la absorción de minerales como calcio en el intestino.

## 3. Lactulosa

Es un disacárido de síntesis capaz de llegar al colon sin haber sido hidrolizado en el intestino delgado donde es metabolizado por bacterias *Lactobacillus* spp. y bifidobacterias, estimulando el crecimiento y desarrollo de estas bacterias y disminuir el crecimiento, desarrollo y acción de bacterias nocivas como *Clostridium* spp., *Streptococcus* spp. y enterobacterias.

Destaca su uso en el estreñimiento y la encefalopatía hepática pero hay que tener cuidado con la dosis ya que puede producir flatulencia y diarrea<sup>7</sup>

## 4. Oligosacáridos de la leche humana (HMO)

La leche humana es un tejido líquido compuesto por células factores bioquímicos capaces de conferir al recién nacido y niño pequeño las propiedades necesarias para su correcto crecimiento y desarrollo<sup>8</sup>.

En la leche humana encontramos una variedad de carbohidratos donde el más destacado es la lactosa (55-70 g/L) mientras que los HMO están en concentraciones comprendidas entre 12-14 g/l, siendo el calostro el que presenta mayor cantidad de oligosacáridos (22-24 g/L)<sup>9</sup>

Los oligosacáridos de la leche humana (HMO son las siglas en inglés) son glicanos no conjugados que se encuentran en una mayor concentración en la leche humana que en la de resto de mamíferos y se les ha atribuido un efecto bifidogénico y antiinfeccioso en la salud humana.

Estos oligosacáridos han sido considerados los primeros prebióticos ya que se ha demostrado su efecto bifidogénico.

En cuanto a su estructura química, los HMO están constituidos en su extremo reductor por una molécula de lactosa a la que se unen diferentes carbohidratos por medio de diferentes glicosil-transferasas. Los HMO neutros están formados de glucosa y galactosa y varias unidades de N-

acetil-glucosamina y fructosa. Los HMO ácidos, además de lo anterior, también contienen unidades de ácido siálico. Todo esto hace que lleguen intactos al colon ya que no son digeribles por las enzimas digestivas<sup>9</sup>

Es por ello que hoy en día las fórmulas infantiles se intenta que sean lo más parecidas en composición a la leche materna adicionándolas GOS o FOS en una dosis habitual de 0,8/100 ml, respectivamente, o en una proporción de 10% FOS y 90% GOS<sup>7</sup>.

### Prebióticos emergentes

Los prebióticos que se van a mencionar a continuación, han demostrado tener ciertas propiedades bifidogénicas pero no existe evidencia suficiente para ser considerados prebióticos.

#### 1. Xilooligosacáridos

Son oligosacáridos formados por cadenas de D-xilosa unidas por enlaces  $\beta 1 \rightarrow 4$  que han sido obtenidas por hidrólisis del xilano presente en la hemicelulosa. Se han realizado estudios tanto *in vivo* como *in vitro* en animales y humanos que han demostrado su efecto bifidogénico<sup>9</sup>

#### 2. Lactosacarosa

Es un trisacárido reductor que presenta resistencia a la digestión a nivel tanto del estómago como del intestino delgado y que se emplea como edulcorante artificial.

#### 3. Isomaltooligosacáridos

Son obtenidos a partir de almidón en dos etapas. La digestión de estos oligosacáridos tiene lugar lentamente de manera que alcanzan el colon donde son fermentados parcialmente. Estudios *in vitro* e *in vivo* han demostrado propiedades bifidogénicas así como tienen la capacidad de disminuir los niveles de colesterol y triglicéridos en pacientes tratados con hemodiálisis<sup>10</sup>

#### 4. Oligosacáridos de la soja

Dentro de los oligosacáridos de la soja, hay que destacar dos: la rafinosa y la estaquiosa, presentes en la semilla de la soja pueden alcanzar el colon intactos, ya que las enzimas digestivas humanas carecen de  $\alpha$ -galactosidasa, y por tanto ejercer actividad prebiótica. Además también parecen tener la capacidad de disminuir los lípidos y la glucosa en la sangre<sup>9</sup>.

#### 5. Glucooligosacáridos

Son glucooligosacáridos obtenidos o bien mediante síntesis enzimática a partir de sacarosa en presencia de maltosa, o bien mediante síntesis biológica por acción de *Leuconostoc mesenteroides*<sup>9</sup>.

