

Oligosacáridos en nutrición infantil: fórmula infantil, alimentación complementaria y del adolescente

I. Vitoria Miñana

Sección de Nutrición Infantil. Hospital «Lluís Alcanyis». Xàtiva (Valencia)

Resumen

Se han revisado los ensayos clínicos, aleatorizados y controlados sobre la adición de oligosacáridos (OS) en la nutrición infantil. La adición de la mezcla prebiótica de fructooligosacáridos (FOS) y galactooligosacáridos (GOS) a la fórmula infantil y de continuación aumenta el número total de bifidobacterias en heces y disminuye la consistencia de éstas. La fórmula infantil suplementada con 1,5 g/L de FOS es más bifidogénica que 3 g/L, y la adición de OS ácidos no tiene efecto sobre la flora intestinal. Una mezcla de GOS/FOS (0,8 g/L) en una fórmula de proteína hidrolizada reduce la incidencia de dermatitis atópica durante los primeros 6 meses. Los suplementos de FOS añadidos al cereal son bien tolerados y favorecen las deposiciones más frecuentes y blandas. Finalmente, la adición de oligofruktosa en adolescentes puede mejorar la absorción de calcio. En resumen, la mayoría de los estudios demuestran que la adición de OS es bifidogénica y produce unas heces más blandas, pero, salvo un trabajo sobre la atopia, no hay datos clínicos que permitan recomendar el empleo general de suplementación de OS en la alimentación infantil.

Abstract

Title: Oligosaccharides in childhood nutrition: infant formula, supplementary feeding and the adolescent diet

The authors have reviewed randomized, controlled clinical trials dealing with the supplementation of infant nutrition with oligosaccharides. The addition of a prebiotic mixture of galacto-oligosaccharides and fructo-oligosaccharides (GOS/FOS) to infant and follow-on formulas increases the total number of bifidobacteria in feces and may also soften stools. Infant formula supplemented with 1.5 g/L of FOS is more bifidogenic than formula with 3.0 g/L, and the addition of acidic oligosaccharides has no effect on the intestinal flora. A mixture of GOS/FOS (0.8 g/L) in hydrolyzed protein formula reduces the incidence of atopic dermatitis during the first six months of life. FOS supplements added to cereal are well tolerated and lead to more frequent and softer stools. Finally, the addition of oligofruktose to the adolescent diet can improve calcium absorption. In summary, the majority of studies demonstrate that the addition of oligosaccharides is bifidogenic and favors softer stools. However, with the exception of a study concerning atopic dermatitis, there is no clinical information that justifies recommending the general use of oligosaccharide supplementation in infant nutrition.

Palabras clave

Oligosacáridos, leche artificial, alimentación complementaria, prebiótico, microbiota intestinal

Keywords

Oligosaccharides, infant formula, supplementary feeding, prebiotic, intestinal microbiota

Introducción

Debido a la complejidad estructural y funcional de los oligosacáridos (OS) de la leche humana señalada en otro trabajo¹, se ha intentado añadir algunos OS a los alimentos destinados a los niños y adolescentes. Este nuevo tipo de alimentos son, en realidad, funcionales, ya que, según los criterios del consenso europeo de 1999², se demuestra de forma satisfactoria que poseen un efecto beneficioso sobre una o varias funciones específicas del organismo, más allá de los efectos nutricionales. Dichos alimentos deben demostrar sus efectos cuando se consumen en las cantidades habituales de la dieta.

Oligosacáridos utilizados para suplementar los alimentos

Se emplean distintos OS según el país de origen. Así, en la industria alimentaria de Europa y Estados Unidos se utilizan fructanos tipo inulina, fructooligosacáridos (FOS) y galactooligosacáridos (GOS), mientras que en Japón se emplean isomalto-OS y xilo-OS extraídos de plantas y sintetizados a partir de lactosa o sacarosa. Los fructanos tipo inulina y los FOS se obtienen de la cebolla, la banana, el trigo, el puerro y, sobre todo, la raíz de achicoria. El grado de polimerización de los fructanos tipo inulina es de 2-60, con una mayoría de 12 monómeros³.

Los FOS que se utilizan en la mayoría de los estudios con lactantes son de alto peso molecular (derivados de la inulina), pues los de menor peso molecular producen mucha flatulencia. Los GOS sintéticos suelen tener un grado de polimerización de 3-7 y se sintetizan añadiendo unidades de galactosa a un residuo de glucosa. En los estudios realizados en lactantes en quienes se ha empleado una mezcla de GOS y FOS, la proporción es de 9:1, tratando de lograr un peso molecular semejante al de los OS neutros de la leche materna⁴. Además, previamente se había demostrado que esta mezcla de OS tiene efectos bifidogénicos⁵. Por todo ello, se ha intentado demostrar que la adición de OS similares a los de la leche humana a las fórmulas infantiles puede ser beneficiosa⁶.

