

# Nuevos ingredientes en las fórmulas para lactantes nacidos a término (I): Probióticos, prebióticos y simbióticos

J. Maldonado Lozano

Profesor titular de Pediatría. Unidad de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica. Hospital Universitario «Virgen de las Nieves». Departamento de Pediatría. Facultad de Medicina Universidad de Granada

## Resumen

La leche humana (LH) proporciona todos los nutrientes necesarios para el crecimiento del recién nacido a término. Además de los nutrientes universalmente reconocidos, la LH contiene un número de componentes no nutritivos que probablemente desempeñan un papel en el crecimiento del lactante. Además, también contiene compuestos bioactivos responsables de una amplia gama de efectos beneficiosos, como la promoción de la maduración del sistema inmunitario y la protección contra las infecciones. El aislamiento y la identificación en LH de oligosacáridos y bacterias con efectos beneficiosos para el huésped proporciona apoyo científico para la suplementación de las fórmulas infantiles con estos compuestos, con el fin de avanzar hacia el objetivo de imitar los efectos funcionales observados en los lactantes alimentados con LH. Los oligosacáridos con funciones de prebióticos y cepas seleccionadas de bacterias con funciones probióticas se han añadido a las fórmulas infantiles en los países de la Unión Europea y otros países. Sin embargo, el Comité de Nutrición de la Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica ha publicado una revisión sistemática sobre las evidencias de los efectos que los probióticos y/o prebióticos ejercen sobre la salud y la seguridad de la administración de las fórmulas suplementadas. Este Comité llegó a la conclusión de que actualmente no hay datos suficientes para recomendar el uso sistemático de fórmulas infantiles suplementadas con probióticos y/o prebióticos para el lactante sano. El objetivo de esta revisión es analizar las bases científicas para la adición de estos compuestos a las fórmulas lácteas.

©2014 Ediciones Mayo, S.A. Todos los derechos reservados.

## Palabras clave

Microbiota intestinal, fórmula láctea, probiótico, prebiótico, simbiótico

## Introducción

La leche humana (LH) se considera el alimento ideal de los recién nacidos, ya que su composición está específicamente adaptada a las características digestivas y a las necesidades

## Abstract

*Title:* New additions in infant formulas for full-term infants (I): Probiotics, prebiotics, and symbiotics

Human milk provides all necessary nutrients for growth of the term infant. Furthermore, in addition to universally recognized nutrients, human milk contains a number of non nutritive components that are likely to play a role in supporting infant growth. In addition, it also contains bioactive compounds responsible for a wide range of beneficial effects, such as the promotion of immune system maturation and protection against infections. The isolation and identification of oligosaccharides and bacteria with beneficial effects for the host provides scientific support for the supplementation of infant formula with these oligosaccharides and bacteria, in order to advance toward the main target of these formulas, to mimic the functional effects observed in breastfed infants. Oligosaccharides with prebiotic functions and selected strains of bacteria with probiotic functions have recently been added to infant formulas in the European Union and other countries. However, the Committee on Nutrition of the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition systematically reviewed published evidence on the safety and health effects of the administration of formula supplemented with probiotics and/or prebiotics. The Committee concluded that for healthy infant, at present, there is insufficient data to recommend the routine use of probiotic- and/or prebiotic-supplemented infant formulas. The aim of this review is to analyze the scientific basis for the addition of these compounds to milk formulas.

©2014 Ediciones Mayo, S.A. All rights reserved.

## Keywords

Intestinal microbiota, infant formulae, probiotic, prebiotic, symbiotic

nutritivas y de crecimiento del lactante. La LH contiene una gran cantidad de compuestos funcionales que confieren beneficios para la salud a corto y largo plazo. Sus componentes protectores, como citoquinas, oligosacáridos y bacterias, facilitan la adaptación del recién nacido al ambiente extrauteri-

Fecha de recepción: 18/09/13. Fecha de aceptación: 30/09/13.

**Correspondencia:** J. Maldonado Lozano. Departamento de Pediatría. Facultad de Medicina. Universidad de Granada. Avda. de Madrid, 11. 18012 Granada. Correo electrónico: jmalodon@ugr.es

no<sup>1,2</sup>. Desde hace tiempo se conoce que la LH protege a los neonatos y lactantes frente a las infecciones. Se ha sugerido que este efecto protector podría deberse a la acción de una serie de componentes de LH que podrían inactivar las bacterias y los virus de manera individual, aditiva o sinérgica<sup>3</sup>.

En los últimos años, debido a los beneficios potenciales o probados para el lactante, se ha recomendado la adición a las fórmulas lácteas de una serie de compuestos no nutritivos y nutrientes semiesenciales. Así ha ocurrido con los nucleótidos, los ácidos grasos poliinsaturados, los aminoácidos, los oligosacáridos, los glucolípidos y determinadas cepas de bacterias, entre otros componentes de la LH. El objetivo de esta revisión es analizar las bases científicas para la adición de estos compuestos a las fórmulas lácteas.

## Microbiota intestinal

En nuestro organismo habitan un conjunto muy numeroso y diverso de microorganismos, unos estables y otros variables, que en su totalidad reciben el nombre de microbiota. En el intestino es donde existe un mayor número y diversidad de microorganismos, alrededor de 10 billones, un número 10 veces superior al de todas nuestras células somáticas y germinales. Este conjunto de microorganismos que habita el intestino se conoce como microflora o microbiota intestinal<sup>4</sup>.

