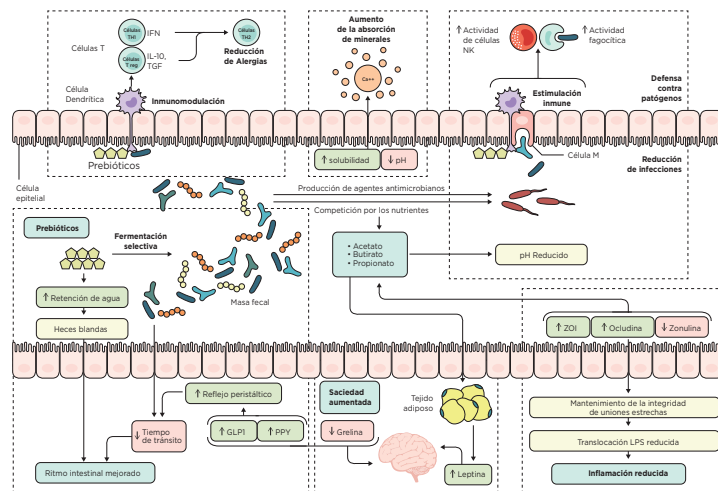


OLIGOSACÁRIDOS DE LA LECHE HUMANA Y OTROS PREBIÓTICOS EN LA ALIMENTACIÓN DEL LACTANTE

PREBIÓTICOS

La microbiota intestinal juega un rol muy importante en la salud de los humanos, principalmente ayuda a mantener la integridad de la barrera intestinal⁽¹⁾. La disbiosis (una alteración en la microbiota) se ha relacionado con la patogénesis de algunas enfermedades⁽²⁾ y ésta puede ser causada por infecciones, edad, estilo de vida, cirugías, mala alimentación o el uso de ciertos medicamentos como los antibióticos^(3,4). El consumo de prebióticos y probióticos resulta ser una excelente estrategia para modular la composición de la microbiota⁽⁵⁾.

IMAGEN 1.



Adaptado de: Sanders M, et al. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. 2019;16(10):605-616.

¿Qué son los prebióticos?

La Asociación Científica Internacional de Probióticos y Prebióticos define el término prebiótico como “un sustrato que es utilizado selectivamente por los microorganismos del huésped y que confiere un beneficio para la salud.” De igual manera, para que un sustrato pueda ser considerado prebiótico, éste no debe causar consecuencias negativas para quien los consuma como por ejemplo, producción excesiva de gas, distensión abdominal o crecimiento de bacterias patógenas.⁽⁶⁾

Los hidratos de carbono no digeribles como los fructanos (fructooligosacáridos e inulina), los galactanos (galactooligosacáridos) y la povidexosa son algunos ejemplos de prebióticos. Debido a que los prebióticos escapan la digestión, cuando llegan al colon son fermentados por las bacterias produciendo así ácidos grasos de cadena corta (AGCC) como butirato, acetato y propionato. Estos AGCC ayudan a disminuir el pH del colon, lo cual brinda protección contra el crecimiento de bacterias patógenas. Los prebióticos estimulan selectivamente el crecimiento de bacterias benéficas como las bifidobacterias y los lactobacilos.⁽⁶⁾

En la imagen 1 se ilustran otros beneficios que confiere el consumo de prebióticos en la salud, mismos que se enlistan a continuación:⁽⁷⁾

- **Modulación inmunológica:** reducción de prevalencia de alergias, dermatitis atópica, sibilancias y urticaria
- **Mejora la absorción de calcio**
- **Mejora la función intestinal:** mejora la frecuencia y consistencia de las heces, evitando así diarrea y estreñimiento
- **Efectos metabólicos:** mejora la función de la barrera intestinal y disminuye la permeabilidad intestinal
- **Saciedad:** los AGCC que se forman tras la fermentación de los prebióticos incrementan la producción de PYY y GLP-1

Material exclusivo para Profesionales de la Salud. Prohibida su distribución al público en general.