Oligosacáridos en fórmulas infantiles

Según el Comité de Nutrición de la Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátricas (ESPGHAN), publicado en noviembre de 2004, hasta enero de 2004 había 3 ensayos clínicos aleatorizados (ECA) en que se añadió suplementos de OS a fórmulas infantiles⁷. Estos 3 estudios⁸⁻¹⁰ incluyen un total de 286 niños (148 en el grupo experimental y 138 controles). En todos los casos se empleó una mezcla de GOS (90%) y FOS (10%), y en uno de ellos se utilizó una concentración variable de 0,4, 0,8 y 1 g de OS por 100 mL.

Las principales conclusiones fueron:

- Se produce un aumento de bifidobacterias (BFD) en las heces.
- Este aumento de BFD es dosisdependiente.
- El aumento de *Lactobacillus* (LB) sólo se demuestra en un estudio⁸.
- No hay diferencias en el número de niños con cultivo de heces positivo a bacterias potencialmente patógenas (*Bacteroides*, *Escherichia coli*, *Citrobacter*, *Enterobacter*) en 2 estudios^{8,9}.
- Los 3 estudios constatan heces más blandas y una mayor frecuencia diaria.

- El crecimiento es adecuado. En un trabajo se estudia el aminograma, que presenta escasas diferencias con el del niño lactado al pecho.

En resumen, no había diferencias en cuanto a la seguridad y la eficacia de las fórmulas. El Comité de Nutrición de la ESPGHAN encontró dificultades para poder afirmar que la adición de FOS y GOS a las fórmulas tenía un efecto beneficioso basándose en las siguientes afirmaciones:

- Se indica que a corto plazo se incrementa el número de BFD pero no de las cepas (beneficiosas y patógenas).
- No está demostrado que el número total de BFD aumentado se relacione con las funciones o los resultados de modulación o inflamación intestinal.
- El neonato pretérmino en unidades de cuidados intensivos tiene un patrón anormal de colonización intestinal y su flora puede contener menos LB y BFD, por lo que el exceso de OS quizás no siempre tendría efectos beneficiosos.
- Ningún ensayo clínico ha demostrado un beneficio (infecciones o alergias).
- El hecho de que las heces sean más blandas y más frecuentes ¿es siempre beneficioso?, ¿hay una idéntica biodisponibilidad de nutrientes?, ¿no hay pérdidas excesivas en los primeros meses en que hay inmadurez renal?

Posteriormente a esta revisión se han publicado 4 ensayos clínicos aleatorizados (tabla 1). El primero¹¹ se trataba de un ECA doble ciego en el que se incluyeron 53 lactantes de 4-12 semanas de vida (19 tomaban fórmula, 19 lactancia materna y 15 fórmula suplementada con OS [0,8 g/100 mL de GOS/FOS 9:1]). Se intentaba demostrar el efecto bifidogénico de los OS. Los lactantes que tomaron fórmulas suplementadas con OS tenían un mayor porcentaje de BFD (pero no en valor absoluto) y un pH fecal más ácido. Al igual que en la flora bifidógena de los niños lactados al pecho, se producen ácidos grasos de cadena corta y, sobre todo, acetato y menos propionato y butirato. También se constata un aumento de L-lactato. La conclusión del trabajo es que la adición de OS haría que la flora intestinal fuera más parecida a la de los

TABLA 1

Ensayos clínicos sobre fórmula suplementada con oligosacáridos tras el estudio de la ESPGHAN⁷

Autores (ref.)	N.º de lactantes	Subgrupos	Edad	Tipo OS	Duración	Otros
Knol et al. ¹¹	53	FS: 19 LM: 19 FA/OS: 15	4-12 semanas	FOS/GOS (1:9): 0,8 g/100 mL	6 semanas	
Euler et al. ¹²	72	LM: 14 FA/OS (FOS 3 g/L): 28 FA/OS (FOS 1,5 g/L): 30	2-6 semanas	FOS: 3 y 1,5 g/L	5 semanas	Ensayo aleatorizado cruzado
Fanaro et al. ¹³	46	FS: 15 FA/OSA: 16 FA/OS/OSA: 15	2-6 días	OSA: 0,2 g/L OS/OSA: 0,6-0,2 g/L	6 semanas	Proponen estudiar la acción de OSA
Mihatsch et al. ¹⁴	20	FA: 10 FA/OS: 10	11-84 días	FOS/GOS: 1 g/100 mL	14 días	Edad gestacional de 24-31 semanas

FA: fórmula artificial; FS: fórmula estándar; OS: oligosacáridos; OSA: oligosacáridos ácidos; FOS: fructooligosacáridos; GOS: galactooligosacáridos; LM: leche materna.

niños lactados al pecho, pero no está claro que tenga efectos beneficiosos sobre la frecuencia de infecciones gastrointestinales o alérgicas.