### Prebióticos en fase de estudios



Debido a la relevancia que ha supuesto el uso de los prebióticos, hoy en día hay una serie de compuestos que se encuentran en fase de estudio a los que todavía es necesario demostrar su eficacia en seres humanos. Algunos de estos compuestos son:

- Pectooligosacáridos
- Polidextrosa
- Expolisacáridos bacterianos
- Polisacáridos de macroalgas

A continuación, se indican los oligosacáridos prebióticos más destacados en alimentos naturales:

**Tabla 2.** Oligosacáridos no digeribles y su presencia en alimentos naturales.

Oligosacáridos	Alimentos naturales
Inulina	Alcachofas, achicoria, banana
FOS	Espárrago, ecbolla, puerro, ajo, tomate
Rafinosa y estaquiosa	Garbanzos, cacahuetes, alubias

Al igual que los encontramos en alimentos naturales, existen procesos industriales de obtención:

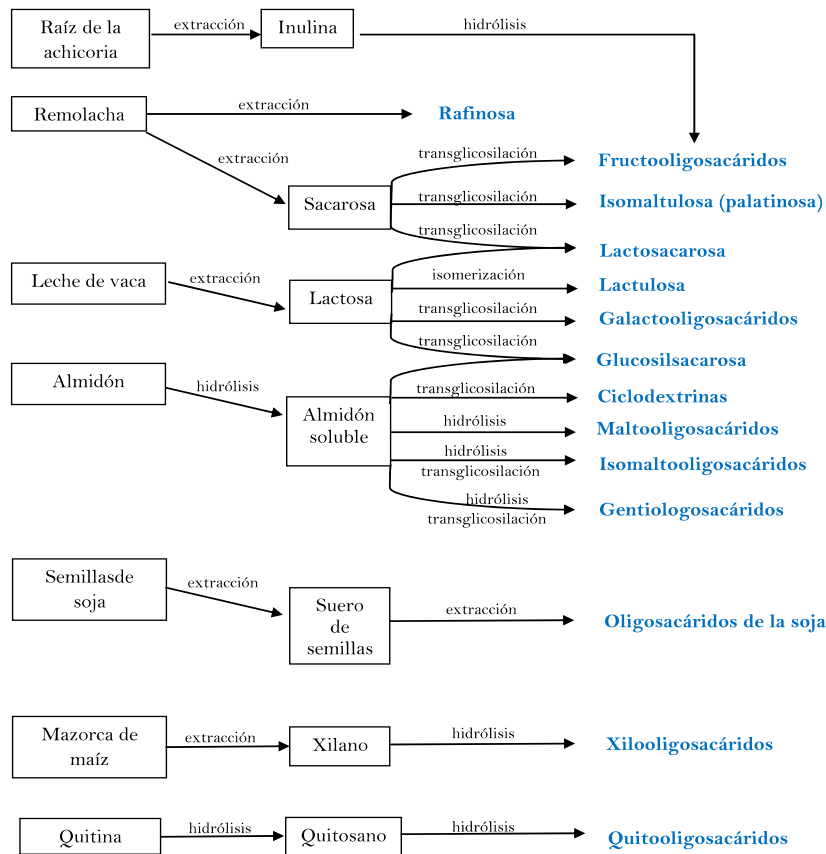


Figura 1. Representación gráfica de la obtención de oligosacáridos no digeribles. Sako y col 1999

#### D. FUNCIONES DE LOS PREBIÓTICOS

Algunos estudios abordan el efecto beneficioso de los prebióticos en la microbiota intestinal debido al estímulo del crecimiento y desarrollo de bacterias beneficiosas (efecto bifidogénico) e impedir la actividad y crecimiento de bacterias nocivas.

A nivel del colon los prebióticos estimulan el crecimiento de bifidobacterias y *Lactobacillus* (bacterias fermentativas) además de generar ácidos grasos de cadena corta (short chain fatty acids-SCFA) que producen un descenso del pH que a su vez impide el desarrollo de ciertos microorganismos nocivos como *Bacteroides*, *Clostridium spp*<sup>10</sup>.

Las bifidobacterias estimulan el crecimiento de las eubacterias que a su vez están implicadas en la producción de SCFA. Los SCFA son absorbidos de forma eficaz y es utilizado por las células epiteliales del colon estimulando la producción de agua y de sales, esto hace que aumente el bolo fecal y el número de deposiciones, en definitiva se produce una disminución del tiempo de tránsito intestinal<sup>11</sup>.

Además, existen estudios que relacionan el uso de prebióticos con la reducción del riesgo de padecer ciertas enfermedades intestinales como la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn.

Por otro lado, también se relaciona el uso de prebióticos con la obtención de un efecto protector frente a infecciones intestinales lo cual puede tener lugar mediante dos mecanismos<sup>12</sup>:

- Liberación, por parte de bifidobacterias y *Lactobacillus spp.*, de agentes antimicrobianos como SCFA y péptidos de amplio espectro de acción.
- Capacidad antiadherente de los prebióticos bloqueando el lugar donde se unen los microorganismos patógenos y sus toxinas. Podemos decir entonces que son análogos a estas estructuras.