OLIGOSACÁRIDOS DE LA LECHE HUMANA



La leche humana es un alimento que se caracteriza por poseer componentes bioactivos únicos que benefician a los menores que reciben lactancia, dentro de dichos componentes destacan los oligosacáridos de la leche humana (OLH)⁽⁸⁾. Los OLH son glicanos complejos que se encuentran en altas concentraciones dentro de la leche humana, siendo el tercer componente más abundante de esta, solo después de la lactosa y los lípidos⁽⁹⁾.

Actualmente se reconoce la presencia de más de 200 OLH con una diversidad estructural concentrada en 15 variantes diferentes⁽¹⁰⁾. En términos generales los OLH se componen de 5 monosacáridos y derivados de monosacáridos que son, glucosa, galactosa, N-acetilglucosamina, fucosa y ácido siálico⁽¹¹⁾. Estos oligosacáridos se suelen clasificar en tres grupos como se muestra en el cuadro 1. La cantidad y composición de los OLH varía de mujer a mujer, es determinada por factores genéticos, el tipo de sangre (antígenos de Lewis) y la salud materna, además cambia a lo largo de la lactancia, de esta manera el calostro contiene entre 20-25 g/L, mientras que en la leche madura la concentración desciende a cerca de 5-20 g/L, adicionalmente se ha observado una mayor concentración de OLH en la leche de madres de niños nacidos pretérmino^(9, 10).

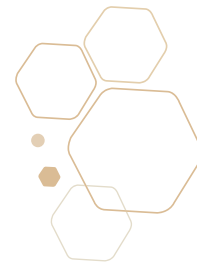
Los OLH son muy poco digeridos por lo que su consumo tiene un papel como prebiótico muy importante para el tracto gastrointestinal del lactante, permitiendo el crecimiento de microorganismos específicos que caracterizan la microbiota de los menores alimentados con leche humana, como es el caso de las bifidobacterias⁽¹²⁾. Otros beneficios reconocidos derivados del consumo de los OLH son, función antiadhesiva microbiana en la superficie del epitelio intestinal, protegiendo contra infecciones gastrointestinales, modulación de la respuesta celular epitelial y de la respuesta inmune, ayudando a disminuir el riesgo de algunos padecimientos como enterocolitis necrosante, alergia, sepsis o infecciones de vías aéreas⁽¹¹⁻¹³⁾. Más recientemente se ha comenzado a investigar el efecto derivado de elementos posbióticos como los ácidos grasos de cadena corta, producidos por las Bifidobacterias, la inhibición de genes relacionados con la inflamación, el desarrollo del tejido linfóide asociado al intestino (GALT), entre otras aproximaciones⁽¹⁰⁾. Podemos decir que, aunque son reconocidas valiosas funciones de estos componentes bioactivos, únicos de la leche humana, aún queda mucho más que entender respecto a los OLH.

CUADRO 1

Tipo	Contenido en leche humana	Característica	Ejemplo
Neutros o fucosilados	30-50%	Contiene fucosa en la posición terminal	2'-Fucosil-lactosa (2'-FL) and Lactodifucopentosa
Neutros no fucosilados	42-55%	Contiene N-acetilglucosamina en la posición terminal	Lacto-N-tetraosa
Ácidos o sialilados	12-14%	Contiene ácido siálico en la posición terminal	2'-sialilactosa

Fuente: referencias 10 y 11.

Material exclusivo para Profesionales de la Salud. Prohibida su distribución al público en general.



PREBIÓTICOS EN LA ALIMENTACIÓN DE LACTANTES QUE RECIBEN FÓRMULA

Debido a que una gran proporción de lactantes no consumen leche humana por motivos sociales, culturales o biológicos, se ha buscado la adición de distintos prebióticos sintéticos dentro de las fórmulas infantiles, como Galactooligosacáridos (GOS), Polidextrosa (PDX)⁽¹⁴⁻¹⁹⁾, Fructooligosacáridos (FOS), 2'Fucosillactosa, Lacto-N-neotetraosa (LNnT), 3'-sialil-lactosa (3'SL), 6'-sialil-lactosa (6'SL) y difucosilactosa (DFL), con el fin de intentar imitar la función de los OLH presentes naturalmente en la leche humana⁽²⁰⁻³⁰⁾.