En otro trabajo, un ECA cruzado, se incluyeron 72 lactantes¹². De ellos, 14 tomaban pecho y no se distribuyeron aleatoriamente. De los 58 lactantes aleatorizados, todos tomaron fórmulas estándares las semanas 1, 3 y 5, y fórmula suplementada con FOS las semanas 2 y 4 (28 con 3 g/L y 30 con 1,5 g/L). Tras 1 semana de intervención, se demostró que no había cambios en el número de BFD y LB a los 7 días; el número de BFD era mayor en el grupo suplementado con FOS 1,5 g/L (incluso más que con lactancia materna). Además, el número de cepas de *Enterococcus* y *Bacteroides*, que ya era mayor con fórmula antes del estudio, continuaba igual tras el suplemento de FOS. Con suplemento de FOS 3 g/L se refieren efectos indeseables: flatulencia (39%) y regurgitaciones (44%). Los propios autores reconocen que 1 semana de FOS puede ser insuficiente y que quizás sea mejor emplear 1,5 g/L en vez de 3 g/L.

En un tercer estudio¹³, basándose en que en la leche humana el 75-85% de los OS son neutros y el 15-25% son ácidos, se propone un ECA prospectivo doble ciego en el que se incluyen 3 grupos de lactantes: fórmula estándar (15 lactantes), fórmula con OS ácidos 0,2 g/dL (16 lactantes) y fórmula con 0,2 g/dL de OS ácidos y 0,6 g/dL de la mezcla GOS/FOS (15 lactantes). La duración fue de 6 semanas. Los OS ácidos de la leche humana contienen ácido siálico, pero no se pueden sintetizar para productos dietéticos con sialiltransferasas. Por ello, los autores recurrieron a OS derivados de la pectina de zanahoria cocinada, con OS derivados del ácido galacturónico. Se comprobó que el número de BFD y LB aumenta con la mezcla completa, pero no con OS ácidos. La consistencia de las heces es menor a medida que aumenta la concentración de OS, y el pH fecal es más ácido en la mezcla de OS. Los autores creen que los OS ácidos quizás tengan otra función no bifidogénica, o tal vez la dosis era baja.

Finalmente, en el estudio de Mihatsch et al.¹⁴ se incluyeron 20 lactantes de 11-84 días pretérmino (con una edad gestacional de 24-31 semanas) en un ECA doble ciego, en el que se demostró que la adición de 1 g/100 mL de la mezcla de FOS/GOS produce una mejoría en la viscosidad de las deposiciones y el tiempo de tránsito gastrointestinal.

Oligosacáridos en la alimentación complementaria

Se han realizado 2 ECA en lactantes sanos a los que se les ha añadido OS en las papillas. En el primero¹⁵, a 56 lactantes de 4-12 meses, que habían nacido a término, se les añadió 0,75 g de FOS por ración con una dosis diaria máxima de 3 g. EL periodo de intervención fue de 28 días. Entre las conclusiones más importantes del estudio destaca la formación de heces más blandas y frecuentes, pero no hay diferencias en el pH de éstas. En el otro estudio¹⁶, a 25 lactantes de 4-6 meses se les administró 1,5 g de la mezcla de GOS/FOS (9:1) durante 6 semanas. Se demostró el efecto bifidogénico al comprobar un

mayor porcentaje de BFD, aunque no un mayor número absoluto. No hubo diferencias en el pH ni en los ácidos grasos de cadena corta (AGCC), excepto el butirato. Sin embargo, hay que resaltar un factor de confusión al incluir niños lactados al pecho y con lactancia artificial, así como un pequeño tamaño muestral (9 casos para medir los AGCC).

También se han realizado 2 ECA en lactantes con diarrea. En el primero¹⁷, se incluyeron 282 lactantes de 6-12 meses que tomaron 0,55 g de FOS por cada 15 g de cereales. No se demostraron cambios en la prevalencia de diarrea ni en el nivel de seroconversión frente a la inmunización por *Haemophilus influenzae* tipo B. En el otro estudio¹⁸, realizado por el Grupo de Trabajo de Infecciones Intestinales de la ESPGHAN, a 144 niños de 1-36 meses se les administró un suero de rehidratación oral que contenía OS en un 18,5%, inulina en un 21,5%, y el resto eran polisacáridos. No se demostró mejoría en el número de deposiciones, en el porcentaje de deshidrataciones ni en la necesidad de ingreso hospitalario para tratamiento intravenoso.