En cuanto al cáncer de colon, este ha sido relacionado con dietas bajas en fibra y es por ello por lo que se ha investigado el potencial de los prebióticos para reducir el riesgo de este tipo de cáncer, principalmente mediante técnicas *in vitro* y modelos animales. Existen estudios que relacionan el uso de prebióticos con la protección frente a esta enfermedad debido a la producción de metabolitos como SCFA, propionato o butirato siendo este último el que presenta relación con la apoptosis, la división y la proliferación celular. El propionato parece tener propiedades antiinflamatorias que pueden estar relacionadas con la reducción del riesgo de padecerlo<sup>13</sup>

Respecto a las alergias, diversos estudios han puesto de manifiesto la relación de aparición de alergias en niños con bajas cantidades de *Lactobacillus* y bifidobacterias en la microbiota colónica. Existen estudios recientes que relacionan el uso de prebióticos en lactantes con una disminución de la incidencia de dermatitis atópica<sup>14</sup>

Finalmente se relaciona el consumo de prebióticos con aumento en la absorción de minerales tales como zinc, magnesio, calcio y hierro disminuyendo así las enfermedades carenciales asociadas a estos<sup>14</sup>.

### 3. OBJETIVOS

El avance de la ciencia y la incorporación de la mujer al trabajo ha hecho que cada vez sea más común el uso de preparados infantiles para alimentar, tanto a recién nacidos como aquellos de edad más avanzada. Por esto, el objetivo de este trabajo ha sido realizar una revisión bibliográfica sobre el uso de leches infantiles y contenido en prebióticos planteando los siguiente objetivos:

- Evaluar la función de los prebióticos en el desarrollo infantil
- Comparación de la composición de leche materna con los preparados infantiles
- Comprobar la presencia y la mención a estos oligosacáridos prebióticos en los preparados infantiles

#### **4. MATERIAL Y MÉTODOS**

La metodología empleada para la elaboración de este trabajo se ha basado en una búsqueda sistemática documental de artículos y publicaciones científicas, empleando diversas fuentes de datos como Scielo, PubMed, MedLine, British Nutrition Foundation, SEPyP (Sociedad Española de Probióticos y Prebióticos), OMS (Organización Mundial de la Salud) y ESPGHAN (The European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition).

Las palabras clave empleadas para realizar dicha búsqueda han sido:

- Prebiótico
- Leches infantiles
- Oligosacáridos no digeribles
- Leche materna
- Oligosacáridos de la leche humana (HMO)

#### **5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN**

##### **A. ALIMENTACIÓN ADECUADA DEL LACTANTE Y NIÑO PEQUEÑO**

La alimentación juega un papel crucial en el óptimo crecimiento de los niños y en la prevención de ciertas enfermedades. Se cree que una lactancia materna adecuada podría evitar hasta un 13% de las muertes de menores de 5 años a nivel global<sup>2</sup>.

Es por ello que en el año 2002 UNICEF y la OMS establecieron de forma conjunta la “Estrategia Mundial para la alimentación del lactante y el niño pequeño” donde se establece que lo idóneo es:

- Alimentación materna exclusiva durante los primeros 6 meses de vida<sup>2</sup>
- Alimentación complementaria segura y adecuada a partir de los 6 meses de edad combinándola con la lactancia materna hasta los 2 años<sup>2</sup>

La lactancia materna es el pilar fundamental para la alimentación del recién nacido y niños pequeños debido a su contenido completo y en las concentraciones idóneas para su correcto desarrollo y crecimiento.

En ocasiones la lactancia materna no es posible, bien por decisión propia de la madre, bien por algún problema de la misma que hace que no sea posible llevarla a cabo. Es por ello que existen numerosos estudios sobre cuál es la composición ideal para las fórmulas artificiales lácteas, las cuales se definen como un alimento adecuado para sustituir de forma completa o parcial la leche humana, cubriendo los requerimientos nutricionales del niño, distinguiendo fórmula de iniciación (durante los primeros 4-6 meses de vida) y de continuación (a partir de los 6 meses de edad)<sup>15</sup>.

Las recomendaciones han ido variando con el paso de los años, siendo en Europa, el Comité de Nutrición de la Sociedad Europea de Gastroenteritis, Hepatología y Nutrición Pediátrica (ESPGHAN son las siglas en inglés) el organismo encargado de realizar estas recomendaciones.