A continuación se muestra un resumen de los principales prebióticos sintéticos disponibles actuales dentro de las fórmulas infantiles, así como la evidencia que sustenta su potencial efecto benéfico para los lactantes que los reciben (cuadro 2).

La mezcla de prebióticos GOS+PDX en la fórmula cuenta con estudios clínicos probados en la población a la que está dirigida. Existen estudios clínicos que demuestran tolerancia, seguridad y un crecimiento normal. Las cantidades y la mezcla de estos prebióticos han sido evaluadas a través de ensayos clínicos aleatorizados⁽¹⁴⁻¹⁶⁾.

En general, la mezcla GOS+PDX demuestra beneficios en la consistencia de las heces, en la reducción de infecciones respiratorias, en el perfil de la microbiota asemejándose más a la de niños amamantados con leche humana, y ejerciendo un efecto bifidogénico que imita funciones de los prebióticos de la leche humana⁽¹⁷⁻¹⁹⁾.

Actualmente, la mezcla GOS+PDX cuenta con mayor peso en cuanto a la evidencia científica que lo respalda e incluye ensayos clínicos aleatorizados, considerados el estándar de oro para medir la efectividad de una nueva intervención o tratamiento. Es importante continuar la investigación con respecto a las mezclas que incluyen 2' FL, DFL, LNT, 3' SL and 6' SL ya que hasta el momento no han sido publicados datos clínicos sobre los beneficios declarados para la combinación completa de estos 5 prebióticos sintéticos. La mayoría de los estudios son preclínicos, observacionales o ex vivo e incluyeron a los prebióticos de manera individual o en combinaciones que varían.

CUADRO 2

GOS/PDX	
Estudios clínicos	Resultados
Ziegler 2007⁽¹⁴⁾	Se observó un crecimiento normal y una tolerancia adecuada sin embargo más participantes del grupo con 8g/L abandonaron el estudio. Evacuaciones similares a las de los lactantes que recibieron leche humana.
Nakamura 2009⁽¹⁵⁾	Las fórmulas que contienen mezclas PDX, GOS y LOS tienen más probabilidades de influir en la microbiota intestinal cuando la administración se inicia en la primera infancia.
Scalabrin 2012⁽¹⁶⁾	Se demostraron beneficios debido al efecto bifidogénico ejercido, lo cual asemeja las características de la microbiota intestinal de niños alimentados con fórmula respecto aquellos que reciben leche materna. Se observó una tendencia de crecimiento de bifidobacterias respecto al tiempo en el grupo PDX+GOS. Mejoría en la consistencia de las evacuaciones en el grupo de intervención lo que contribuye en los episodios de constipación.
Ashley 2012⁽¹⁷⁾	Las fórmulas suplementadas con prebióticos son seguras y bien toleradas. Se reportó un crecimiento normal a través del estudio. Patrón de defecación más suave y suelto en los lactantes que recibieron la mezcla PDX+GOS y similar al reportado por lactantes que reciben leche materna.
Ribeiro 2012⁽¹⁸⁾	La adición de PDX+GOS a una fórmula de seguimiento se relaciona con heces blandas y con el aumento en la frecuencia de estas, lo cual es una estrategia para el manejo y prevención del estreñimiento funcional.
Ranucci 2018⁽¹⁹⁾	Se demostraron beneficios con la adición de la mezcla PDX+GOS en la disminución de infecciones respiratorias. Se evidenció el papel de la intervención nutricional sobre el desarrollo de microorganismos específicos dentro de los padecimientos estudiados.
2'FL, DFL, LNT, 3'SL, 6'SL	
Estudios clínicos	Resultados
Rochat et al 2020 (Abstract) Ensayo ex vivo⁽²⁸⁾	2'FL, DFL, LNT, 3'SL o 6'SL apoyan el crecimiento de bacterias intestinales beneficiosas.
Rochat et al 2020 (Abstract) Estudio ex vivo⁽²⁹⁾	En un sistema de fermentación ex vivo, la combinación de 2'FL, DFL, LNT, 3'SL y 6'SL promueve el crecimiento de bacterias intestinales beneficiosas, así como de metabolitos apropiados.
3'SL, 6'SL	
Estudios clínicos	Resultados
Nieves et al 2020 (Abstract) Estudio preclínico⁽³⁰⁾	Una evaluación preclínica con la combinación 3'SL y 6'SL durante la vida temprana, no afectó el crecimiento o la acumulación de grasa corporal hasta la edad adulta joven en un modelo animal.