La microbiota intestinal es un ecosistema abierto que comprende una amplia variedad de poblaciones microbianas metabólicamente activas, que coexiste en una región espacio-temporal definida y desempeña un importante papel en la salud del huésped<sup>5</sup>. El conjunto de estas bacterias se puede considerar como un órgano metabólico que, además, tiene las propiedades de ser adaptable y rápidamente renovable. Entre la microbiota y el huésped se establece una relación de mutualismo en la que ambos resultan beneficiados<sup>4,5</sup>.

### Microbiota intestinal e inmunidad

El sistema inmunitario es inmaduro en el momento del nacimiento, y se desarrolla tras la exposición a la microbiota intestinal, que lo sensibiliza en el sentido de promover la liberación de moléculas de señal, a través de las cuales se inicia una respuesta inmunitaria<sup>6</sup>. La relación entre el sistema linfático asociado al intestino y la microbiota intestinal en etapas tempranas de la vida es crucial para el adecuado desarrollo de las interacciones entre los distintos tipos celulares de la mucosa y la inmunoregulación sistémica<sup>7</sup>. Se ha comprobado que los animales con un intestino estéril son altamente susceptibles a las infecciones, por lo que la microbiota intestinal debe considerarse una importante barrera de defensa<sup>4</sup>.

La LH constituye una fuente continua y excelente de bacterias comensales para el intestino del recién nacido<sup>8</sup>. Estas bacterias pueden ejercer un papel clave en la reducción de las infecciones del lactante, tal como se ha observado en los casos

de hospitalización por neumonía, riesgo de muerte por diarrea e incidencia de otitis media, infección urinaria y meningitis<sup>9</sup>.

Por otro lado, se ha descrito que las diferencias de la microbiota intestinal preceden al desarrollo de atopia, cuyo hallazgo característico es un descenso en la relación bifidobacterias/clostridios<sup>10</sup>. En este sentido, se ha referido que la administración de determinados probióticos a los lactantes supone una reducción de la incidencia de fenómenos alérgicos<sup>11</sup>.

El tracto gastrointestinal del recién nacido se considera estéril en el momento del nacimiento y su colonización se inicia en el momento del parto, a partir de las bacterias fecales y vaginales de la madre y de las existentes en el medio ambiente<sup>12</sup>. Un hallazgo constante en los recién nacidos es que todos inicialmente son colonizados por *Escherichia coli* y estreptococos, responsables del consumo de oxígeno presente en la luz intestinal y de la creación de un ambiente favorable para el establecimiento de los anaerobios (bifidobacterias, lactobacilos, bacteroides y clostridios) entre los 4 y los 7 días de vida<sup>12</sup>. Durante la primera semana de vida se produce en el intestino un aumento en el recuento total bacteriano y un incremento paulatino de los anaerobios estrictos. El tipo de alimentación del recién nacido influye de una manera muy determinante sobre la colonización intestinal: las bifidobacterias, los lactobacilos y los cocos grampositivos predominan en las heces de los lactados al pecho, mientras que el recuento de bifidobacterias es menor y predominan los tipos bacteroides, clostridios y coliformes en las heces de los neonatos alimentados con fórmula láctea<sup>13</sup>. Se ha sugerido que las diferencias en la composición de la microbiota intestinal del recién nacido, en función del tipo de alimentación, podrían ser las responsables de los efectos protectores de la lactancia<sup>4</sup>.

## Probióticos

La concentración de bacterias en la LH oscila entre 10<sup>2</sup> y 10<sup>4</sup> UFC/mL, lo que significa que un lactante que ingiera aproximadamente 800 mL de leche al día recibiría entre 10<sup>5</sup> y 10<sup>7</sup> UFC<sup>14</sup>. Por tanto, la LH es una de las principales fuentes de bacterias comensales para el recién nacido y desempeña un papel clave en la colonización inicial de su intestino. Algunas de las bacterias aisladas de la LH han demostrado tener efectos inmunomoduladores y antiinfecciosos, por lo que podrían ser responsables de ciertas ventajas señaladas para la lactancia natural. Por todo ello, la inclusión en las fórmulas lácteas de bacterias probióticas aisladas de la LH podría ser una solución válida para la mejora del equilibrio microbiano intestinal de los lactantes que no puedan tomar leche de su madre, obteniéndose de esta manera los beneficios atribuidos clásicamente a la lactancia natural.