## B. OLIGOSACÁRIDOS DE LA LECHE HUMANA (HMO)

Los oligosacáridos de la leche humana (HMO) son elongaciones de la lactosa (el azúcar de la leche) de los cuales existen estudios clínicos observacionales que relacionan HMO específicos con la microbiota intestinal infantil, morbilidad, diarreas infecciosas y alergias. Los resultados obtenidos sugieren que las HMO están implicados en el desarrollo de la inmunidad en la microbiota y mucosa intestinal así como en la inhibición de ciertos microorganismos patógenos, lo que contribuye a la protección frente a infecciones<sup>9</sup>

En la leche humana, los oligosacáridos suponen el tercer componente más importante. Hoy en día se han identificado hasta 150 HMO diferentes, variando la composición entre las distintas mujeres pero manteniéndose constante en la lactancia de una misma mujer. Esta variación en la composición de los HMO parece estar relacionado con factores ambientales y genéticos, aunque hasta ahora estas razones no son del todo conocidas.

Los beneficios de la leche materna en la salud de neonato son evidentes, y su efecto en la microbiota intestinal, no puede ser atribuido a un solo compuesto sino a un conjunto. Dentro de estos compuestos existen evidencias claras del papel de los oligosacáridos en microbiota intestinal y el efecto sobre el sistema inmune del niño.

Teniendo en cuenta esta variación en la composición y las diferencias estructurales en los HMO, resulta complejo poder imitar en las fórmulas infantiles y es por ello por lo que se sigue promoviendo y apoyando la lactancia materna<sup>16</sup>.

Las fórmulas infantiles actuales, intentan imitar lo máximo posible los efectos que presentan estos HMO con el fin de conseguir el mismo efecto beneficioso que estos confieren a la microbiota del niño. Esto se intenta conseguir con la adición de fructooligosacáridos (FOS) y galactooligosacáridos (GOS), los cuales van a ser detallados en el siguiente apartado (apartado C).

## C. OLIGOSACÁRIDOS EN LECHE INFANTILES: GOS, FOS E INULINA

Es comúnmente conocido que la alimentación de los niños al nacer es a base de leche materna, pero en ocasiones esto no es posible por parte de la madre, o bien se empieza con lactancia materna pero a las pocas semanas o meses se recurre a fórmulas infantiles. Las principales diferencias de la leche materna con la leche de vaca de las fórmulas infantiles es el contenido

de *Lactobacillus* y bifidobacterias, ambas poseedoras de propiedades beneficiosas para la salud; así como la presencia de los HMO en la leche materna<sup>17</sup>.

Esto último es probablemente la razón más importante que explica las diferencias en la microbiota colónica de los niños alimentados con leche materna de los alimentados con leche de vaca. Es cierto que no se puede imitar la composición exacta de la leche materna pero lo que sí se puede imitar son sus funciones y sus efectos en el lactante. Se ha demostrado que la administración de galactooligosacáridos e inulina en las fórmulas infantiles hechas con leche de vaca estimula el crecimiento de *Lactobacillus* y las bifidobacterias las cuales han demostrado ejercer una acción inhibitoria en el desarrollo y actividad de bacterias patógenas<sup>18</sup>.

Como resultado de la fermentación parcial de los oligosacáridos por parte de las bifidobacterias, se obtienen ácidos grasos de cadena corta como son el ácido propiónico, el ácido butírico, L-láctico y acético, lo cual provoca una acidificación del medio. Cuando el medio colónico se vuelve más ácido, se inhibe el crecimiento de microorganismos patógenos como *Bacteroides*, *Clostridium* y *Coliformes*, a la vez que favorece la producción de mucina (proteína de alto peso molecular) evitando así la traslocación bacteriana<sup>19</sup>.

La traslocación bacteriana está relacionada con un aumento de la permeabilidad intestinal, lo cual supone el paso de microorganismos desde la luz del intestino al medio interno lo cual puede generar una infección en el organismo<sup>20</sup>.

Los prebióticos han demostrado competir con bacterias patógenas por el lugar de unión al epitelio intestinal, lo que les hace tener un papel protector frente a infecciones, reduciendo de esta manera la aparición de alergias y permitiendo un correcto desarrollo del sistema inmune postnatal<sup>19</sup>.

El efecto prebiótico en la lactancia se consigue, principalmente, o bien por la acción de los HMO presentes en la leche materna o bien mediante la acción de oligosacáridos prebióticos presentes en leches artificiales donde predominan FOS y GOS.

### Inulina, FOS y GOS

Está aceptado que tanto la inulina como los FOS y GOS no se absorben ni se degradan en el tracto gastrointestinal superior de manera que llegan intactos al colon donde son metabolizados por la microbiota intestinal.