La leche materna es el mejor alimento para el lactante. Las mujeres embarazadas y madres recientes deben recibir información sobre los beneficios y la superioridad de la leche materna. Se debe orientar a las madres en cuanto a la nutrición materna adecuada y advertirles que la decisión de evitar o interrumpir la lactancia materna puede resultar difícil de revertir.

La alimentación parcial con preparaciones puede dificultar el comienzo de la lactancia materna. Debe aconsejarse a las madres acerca de las implicaciones de costo de las preparaciones para lactantes y de la importancia que tiene para la salud de los lactantes que las preparaciones para lactantes se preparen y utilicen correctamente.



REFERENCIAS

1. Thursby E, Juge N. Introduction to the human gut microbiota. *Biochemical Journal*. 2017;474(11):1823-1836.
2. Levy M, Kolodziejczyk A, Thaiss C, Elinav E. Dysbiosis and the immune system. *Nature Reviews Immunology*. 2017;17(4):219-232.
3. Dethlefsen L, Relman D. Incomplete recovery and individualized responses of the human distal gut microbiota to repeated antibiotic perturbation. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2010;108(1):4554-4561.
4. Gagliardi A, Totino V, Cacciotti F, Iebba V, Neroni B, Bonfiglio G et al. Rebuilding the Gut Microbiota Ecosystem. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2018;15(8):1679.
5. Markowiak P, Śliżewska K. Effects of Probiotics, Prebiotics, and Synbiotics on Human Health. *Nutrients*. 2017;9(9):1021.
6. Gibson G, Hutkins R, Sanders M, Prescott S, Reimer R, Salminen S et al. Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. 2017;14(8):491-502.
7. Sanders M, Merenstein D, Reid G, Gibson G, Rastall R. Probiotics and prebiotics in intestinal health and disease: from biology to the clinic. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. 2019;16(10):605-616.
8. Eriksen K, Christensen S, Lind M, Michaelsen K. Human milk composition and infant growth. *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care*. 2018;21(3):200-206.
9. Ray C, Kerketta J, Rao S, Patel S, Dutt S, Arora K et al. Human Milk Oligosaccharides: The Journey Ahead. *International Journal of Pediatrics*. 2019; 2019(1):1-8.
10. Plaza-Díaz J, Fontana L, Gil A. Human Milk Oligosaccharides and Immune System Development. *Nutrients*. 2018;10(8):1038.
11. Wiciński M, Sawicka E, Gębalski J, Kubiak K, Malinowski B. Human Milk Oligosaccharides: Health Benefits, Potential Applications in Infant Formulas, and Pharmacology. *Nutrients*. 2020;12(1):266.
12. Bode L. The functional biology of human milk oligosaccharides. *Early Human Development*. 2015;91(11):619-622.
13. Bode L. Human milk oligosaccharides: Every baby needs a sugar mama. *Glycobiology*. 2012;22(9):1147-1162.
14. Ziegler E, Vanderhoof J, Petschow B, Mitmesser S, Stolz S, Harris C et al. Term infants fed formula supplemented with selected blends of prebiotics grow normally and have soft stools similar to those reported for breast-fed infants. *Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition*. 2007;44(3):359-364.
15. Nakamura N, Gaskins H, Collier C, Nava G, Rai D, Petschow B et al. Molecular ecological analysis of fecal bacterial populations from term infants fed formula supplemented with selected blends of prebiotics. *Applied and Environmental Microbiology*. 2008;75(4):1121-1128.