Existen evidencias de que los probióticos pueden modular la función inmunitaria de la mucosa y la inmunidad sistémica, mejorar la función de barrera intestinal, alterar la microecología intestinal y ejercer efectos metabólicos sobre el huésped<sup>4</sup>,

pero no hay que olvidar que no es posible generalizar los efectos individuales de cada probiótico, por lo que cada cepa debe ser testada para cada propiedad. Algunos de los lactobacilos aislados de la LH<sup>15</sup> han demostrado su capacidad para competir con las bacterias enteropatógenas por los nutrientes y por los receptores de unión en el epitelio intestinal, y aumentar las funciones de barrera intestinal gracias al incremento en la producción de mucina y a inducir una reducción de la permeabilidad intestinal. Las cepas de lactobacilos y bifidobacterias han demostrado su capacidad para estabilizar la integridad de la barrera intestinal<sup>16</sup>, reduciendo potencialmente la carga sistémica de antígenos, e influir en la función inmunitaria a través de los efectos sobre los enterocitos, las células presentadoras de antígeno (monocitos y células dendríticas), las células T reguladoras y las células T y B efectoras<sup>17,18</sup>. Las células dendríticas del intestino interactúan con las bacterias presentes en la luz intestinal e intervienen en la respuesta de tolerancia o respuesta inmunitaria frente a ellas, mediante la regulación de la diferenciación de las células T en Th1, Th2, Th17 o células T reguladoras. Diversos tipos de células T reguladoras, como Th3, T<sub>H</sub>1, CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> regulador, CD8<sup>+</sup> supresor y células T $\gamma\delta$ , pueden ser influenciadas por los probióticos. Dado que estas células reguladoras desempeñan un papel significativo en la respuesta inmunitaria, los probióticos pueden ejercer sus efectos antiinflamatorios a través de su acción moduladora sobre ellas.

### ¿Está justificado suplementar las fórmulas infantiles con probióticos?

En 2006, el Comité Científico para Alimentación de la Unión Europea<sup>19</sup> consideró que la información disponible hasta ese momento sobre el efecto de los probióticos en la alimentación de los lactantes era insuficiente. Respecto de las fórmulas de inicio, se aconsejaba realizar más estudios antes de incluir los probióticos como componentes. Para las fórmulas de continuación, se estimó que sí se disponía de experiencia en el mercado, por lo que no se pusieron objeciones para continuar con su uso, si bien se indicó que el contenido real del probiótico en el momento del consumo de la fórmula debería ser de 10<sup>6</sup>-10<sup>8</sup> UFC/mL de preparado, para así asegurar su eficacia.

Recientemente, el Comité de Nutrición de la Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (ESPGHAN)<sup>20</sup> ha publicado una revisión sistemática respecto a la seguridad y los efectos sobre la salud de la ingesta de fórmulas lácteas suplementadas con probióticos. En esta revisión, en la que se incluyeron 20 publicaciones que cumplieran los criterios de inclusión, se analizaron tanto las fórmulas de inicio como de continuación, y se comprobó que existía una gran variedad en el tipo de probiótico utilizado, en las dosis y en el periodo de suplementación, por lo que era difícil obtener datos concluyentes.

Las fórmulas suplementadas con probióticos no producen efectos adversos y no alteran el crecimiento<sup>20</sup>. Hay datos suficientes para apoyar la seguridad de los probióticos en niños mayores de 6 meses; sin embargo, los datos sobre su uso en neonatos y lactantes menores de 4 meses son mucho más es-

casos. Recientemente se ha publicado un estudio controlado y aleatorizado, llevado a cabo en lactantes menores de 6 meses que tomaron una fórmula suplementada con *Lactobacillus fermentum*, en el que se concluyó que la fórmula fue bien tolerada y no hubo repercusión sobre el crecimiento<sup>21</sup>.

En menores de 4 meses no se han constatado efectos clínicos evidentes con la ingesta de fórmulas de inicio suplementadas con probióticos<sup>20</sup>, ya que, aunque se observó una menor administración de antibióticos, incidencia de diarrea e incidencia de cólico y/o irritabilidad, debido a la variedad en la metodología, el tipo específico de probiótico estudiado, la duración de la intervención y la dosis de probiótico empleada, no era posible obtener datos concluyentes. En un estudio reciente<sup>21</sup> se ha observado una disminución significativa en el número de episodios de diarrea infecciosa en los lactantes que tomaron la fórmula suplementada, pero no hubo diferencias en otro tipo de procesos infecciosos o en el número total de infecciones padecidas durante el periodo de estudio.

En general, no hay evidencias consistentes que sugieran que la suplementación de una fórmula de continuación con probióticos esté asociada a un efecto beneficioso frente a la diarrea infecciosa<sup>20</sup>, aunque se ha comunicado una reducción de la duración de la diarrea y del número de episodios de diarrea relacionada con la toma de fórmula suplementada con *Bifidobacterium lactis*<sup>22</sup>, *Lactobacillus reuteri*<sup>22</sup> y *Lactobacillus salivarius*<sup>23</sup>, y una disminución del riesgo de padecer diarrea asociada a antibióticos al tomar fórmula suplementada con *B. lactis* y *Streptococcus thermophilus*<sup>24</sup> o de padecer gastroenteritis aguda cuando se suplementó la fórmula con *Bifidobacterium bifidum* y *S. thermophilus*<sup>25</sup>.

Mugambi et al.<sup>26</sup> realizaron una revisión sistemática de trabajos controlados y aleatorizados, siguiendo la metodología Cochrane. Sólo encontraron 10 publicaciones que cumplieran los criterios de inclusión, y no hallaron efectos sobre diarrea infecciosa, cólico, llanto/irritabilidad, regurgitaciones o vómitos. Tampoco en la revisión del Comité de Nutrición de la ESPGHAN<sup>20</sup> se encontró ningún efecto beneficioso sobre el llanto o la irritabilidad. En un estudio reciente, controlado, doble ciego y aleatorizado, llevado a cabo con fórmula suplementada con *Lactobacillus fermentum* en lactantes de 6-12 meses de edad (con periodo de intervención de 6 meses)<sup>27</sup>, se comprobó que existía un 46% menos de incidencia de gastroenteritis aguda en los lactantes que tomaron la fórmula suplementada.