Pueden encontrarse en los alimentos de forma intrínseca o bien ser añadidos como es el caso de la leche empleada en las fórmulas infantiles, cada vez más empleadas hoy en día en lugar de la leche materna.

Con la administración de prebióticos como la inulina, GOS y FOS en las fórmulas infantiles, el sistema inmune se fortalece, se produce un aumento de las defensas debido al desarrollo y actividad de bacterias con funciones inmunomoduladoras. Además, se produce un aumento de la absorción y acumulación de minerales como el calcio, lo cual mejora el metabolismo óseo, siendo todo esto en conjunto, cualidades idóneas para el desarrollo del niño<sup>9</sup>.

Los GOS contienen de 2-10 moléculas de galactosa que se encuentran unidas a una glucosa terminal y se diferencian entre sí en el tipo de enlace y en la longitud de la cadena<sup>2</sup>. El establecimiento de una microbiota de bifidobacterias en los niños alimentados con lactancia materna se ha atribuido a la presencia de oligosacáridos no digeribles que contienen galactosa en la leche humana<sup>13</sup>. Diferentes estudios han demostrado su carácter prebiótico al estimular el crecimiento de bifidobacterias y *Lactobacillus*<sup>17</sup>. Por tanto, debido a sus propiedades beneficiosas, los GOS se emplean en la elaboración de leches infantiles junto con FOS con el fin de imitar los efectos de la leche materna sobre la microbiota del niño.

## D. LACTANCIA MATERNA VS FÓRMULAS ARTIFICIALES

La leche humana no es un fluido corporal uniforme, sino una secreción de la glándula mamaria de composición variante que cambia con la hora del día y durante el transcurso de la lactancia. El calostro es notablemente diferente de la leche de transición y la leche madura.

La leche humana no solo contiene nutrientes, como proteínas, lípidos, carbohidratos, minerales, vitaminas y oligoelementos que son de suma importancia para satisfacer las necesidades nutricionales de los bebés pequeños y asegurar un crecimiento y desarrollo normales, sino que también contiene numerosos componentes relacionados con el sistema inmunitario, como sIgA, leucocitos, oligosacáridos, lisozima, lactoferrina, interferón-g, nucleótidos, citoquinas y otros. Varios de estos compuestos ofrecen protección pasiva en el tracto gastrointestinal y, en cierta medida, en el tracto respiratorio superior, evitando la adherencia de patógenos a la mucosa y protegiendo así al bebé alimentado con leche materna contra infecciones invasivas. La leche humana también contiene ácidos grasos esenciales, enzimas, hormonas, factores de crecimiento, poliaminas y otros compuestos biológicamente activos, que pueden desempeñar un papel importante en los beneficios para la salud asociados con la lactancia materna.<sup>4</sup>

La leche materna constituye para el lactante el aporte idóneo de nutrientes para su correcto desarrollo, ejerciendo una función inmunomoduladora y protectora para el niño.

En la composición de la leche se pueden distinguir 3 fracciones<sup>21</sup>

- Fracción grasa (en emulsión): donde cabe destacar la presencia de:
  - Colesterol el cual está relacionado con un correcto desarrollo del metabolismo de esta molécula una vez alcanzada la edad adulta
  - Antioxidantes que protegen de daños oxidativo
  - Factores de protección con acción bactericida donde hay que destacar la función del factor antiestafilocócico de los ésteres.
- Fracción proteica (en suspensión): relacionado con el crecimiento de la estructura celular del lactante
- Fracción soluble: considerada el suero de la leche, donde hay:
  - Agua que cubre las necesidades del lactante si únicamente es amamantado
  - Proteínas del suero (inmunoglobulinas, hormonas, enzimas, factores de crecimiento y componentes antiinflamatorios)
  - Factores protectores donde cabe destacar la presencia de inmunoglobulinas cuya acción protectora está relacionada con la frecuencia y duración del amamantamiento.
  - Minerales
  - Carbohidratos que proporcionan hasta el 40% de la energía en forma de glucosa y galactosa que son necesarios para la síntesis de galactopéptidos implicados en el desarrollo del sistema nervioso central al igual que aportan oligosacáridos como el factor bifidus necesario para el crecimiento de la flora bifida que constituye el componente principal de la flora de los niños alimentado con lactancia materna<sup>21</sup>.

Las leches artificiales tratan de imitar al máximo la composición anterior. En el RD 867/2008, de 23 de mayo, por el que se aprueba la reglamentación específica de los preparados para lactantes y de los preparados de continuación, aparece la composición básica de los preparados cuando se reconstituyen de acuerdo con las instrucciones del fabricante.