16. Scalabrin D, Mitmesser S, Welling G, Harris C, Marunycz J, Walker D et al. New prebiotic blend of polydextrose and galacto-oligosaccharides has a bifidogenic effect in young infants. *Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition*. 2012;54(3):343-352.
17. Ashley C, Johnston W, Harris C, Stolz S, Wampler J, Berseth C. Growth and tolerance of infants fed formula supplemented with polydextrose (PDX) and/or galacto-oligosaccharides (GOS): double-blind, randomized, controlled trial. *Nutrition Journal*. 2012;11(1).
18. Ribeiro T, Costa-Ribeiro H, Almeida P, Pontes M, Leite M, Filadelfo L et al. Stool pattern changes in toddlers consuming a follow-on formula supplemented with polydextrose and galacto-oligosaccharides. *Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition*. 2012;54(2):288-290.
19. Ranucci G, Buccigrossi V, Borgia E, Piacentini D, Visentin F, Cantarutti L et al. Galacto-Oligosaccharide/Polydextrose enriched formula protects against respiratory infections in infants at high risk of atopy: a randomized clinical trial. *Nutrients*. 2018;10(3):286.
20. Alliet P, Puccio G, Janssens E, Cajozzo C, Corsello G, Berger B et al. Term infant formula supplemented With Human Milk Oligosaccharides (2'-fucosyllactose And Lacto-Neotetraose) shifts stool microbiota and metabolic signatures closer to that of breastfed infants. *Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition*. 2016;63(1S): S55.
21. 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. *Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition*. 2017;64(4):624-631.
22. Storm H, Shepard J, Czerkies L, Kineman B, Cohen S, Reichert H et al. 2'-Fucosyllactose is well tolerated in a 100% whey, partially hydrolyzed infant formula with *Bifidobacterium lactis*: a randomized controlled trial. *Global Pediatric Health*. 2019; 6:2333794X1983399.
23. Reverri E, Devitt A, Kajzer J, Baggs G, Borschel M. Review of the Clinical Experiences of Feeding Infants Formula Containing the Human Milk Oligosaccharide 2'-Fucosyllactose. *Nutrients*. 2018;10(10):1346.
24. Alliet P, Vandenplas Y, Roggero P, et al. Term infant formula supplemented with 2'-fucosyllactose reduces the abundance of pathogenic bacteria during early infancy. Abstract at the 6th WCPGHAN, June 2020, Copenhagen, Denmark.
25. Yu Z, Nanthakumar N, Newburg D. 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. *The Journal of Nutrition*. 2016;146(10):1980-1990.
26. Marriage B, Buck R, Goehring K, Oliver J, Williams J. Infants Fed a Lower Calorie Formula With 2'FL Show Growth and 2'FL Uptake Like Breast-Fed Infants. *Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition*. 2015;61(6):649-658.
27. Goehring K, Marriage B, Oliver J, Wilder J, Barrett E, Buck R. 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.
28. Rochat F, Combremont S, Sprenger N, Favre L. Ability of individual infant gut bacteria to grow on HMOs and classic prebiotic oligosaccharides. Abstract at the 6th WCPGHAN, June 2020, Copenhagen, Denmark.
29. Rochat F, Sprenger N, Favre L. HMO diversity impacts infant microbiota activity in ex vivo fermentation systems. Abstract at the 6th WCPGHAN, June 2020, Copenhagen, Denmark.
30. Nieves R, Manuel J, Lavallo L, et al. Supplementation of Human Milk Oligosaccharides (HMOs) in early life does not affect long-term adiposity and organ development in a preclinical model of adverse metabolism and obesity. Abstract at the 6th WCPGHAN, June 2020, Copenhagen, Denmark

Material exclusivo para Profesionales de la Salud. Prohibida su distribución al público en general.

RB-M-45011