Respecto a las infecciones respiratorias, en ninguna de las dos revisiones sistemáticas<sup>20,26</sup> se constataron diferencias significativas en la duración de la enfermedad ni en el número de episodios. En estudios realizados con fórmula suplementada con *L. salivarius*<sup>23</sup> o *Bifidobacterium animalis subspecies lactis* (BB-12)<sup>28</sup>, se encontró una reducción significativa en el número de episodios de infecciones respiratorias de las vías altas en los lactantes que tomaron dicha fórmula. En el trabajo realizado con una fórmula suplementada con *L. fermentum*<sup>27</sup> se observó que el número de infecciones respiratorias totales se reducía en un 26% (p= 0,022), fundamentalmente a expensas de la

disminución de las infecciones de las vías respiratorias altas (un 27% menos;  $p=0,026$ ), ya que no hubo diferencias en la incidencia de infecciones respiratorias de las vías bajas ni en la de otitis. También se encontró una reducción significativa del 30% ( $p=0,002$ ) en el número total de infecciones, lo que no se observó en la revisión de la ESPGHAN<sup>20</sup> ni en la de Mugambi et al.<sup>26</sup>. En algunos estudios realizados en adultos, llevados a cabo con *L. fermentum* en combinación con una vacuna anti-influenza<sup>29</sup>, se ha demostrado una reducción significativa de este tipo de enfermedades, e incluso una disminución de los síntomas respiratorios. Este efecto fue explicado por un aumento de células NK y de linfocitos T-helper y T-citotóxicos.

En relación con la enfermedad alérgica, el Comité de Nutrición de la ESPGHAN<sup>20</sup> concluyó que no existen datos que avalen un efecto beneficioso de los probióticos adicionados a las fórmulas. Sin embargo, varios metaanálisis han concluido que el uso de probióticos disminuye la incidencia en los lactantes de dermatitis atópica asociada o no a IgE, pero no de otros tipos de alergia<sup>30-33</sup>.

Se ha sugerido que las alteraciones de la microbiota intestinal preceden al desarrollo del fenotipo alérgico, por lo que los probióticos podrían tener aplicaciones preventivas y terapéuticas<sup>34</sup>. El potencial de determinadas cepas para favorecer la respuesta inmunitaria Th1 y Th3 frente a la respuesta Th2 en los pacientes atópicos puede crear condiciones óptimas para reconducir la memoria inmunitaria y reducir el riesgo de enfermedad atópica.

En cuanto a los efectos de los probióticos sobre la composición de la microflora fecal, los resultados son controvertidos. Se ha descrito que existe un descenso en el recuento de bifidobacterias y enterobacterias con respecto al control<sup>35,36</sup>, y que no hay diferencias en lo que respecta a lactobacilos y bacteroides. Sin embargo, Maldonado et al.<sup>23</sup> han comunicado un aumento del recuento en heces de bifidobacterias ( $p=0,008$ ) y lactobacilos ( $p=0,022$ ), sin diferencias en el recuento de otras cepas bacterianas, en los lactantes alimentados con fórmula láctea suplementada.

No existen datos sobre los efectos a largo plazo de la administración de fórmulas suplementadas con probióticos.

El Comité de Nutrición de la ESPGHAN, tras el análisis de los datos, no recomienda el uso de fórmulas suplementadas con probióticos de forma sistemática. Sin embargo, a la vista de los resultados comunicados con posterioridad a la referida revisión, es posible que la suplementación de las fórmulas lácteas con determinadas cepas bacterianas pueda ser recomendable. Es necesario diseñar proyectos a largo plazo utilizando las mismas cepas bacterianas y con un periodo similar de tratamiento para poder establecer los efectos de los probióticos sobre la salud de los lactantes alimentados con fórmula láctea.

## Prebióticos

Los prebióticos se definen como oligosacáridos no digeribles que pueden estimular y promover el crecimiento y/o metaboli-

mo de bifidobacterias y lactobacilos en el intestino humano<sup>37</sup>. Únicamente tres oligosacáridos no digeribles cumplen con los criterios para poder ser considerados como prebióticos: la inulina y sus derivados, los fructooligosacáridos (FOS), los galactooligosacáridos (GOS) y la lactulosa.