En dicha composición aparece el contenido en FOS y GOS y se indican que podrán añadirse fructooligosacáridos y galactooligosacáridos a los preparados para lactantes, que no debe ser superior a 0,8 g/100ml según su combinación de 90% de oligogalactosil lactosa y 10% de oligofructosil sacarosa de elevado peso molecular. Dicha indicación es igual tanto para las fórmulas de inicio como las de continuación<sup>22</sup>.

Existen diversos estudios que tratan de comparar el efecto de la leche suplementada con prebióticos y las leches artificiales no suplementadas en los niños pequeños, en los que se emplean por un lado niños alimentados con fórmulas artificiales suplementadas con prebióticos, y por otro lado niños control que no presentan dicha suplementación en las leches artificiales.

En los estudios realizados sobre lactantes de 4 meses o de 6 meses que no han empezado con alimentación complementaria, se observaron los siguientes resultados<sup>23</sup>

#### CRECIMIENTO

- Parece no existir diferencia en el crecimiento físico significativo que diferencie a los niños alimentados con leche de fórmula con prebióticos vs niños con leche de fórmula sin prebióticos. Sin embargo, en la ganancia de peso los niños con prebióticos aumentan más de peso que los no suplementados con prebióticos. Finalmente, se concluyó que no existen efectos significativos de la suplementación prebiótica en el crecimiento.

#### TOLERANCIA:

- No se encontraron diferencias significativas entre los grupos de fórmula suplementada con prebióticos y los grupos control en la incidencia de síntomas como llanto, irritabilidad, regurgitación y vómitos.

#### PH FECAL:

- En comparación con los controles, la suplementación prebiótica de fórmula infantil tiene el potencial de reducir el pH fecal. Se consideró que esta reducción en el pH fecal en sí es beneficiosa para los lactantes, aunque todavía no está establecido.

#### FRECUENCIA DE DEPOSICIONES:

- No está clara la importancia clínica encontrada en la capacidad de las leches suplementadas de aumentar la frecuencia de deposiciones.

#### CONSISTENCIA DE LAS HECES

- Los datos que se obtuvieron sugirieron que la suplementación prebiótica de la fórmula infantil tiene el potencial de ablandar las heces. Sin embargo, la importancia clínica de este hallazgo no está clara todavía.

#### EFECTO EN LA MICROBIOTA:

- Las fórmulas infantiles suplementadas con prebióticos dieron lugar a recuentos de colonias de bifidobacterias en heces significativamente más altos que las fórmulas no suplementadas, al igual que los recuentos de bacterias lácticas. Al

igual que en los casos anteriores la importancia clínica de estos cambios no está clara.

#### EFECTO EN LA ACTIVIDAD METABÓLICA:

- La actividad metabólica de la microbiota de los niños alimentados con fórmula artificial vs leche materna no cambia de forma significativa, de manera que los estudios concluyen que una fórmula de GOS/FOS o solo GOS no supone un cambio en la actividad metabólica del niño pequeño<sup>24</sup>

#### PREBIÓTICOS Y DERMATITIS ATÓPICA:

- Se ha demostrado que la incorporación temprana a la dieta de oligosacáridos tiene un efecto protector frente a la aparición de alergia, teniendo un efecto protector en los bebés de alto riesgo de dermatitis atópica y rinoconjuntivitis alérgica, sin embargo, dichos resultados no están del todo claros<sup>24</sup>.

En estudios realizados sobre la administración de la fórmula infantil suplementada o de seguimiento prebiótico en cualquier otra edad más allá de la infancia temprana se observaron unos resultados similares a los anteriores pudiendo destacar que la suplementación prebiótica tiene la capacidad de ablandar las heces y aumentar el recuento de bifidobacterias fecales. La importancia clínica de estos resultados no está clara.

En base a estos resultados la ESPGHAN realiza las siguientes recomendaciones<sup>23</sup>:

1. Para los bebés sanos, los resultados obtenidos de los estudios indican que la administración de fórmulas prebióticas no supone ningún riesgo para el crecimiento y la aparición de efectos adversos
2. La seguridad y los efectos clínicos de un solo producto prebiótico no se pueden extrapolar a otros prebióticos.
3. Existen evidencias que demuestran que la administración de fórmulas suplementadas con prebióticos está asociada con efectos clínicos como el aumento de la frecuencia de deposiciones y el ablandamiento de estas, aunque la relevancia clínica está aún por determinar
4. Existe evidencias, escasas, de que la administración de fórmulas ampliamente hidrolizadas con GOS/FOS se asocia con un riesgo reducido de reacciones alérgicas. Sin embargo, la ESPGHAN considera que existe demasiada incertidumbre para sacar conclusiones sólidas.
5. Faltan datos de los efectos a largo plazo de la administración de fórmulas suplementadas.
6. Teniendo en cuenta lo anterior, el Comité no recomienda el uso rutinario de fórmulas suplementadas con prebióticos en bebés.