La LH contiene más de 130 oligosacáridos complejos en una cantidad apreciable (1,2-1,3 g/100 mL)<sup>38</sup>, que representan el 8% del total de nutrientes, y constituyen el tercer grupo de componentes después de la lactosa y los lípidos. Por su parte, la leche de vaca contiene menos de 0,1 g/100 mL de oligosacáridos<sup>37</sup>. La mayoría de estos oligosacáridos no son digeridos y llegan al colon, donde pueden ejercer diversas funciones: compiten por los receptores de membrana con las bacterias y virus patógenos en el epitelio intestinal; acidifican el medio a partir de su fermentación por las bacterias del colon, inhibiendo el crecimiento de bacteroides, clostridios y coliformes, y promueven el crecimiento de lactobacilos y bifidobacterias<sup>37</sup>. El desarrollo y la estimulación del sistema inmunitario del lactante también está afectado por los oligosacáridos de LH, y se ha comunicado que existe una correlación directa con las selectinas, las integrinas y otros receptores, que afecta a las interacciones entre los leucocitos y las células endoteliales<sup>39</sup>. La fermentación de los prebióticos por las bacterias del intestino genera ácidos grasos de cadena corta, que tienen un efecto antiinflamatorio directo y promueven la integridad de la barrera intestinal a través de sus efectos sobre la proliferación y la diferenciación de las células de la mucosa intestinal<sup>40,41</sup>.

Debido a todas las propiedades anteriormente mencionadas y a que el contenido en oligosacáridos de la leche de vaca es mucho menor que el de la leche de mujer, se entiende el interés en suplementar las fórmulas infantiles con prebióticos, con objeto de conseguir efectos beneficiosos para la salud. Pero la composición de los oligosacáridos de la leche de mujer es bastante compleja y no se dispone en la actualidad de las técnicas adecuadas para sintetizarlos en cantidades suficientes para suplementar las fórmulas lácteas. En la actualidad se utilizan mezclas de GOS y FOS en una proporción de 9:1, con el objetivo de conseguir un peso molecular semejante a los oligosacáridos de la leche materna<sup>38</sup>.

### **¿Está justificado suplementar las fórmulas infantiles con prebióticos?**

En 2006, el Comité Científico para Alimentación de la Unión Europea consideró que la información disponible hasta ese momento sobre el efecto de los prebióticos en la alimentación de los lactantes era insuficiente. Sin embargo, no se opuso a su inclusión tanto en las fórmulas de inicio como en las de continuación hasta un máximo de 0,8 g/100 mL<sup>19</sup>. Este comité admitió que, además de la combinación de GOS:FOS en una proporción de 9:1, puedan utilizarse otras combinaciones, siempre que estén avaladas por estudios científicos.

En 2011, el Comité de Nutrición de la ESPGHAN<sup>20</sup> publicó una revisión sistemática en relación con la seguridad y los efectos sobre la salud de la ingesta de fórmulas lácteas su-



plementadas con prebióticos. En esta revisión, en la que se incluyeron 23 publicaciones que cumplieran los criterios de inclusión, se analizaron tanto fórmulas de inicio como de continuación. Existía una gran variedad en el tipo de prebiótico utilizado (si bien el más empleado fue una combinación de GOS:FOS en una relación de 9:1), en las dosis de prebiótico y en el periodo de intervención, por lo que es difícil obtener datos concluyentes.

Las fórmulas suplementadas con prebióticos no producen efectos adversos y no alteran el crecimiento<sup>20</sup>. Hay evidencias de que suplementar las fórmulas lácteas con algunos prebióticos se asocia a heces más blandas y un aumento del número de deposiciones, pero su relevancia clínica parece cuestionable. Recientemente se ha publicado que la ingesta de fórmulas suplementadas con prebióticos, independientemente del tipo, influye sobre la consistencia de las heces, pero no sobre el número de deposiciones<sup>26,42,43</sup>.

Aunque se ha descrito una menor incidencia de infecciones intestinales y respiratorias<sup>44-46</sup> y un aumento de IgA secretora en heces<sup>47</sup>, pero no de la inmunidad humoral y celular<sup>48</sup>, en lactantes que ingieren fórmulas suplementadas con prebióticos, en general, no hay evidencias consistentes que sugieran que la suplementación de las fórmulas con prebióticos esté asociada a un efecto beneficioso frente a las infecciones<sup>24,26</sup>, ni sobre el cólico, el llanto o la irritabilidad, las regurgitaciones o los vómitos<sup>26</sup>.

La mezcla de prebióticos GOS:FOS favorece el crecimiento de bifidobacterias y lactobacilos en las heces de los lactantes que toman fórmulas suplementadas, pero tiene un efecto limitado sobre la reducción de las bacterias patógenas<sup>20</sup>, si bien se ha descrito que los prebióticos inducen una reducción en el recuento de microorganismos patógenos durante el periodo en que el lactante toma la fórmula suplementada con oligosacáridos<sup>49,50</sup>. En distintos estudios<sup>26,35,42</sup> no se encontraron diferencias en el recuento de bifidobacterias o lactobacilos, ni en el descenso de patógenos.

Algunos trabajos recientes llevados a cabo con distintos probióticos<sup>43,51,52</sup> vuelven a destacar un efecto bifidogénico en los lactantes que tomaron la fórmula suplementada, más parecido a los alimentados con LH que los controles, e incluso se ha descrito un efecto especial sobre determinadas especies de bifidobacterias, especialmente *B. breve*, que alcanza elevados recuentos en heces, semejantes a los encontrados en los lactantes alimentados con LH.

Hay pocos estudios sobre el efecto de las fórmulas suplementadas con prebióticos sobre la prevención de las enfermedades alérgicas. En un estudio aleatorizado se encontró que los prebióticos añadidos a las fórmulas lácteas producían un aumento de bifidobacterias y un descenso en la incidencia de eccema a los 6 meses<sup>53</sup>, así como una disminución de la incidencia de eccema, crisis de disnea y urticaria a los 2 años<sup>44</sup>. Algunos estudios realizados en humanos han demostrado diferencias en los patrones de colonización intestinal de los lactan-

tes que desarrollan enfermedades alérgicas frente a los controles<sup>54</sup>.

Tang et al.<sup>30</sup> opinan que las fórmulas suplementadas con prebióticos pueden ser efectivas para prevenir el eccema en los lactantes con un alto riesgo de desarrollar una enfermedad alérgica cuando no es posible la lactancia materna. Sin embargo, Osborn y Sinn<sup>55</sup> revisaron los trabajos aleatorizados y controlados para analizar la efectividad en los lactantes de las fórmulas suplementadas con prebióticos en la prevención de las enfermedades alérgicas, y concluyeron que no hay suficientes evidencias para determinar el papel de los prebióticos en la prevención del eccema, la dermatitis atópica o la hipersensibilidad a alimentos.

No existen datos sobre los efectos a largo plazo de la administración de fórmulas suplementadas con prebióticos.

El Comité de Nutrición de la ESPGAN concluyó que no es recomendable el uso de fórmulas suplementadas con prebióticos de forma sistemática y, al igual que la Academia Americana de Pediatría<sup>56</sup>, indica que es necesario realizar más estudios para establecer la seguridad y la eficacia de los prebióticos suplementados a las fórmulas lácteas.

## Simbióticos

Existen pocos datos sobre la suplementación simultánea de las fórmulas para lactantes con prebióticos y probióticos. En las revisiones sistemáticas llevadas a cabo por el Comité de Nutrición de la ESPGHAN<sup>20</sup> y por Mugambi et al.<sup>26</sup> sólo se recogen tres estudios realizados con simbióticos, con las siguientes conclusiones: a) no ejercen efectos sobre el crecimiento; b) no disminuyen la incidencia de síntomas digestivos (cólico, regurgitaciones, llanto, vómitos, etc.) ni de infecciones; c) aumentan el número de deposiciones diarias, pero no influyen sobre la consistencia de las heces, y d) no se refieren datos del efecto sobre la composición de la microbiota intestinal ni sobre la respuesta inmunitaria. En un estudio no incluido en las mencionadas revisiones se comunicó que la administración de *B. longum*, *S. thermophilus* y FOS durante 3 meses reduce en un 50% la incidencia de diarrea infecciosa<sup>57</sup>.

Es difícil interpretar los efectos de la suplementación de las fórmulas lácteas para recién nacidos a término con simbióticos con tan pocos estudios realizados. Por ello, el Comité de Nutrición de la ESPGHAN no recomienda el uso sistemático de fórmulas suplementadas con simbióticos. ■

## Bibliografía

1. Baró L, Jiménez J, Martínez-Pardo A, Boza JJ. Bioactive compounds derived from human milk. *Ars Pharmaceutica*. 2001; 42: 21-38.
2. Gueimonde M, Laitinen K, Salminen S, Isolauri E. Breast milk: a source of bifidobacteria for infant gut development and maturation? *Neonatology*. 2007; 92: 64-66.