En base a lo anterior, se han buscado las principales leches comercializadas y si aparece alguna indicación sobre la presencia de prebióticos:



Marca comercial	Prebiótico	Comentarios
Babybio crecimiento. Leche de continuación.	-	<i>Bifidobacterium lactis</i> : dentro de las bifidobacterias es la que se encuentra en mayor número de formulaciones ya que es de las más estudiadas. Las indicaciones que aparecen en la pagina de la marca comercializadora es que está relacionado con la ganancia de peso, la modulación de la respuesta inmune, prevención de la diarrea y manifestaciones alérgicas.
Baby bio primea. Leche para lactantes.	-	-
NAN SUPREME 1. Leche para lactantes.	-	<i>Lactobacillus reuteri</i> : existen estudios donde se demuestra su capacidad de modular la respuesta inflamatoria intestinal relacionada con los cólicos del lactante <sup>16</sup>
NAN SUPREME 2. Leche de continuación.	-	<i>Lactobacillus reuteri</i>
NIDINA PREMIUM. Leche para lactantes.	-	Bifidobacterias
NIDINA PREMIUM. Leche de continuación.	-	<i>Bifidobacterium animalis subesp. Lactis</i>
Almirón profutura. Leche para lactantes.	GOS (0,69 g/100ml); FOS (0,08 g/100ml)	-
Almirón profutura. Leche de continuación.	GOS (0,69 g/100ml); FOS (0,08 g/100ml)	-

En estas leches artificiales solo se menciona la presencia de oligosacáridos prebióticos en dos de ellas, ambas de la misma marca comercial, donde la cantidad de GOS y FOS se ajusta a los establecido en la ley.

Sin embargo, en las otras donde no se menciona la presencia de oligosacáridos prebióticos, sí se indica la presencia de bifidobacterias y bacterias lácticas, que son probióticos. Estos

probióticos se definen como microorganismos vivos que cuando se administran en las cantidades adecuadas confieren al huésped un beneficio para la salud<sup>25</sup>

Se podría decir que parece que en las leches infantiles es más común la presencia, o por lo menos la mención, de componentes probióticos que de ingredientes prebióticos. En cualquier caso, lo que se está buscando es actuar sobre la microbiota intestinal del niño pequeño con el fin de conseguir un efecto sobre la misma similar al que se obtendría con la alimentación a través de lactancia materna.

## 6. CONCLUSIONES

Como conclusiones al uso de prebióticos en leches infantiles, se pueden sacar las siguientes:

1. El objetivo de la administración de estos oligosacáridos prebióticos en las fórmulas infantiles es imitar al máximo la composición de la leche materna.
2. Existen todavía importantes diferencias entre la composición de la leche humana y la de las fórmulas artificiales. Una de las principales causas de esta diferencia es la presencia de oligosacáridos de la leche humana (HMO).
3. Existen numerosos estudios que demuestran el efecto de los prebióticos en las leches infantiles sobre el crecimiento, tolerancia y la microbiota intestinal del lactante. Sin embargo, una mayor relación y una mejor explicación de los mecanismos entre el consumo de prebióticos y su efecto sobre la salud es necesario para generar recomendaciones en el desarrollo y crecimiento positivo de los niños
4. Los oligosacáridos prebióticos y su influencia en la salud humana se encuentra todavía en evolución y esto hace que no sea tan común su indicación en las leches infantiles. En estas destaca más, la presencia de probióticos, probablemente porque llevan más tiempo en mercado y su publicidad ha sido mayor que la de los prebióticos, lo que hace que sean más conocidos por la población.
5. Las Sociedades pediátricas en Europa no desaconsejan el uso de prebióticos en leches infantiles pero tampoco recomiendan de forma generalizada debido a la falta de evidencia suficiente, especialmente a largo plazo.

## **7. BIBLIOGRAFÍA**

1. Carlson JL, Erickson JM, Lloyd BB et al. Health Effects of prebiotic dietary fiber. (2018)
2. OMS/UNICEF. Estrategia Mundial para la Alimentación del Lactante y del Niño Perqueño. (2003)
3. Gibson GR, Hutkins R, Sanders ME et al. Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics. (2017) Nat Rev Gastroenterol Hepatol.14,491-502.
4. Moreno-Villares JM. Prebiotics in infant formulas: risks and benefits. In Bioactive Foods in Promoting Health: Probiotics and Prebiotics. (2010) Ed. Elsevier, 8,117-129.
5. Dalmau Serra J, Ferrer Lorente B, Vitoria Miñana I. Lactancia artificial. (2015). Pediatría Integral XIX, 4, 251-259
6. Lara-Fiallos M, Lara-Gordillo P, Julián-Ricardo MC, Dr. Pérez-Martínez A, -Cortés I. Advances on the inulin production. (2017) RTQ. Santiago de Cuba, 37
7. Macfarlane GT, Steed H, Macfarlane S. Bacterial metabolism and health-related effects of galacto-oligosaccharides and other prebiotics. (2008). Journal Appl Microbiol, 104, 305-344.
8. Madrazo de la Garza JA. Oligosacáridos de la leche humana. Crecimiento y desarrollo. (2017) Acta Pediatría Mexico, 38,2 95-298.
9. Corzo N, JAlonso J.L., Azpiroz F, Calvo M.A., Cirici M, Leis R, Lombó F, Mateos-Aparicio I, Plou F.J, Ruas-Madiedo P, Rúperez P, Redondo-Cuenca A, Sanz M.L, Clemente A. Prebióticos concepto, propiedades y efectos beneficiosos. (2015). Nutrición Hospitalaria, 3, 99-118
10. Martin R, Nauta AJ, Ben Amor K, Knippels LMJ, Knol J, Garssen J. Early life: gut microbiota and immune development in infancy. Beneficial Microbes. (2010), 1, 367-382.
11. Olveira Fuster G, González-Molero I. Probiotics and prebiotics in clinical practice. (2007). Nutr. Hosp, 22
12. Lamsal, B. P. Production, health aspects and potential food uses of dairy prebiotic galactooligosaccharides. (2012) Journal of the Science of Food and Agriculture, 92, 2020-2028.
13. Organización mundial de la salud. La alimentación del lactante y el niño pequeño. (2010). 3-6
14. Roberfroid M, Gibson GR, Hoyles L, McCartney AL, Rastall RA, Rowland I, Wolvers D, Watzl B, Szajewska H, Stahl B, Guarner F, Respondek F, Whelan K, Coxam V, Davicco MJ, Leotoing L, Wittrant Y, Delzenne NM, Cani PD, Neyrinck AM, Meheust A. Prebiotics effects: metabolic and health benefits. (2010) Brit J Nutr 104, 1-63.
15. Bode L. Human Milk Oligosaccharides: Next-Generation Functions and Questions. (2019). Nestle Nutrition Institut Workshop Ser. 90, 191-201
16. Varea Calderón V, Hocevar H, Soriano Arandes A, Aguilar Moliner I, Suma Pezzi E. Valoración del uso de «Lactobacillus reuteri» en el tratamiento de los cólicos del lactante: estudio piloto. (2014). Acta Pediátrica España, 72, 154-150
17. Sprenger N, Binia A, Austin S. Human Milk Oligosaccharides: Factors Affecting Their Composition and Their Physiological Significance. (2019). Nestle Nutrition Institut Workshop Service, 90, 43-56.

18. Agostoni C, Braegger C, Decsi T, Kolacek S, Koletzko B, Michaelsen KF, Mihatsch W, Moreno LA, Puntis J, Shamir R, Szajewska H, Turck D, Van Goudoever J. ESPGHAN Committee on Nutrition: Breastfeeding. (2009). *Journal Pediatric Gastroenterol Nutrition*, 49,112-125
19. Guarner F. Papel de la flora intestinal en la salud y en la enfermedad. (2007). *Nutr. Hosp*, 22
20. García de Lorenzo y Mateos A, Acosta Escribano J, Rodríguez Montes JA. Importancia clínica de la translocación bacteriana. (2007). *Nutr Hosp*. 22, 49-54
21. Binns N. Probiotics, prebiotics and the gut microbiota. (2013). *Ilsi Europe*, 2-8
22. Real decreto 867/2008, 23 de Mayo, por el que se aprueba la reglamentación técnico-sanitaria específica de los preparados para lactantes y de los preparados de continuación. (2008). *BOE*, 131, 25121-25137.
23. Verbeke KA, Boobis AR, Chiodini A, Edwards CA, Franck A, Kleerebezem M, Nauta A, Raes j, van Tol EA, Tuohy KM. Towards microbial fermentation metabolites as markers for health benefits of prebiotics.(2015). *Nutrition Research Reviews*, 28, 42-66.
24. Vandenplas Y, Zakharova I, Dimitrieva Y. Oligosaccharides in infant formula: more evidence to validate the role of prebiotics. (2015). *British Journal of Nutrition*, 113, 1339-1344
25. Oliveira Fuster G, González-Molero I. Probiotics and Prebiotics in clinical practice. (2007). *Nutr. Hosp*, 22, 26-34