3. Isaacs CE. Human milk inactivates pathogen individually, additively, and synergistically. *J Nutr.* 2005; 51: 1.286-1.288.
4. Wallace TC, Guarner F, Madsen K, Cobano MD, Gibson G, Hentges E, et al. Human gut microbiota and its relationship to health and disease. *Nutr Rev.* 2011; 69: 392-403.
5. Thompson Chagoyan OC, Maldonado Lozano J, Gil Hernández A. La microbiota intestinal en el niño y la influencia de la dieta sobre su composición. *Alim Nutr Salud.* 2004; 11: 37-48.
6. Didierlaurent A, Sirard JC, Kraehenbuhl P, Neutra MR. How the gut senses its content. *Cell Microbiol.* 2001; 4: 61-72.
7. Guarner F, Melagelada JR. Gut flora in health and disease. *Lancet.* 2003; 361: 512-519.
8. Martin R, Langa S, Reiviriego C, Jiménez C, Martín ML, Xaus J, et al. Human milk is a source of lactic acid bacteria for the infant gut. *J Pediatr.* 2003; 143: 754-758.
9. Lara-Villoslada F, Olivares M, Sierra S, Rodríguez JM, Boza J, Xaus J. Beneficial effects of probiotic bacteria isolated from breast milk. *Br J Nutr.* 2007; 98 Supl 1: 96-100.
10. Björkstén B, Sepp E, Julge K, Voor T, Mikelsaar M. Allergy development and the intestinal microflora during the first year of life. *J Allergy Clin Immunol.* 2001; 108: 516-520.
11. Kalliomaki M, Salminen S, Arvilommi H, Kero P, Koskimen P, Isolauri E. Probiotics in primary prevention of atopic disease: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet.* 2001; 357: 1.076-1.079.
12. Thompson-Chagoyan OC, Maldonado J, Gil A. Colonization and impact of disease and other factor on intestinal microbiota. *Dig Dis Sci.* 2007; 52: 2.069-2.077.
13. Fallani M, Young D, Scott J, Norin E, Amarri S, Adam R, et al. Intestinal microbiota of 6-week-old infants across Europe: geographic influence beyond delivery mode, breast-feeding, and antibiotics. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010; 51: 77-84.
14. Rodríguez JM, Jiménez E, Merino V, Maldonado A, Marín ML, Fernández L, et al. Microbiota de la leche humana en condiciones fisiológicas. *Acta Pediatr Esp.* 2008; 66: 77-82.
15. Olivares M, Díaz-Ropero MP, Martín R, Rodríguez JM, Xaus J. Antimicrobial potential of four lactobacillus strains isolated from breast milk. *J Appl Microbiol.* 2006; 101: 72-79.
16. Rosenfeldt V, Benfeldt E, Valerius NH, Paerregaard A, Michaelsen KF. Effects of probiotics on gastrointestinal symptoms and small intestinal permeability in children with atopic dermatitis. *J Pediatr.* 2004; 145: 612-616.
17. Prescott SL, Björkstén B. Probiotics for the prevention or treatment of allergy diseases. *J Allergy Clin Immunol.* 2007; 10: 255-262.
18. Bermúdez-Brito M, Plaza-Díaz J, Muñoz-Quezada S, Gómez-Llorente C, Gil A. Probiotics mechanism of action. *Ann Nutr Metab.* 2012; 61: 160-174.
19. Ribas Malagrida S, García Gabarra A. Fórmulas para lactantes sanos: principales novedades de la Directiva 2006/141/CE sobre preparados para lactantes y preparados de continuación. *Acta Pediatr Esp.* 2007; 65: 391-403.
20. ESPGHAN Committee on Nutrition. 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: 238-250.
21. Gil-Campos M, López MA, Rodríguez-Benítez MV, Romero J, Roncero I, Linares MD, et al. Lactobacillus fermentum CECT 5716 is safe and well tolerated in infants of 1-6 months of age: a randomized controlled trial. *Pharmacol Res.* 2012; 65: 231-238.
22. Weizman Z, Asli G, Alsheikh A. Effects of a probiotic infant formula on infections in child care centers; comparison of two probiotic agents. *Pediatrics.* 2005; 115: 5-9.
23. Maldonado J, Lara-Villoslada F, Sierra S, Sempere L, Gómez M, Rodríguez JM, et al. Safety and tolerance of the human milk probiotic strain *Lactobacillus salivarius* CECT 5713 in 6-month-old children. *Nutrition.* 2010; 26: 1.082-1.087.
24. Corrêa NB, Péret Filho LA, Penna FJ, Lima FM, Nicoli JR. A randomized formula controlled trial of *Bifidobacterium lactis* and *Streptococcus thermophilus* for prevention of antibiotic-associated diarrhea in infants. *J Clin Gastroenterol.* 2005; 39: 385-389.
25. Saavedra J, Bauman NA, Oung I, Perman JA, Yolken RH. Feeding of *Bifidobacterium bifidum* and *Streptococcus thermophilus* to infants in hospital for prevention of diarrhoea and shedding of rotavirus. *Lancet.* 1994; 344: 1.046-1.049.
26. Mugambi M, Musekiwa A, Lombard M, Young T, Blaauw R. Synbiotics, probiotics or prebiotics in infant formula for full term infants: a systematic review. *Nutr J.* 2012; 11.81. Disponible en: <http://www.Nutritionj.com/content/11/11/81>
27. Maldonado J, Cañabate F, Sempere L, Vela F, Sánchez AR, Narbona E, et al. Human milk probiotic *Lactobacillus fermentum* CECT 5716 reduce the incidence of gastrointestinal and upper respiratory tract infections in infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012; 54: 55-61.
28. Taipale T, Pienihäkkinen K, Isolauri E, Larsen C, Brockmann E, Alanen P, et al. *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BB-12 in reducing the risk of infections in infancy. *Br J Nutr.* 2011; 105: 409-416.
29. Olivares M, Díaz-Ropero MP, Sierra S, Lara-Villoslada F, Fonolla J, Navas M, et al. Oral intake of *Lactobacillus fermentum* CECT 5716 enhances the effect of influenza vaccination. *Nutrition.* 2007; 23: 254-260.
30. Tang ML, Lahtinen SJ, Boyle RJ. Probiotics and prebiotics: clinical effects in allergic disease. *Curr Opin Pediatr.* 2010; 22: 626-634.
31. Osborn DA, Sinn JK. Probiotics in infants for prevention of allergic disease and food hypersensitivity. *Cochrane Datab Syst Rev.* 2007; 4: CD006475.
32. Lee J, Seto D, Bielory L. Meta-analysis of clinical trials of probiotics for prevention and treatment of pediatric atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2008; 11: 116-121.
33. Pelucchi C, Chatenoud L, Turati F, Galeone C, Moja L, Bach JF, et al. Probiotics supplementation during pregnancy or infancy for the prevention of atopic dermatitis: a meta-analysis. *Epidemiology.* 2012; 23: 402-414.
34. Isolauri E, Rautava S, Salminen S. Probiotics in the development and treatment of allergic disease. *Gastroenterol Clin North Am.* 2012; 41: 747-762.
35. Brunser O, Figueroa G, Gatteland M, Haschke-Becher F, Magliola C, Rochat F, et al. Effects of probiotic or prebiotic supplemented milk formulas on fecal microbiota composition in infants. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2006; 15: 368-376.
36. Langhendries JP, Detry J, Van Hees J, Lambray JM, Darimont J, Mozin M, et al. Effect of a fermented infant formula containing viable bifidobacteria on the faecal flora composition and pH of healthy full-term infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1995; 21: 177-181.
37. Cilla A, Lacomba R, García-Llatas G, Alegría A. Prebióticos y nucleótidos en alimentación infantil; revisión de la evidencia. *Nutr Hosp.* 2012; 27: 1.037-1.048.
38. Moreno Villares JM. Prebióticos en las fórmulas para lactantes. ¿Podemos modificar la respuesta inmune? *An Pediatr (Barc).* 2008; 68: 286-294.
39. Jeong K, Nguyen V, Kin J. Human milk oligosaccharides: the novel modulation of intestinal microbiota. *BMB Reports.* 2012; 45: 433-441.

40. Wong JM, de Souza R, Kendall CW, Emam A, Jenkins DJ. Colonic health: fermentation and short chain fatty acids. *J Clin Gastroenterol.* 2006; 40: 235-243.
41. Malowski KM, Vieira AT, Ng A, Kramich J, Siervo F, Yu D, et al. Regulation of antiinflammatory response by gut microbiota and chemoattractant receptor GPR 43. *Nature.* 2009; 461: 182-186.
42. Veereman-Wauters G, Staelens S, Van de Broeck H, Plaskic K, Wesling F, Roger LC, et al. Physiological and bifidogenic effects of prebiotic supplements in infancy formulae. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2011; 52: 763-771.
43. Scalabrin DMF, Mitmesser SH, Welling GW, Harris CL, Marunycz JD, Walker DC, et al. New prebiotic blend of polydextrose and galacto-oligosaccharides has a bifidogenic effect in young infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012; 54: 343-352.
44. 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: 1.091-1.095.
45. Arslanoglu S, Moro GE, Boehm G. Early supplementation of prebiotic oligosaccharides protects formula-fed infants against infections during the first 6 months of life. *J Nutr.* 2007; 137: 2.420-2.424.
46. Bruzzese E, Volpicelli M, Squeglia V, Bruzzese D, Salvini F, Briscaglia M, et al. A formula containing galacto- and fructo-oligosaccharides prevents intestinal and extraintestinal infections: an observational study. *Clin Nutr.* 2009; 28: 156-161.
47. Scholtens PA, Alliet P, Raes M, Allu MS, Kroes H, Boehm G, et al. Fecal secretory immunoglobulin A is increased in healthy infants who receive a formula with short-chain galacto-oligosaccharides and long-chain fructo-oligosaccharides. *J Nutr.* 2008; 138: 1.141-1.147.
48. Raes M, Scholtens PA, Alliet P, Hensen K, Jougen H, Boehm G, et al. Exploration of basal immune parameters in healthy infants receiving an infant milk formula supplemented with prebiotics. *Pediatr Allergy Immunol.* 2010; 21 (2 Pt 2): e377-e385 [doi: 10.1111/j.1399-3038.2009.00957.x].
49. 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 infants. *Acta Paediatr.* 2005; 94: 31S-33S.
50. Xiao-Ming B, Xiao-Yu Z, Wei-Hua Z, Wen-Liang Y, Wei P, Wei-Li Z, et al. Supplementation of milk formula with micro-flora and fermentation in term infants. *Chin Med J.* 2004; 117: 927-931.
51. Rodríguez-Palmero M, Campoy C, Urraca O, Alonso J, Maldonado J, Varea V, et al. Effects of long-term supplementation with a mixture of short and long chain inuline-type oligosaccharides on faecal microbiota in infants. *Ann Nutr Metab.* 2013; 61 Supl 1: e667-e668.
52. Blasco J, Bernal MJ, Martínez R, Dalmau J, Vasallo MI, Espin B, et al. Infant formula with galactooligosaccharides stimulates bifidobacterium population, without reduction of infections in the first year of age on healthy infants. *Ann Nutr Metab.* 2013; 61 Supl 1: 1.680-1.681.
53. Moro G, Arslanoglu S, Stahl B, Jelinek, Wanh H, Boehm G. A mixture of prebiotic oligosaccharides during the first six months of age. *Arch Dis Child.* 2006; 91: 814-819.
54. Penders J, Strobberingh EE, Van den Brandt PA, Thijs C. The role of the intestinal microbiota in the development of atopic disorders. *Allergy.* 2007; 62: 1.223-1.236.
55. Osborn DA, Sinn JHK. Prebiotics in infants for prevention of allergy disease and food hypersensitivity. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007; 4: CD006474.
56. Thomas DW, Geer FR, and Committee on Nutrition: Section on Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. Probiotics and prebiotics in pediatrics. *Pediatrics.* 2010; 126: 1.217-1.231.
57. Picaud JC, Chapalain V, Paineau D, Zoesrabichvili O, Bornet FR, Duhamel JF. Incidence of infectious diseases in infants fed follow-on formula containing synbiotics: an observational study. *Acta Paediatr.* 2010; 99: 1.695-1.700.