Oligosacáridos y adolescencia

En adolescentes se han realizado 2 ECA en que se ha añadido oligofruktosa (OF) en la dieta con la finalidad de comprobar si mejoraba la absorción de calcio. En el primer estudio¹⁹, se incluyó a 59 niñas de 11-14 años que tomaron un suplemento de 8 g de OF, u OF con inulina o placebo (sacarosa) durante 3 semanas. Se demostró que el empleo de la mezcla de inulina y OF mejoraba la absorción de calcio casi un 8%. En otro trabajo ECA cruzado²⁰, a 12 adolescentes varones de 14-16 años se les suplementó la dieta con 15 g de OF durante 9 días, y se demostró asimismo un incremento medio de la absorción del calcio de un 10%.

Otros posibles efectos de los oligosacáridos

Aparte de los 2 principales efectos de los OS de la leche humana señalados anteriormente (antifécciosos y bifidogénicos), hay otros posibles efectos que han sido estudiados a partir de la adición de OS en los alimentos:

Modulación del sistema inmunitario

Con la finalidad de demostrar el efecto sobre la modulación inmunitaria, se han diseñado varios estudios de tipo experimental.

En primer lugar, la acción de los FOS/GOS sobre la respuesta Th₁ a la vacunación se ha estudiado en un modelo animal. Los datos demostraron un incremento significativo en la respuesta inmunitaria con una dieta suplementada en FOS/GOS. El mayor incremento se observó en los animales a los que se les dio el suplemento 14 días antes de la vacuna. Este efecto no se observa si el suplemento se ofrece después de la vacunación²¹. En otro estudio se demostró, de forma experimental, un mayor contenido en inmunoglobulina (Ig) A secretora antipoliomielitis en las ratas alimentadas con suplemento de FOS/GOS²².

En un segundo grupo experimental, se comprobó el efecto del suplemento de FOS/GOS en la dieta sobre la reacción alérgica.

gica a la sensibilización con ovoalbúmina. La alimentación con OS disminuyó la hiperactividad del sistema bronquial estimulado con metacolina. Además, la IgE total en plasma fue significativamente menor que en los animales alimentados con dieta estándar sin OS. Así pues, los FOS/GOS serían capaces de reducir la respuesta alérgica relacionada con las células Th₂²³, de modo que, al menos de forma experimental, los OS podrían activar las células Th₁ e inhibir las Th₂.

Finalmente, el empleo de fórmula hidrolizada con 0,8 g/L de FOS/GOS en relación estándar de 9:1 frente a la fórmula hidrolizada con maltodextrina como placebo ha demostrado por primera vez en un ECA con lactantes de riesgo de dermatitis atópica que disminuye la incidencia un 70%²⁴.

Efectos sobre los lípidos

Los fructanos tipo inulina tienen un efecto sobre los niveles de triglicéridos (TG) y de colesterol en ratones. Además, pueden ejercer una función protectora en el depósito de TG en el hígado y la prevención de esteatosis hepática. También en adultos la inulina parece efectiva, sobre todo en el descenso de los TG, probablemente debido a una disminución de la lipogénesis *de novo* en el hígado, aunque se desconoce el motivo por el que desciende el colesterol²⁵.

Acciones sobre la inflamación intestinal

En la enfermedad inflamatoria intestinal, se ha demostrado una respuesta inmunitaria exagerada frente a las bacterias comensales. Las bacterias influyen localmente sobre las respuestas de la mucosa, de modo que si se restablece la flora rica en BFD, podría ser beneficioso²⁶. En este sentido, de forma experimental, en los ratones a los que se les induce una lesión mucosa mejora el índice de actividad histológica y enzimática con la adición de inulina²⁷, probablemente por medio de la acción de péptidos gastrointestinales²⁸. También en un estudio preliminar en humanos se ha comprobado un índice de actividad de pouchitis menor en el grupo de pacientes que tomó inulina durante 3 semanas²⁹.

Bibliografía

- Vitoria I. Oligosacáridos en leche humana. *Acta Pediatr Esp.* 2007.
- Diplock AT, Aggett PJ, Ashwell M, Bornet F, Fern EB, Roberfroid MB. International Life Sciences Institute. Scientific concepts of functional foods in Europe: consensus document. *Br J Nutr.* 1999; 81 Supl 1: 1-27.
- Roberfroid M. Introducing inulin-type fructans. *Br J Nutr.* 2005; 93 Supl 1: 13-25.
- Boehm G, Fanaro S, Jelinek J, Stahl B, Marini A. Prebiotic concept for infant nutrition. *Acta Paediatr.* 2003; 91 Supl: 64-67.
- Moro GE, Arslanoglu S. Reproducing the bifidogenic effect of human milk in formula-fed infants: why and how? *Acta Paediatr.* 2005; 94 Supl: 14-17.
- Vandenplas Y. Oligosaccharides in infant formula. *Br J Nutr.* 2002; 87 Supl 2: 293-296.
- Agostoni C, Axelsson I, Goulet O, Koletzko B, Michaelsen KF, Puntis JW, et al; ESPGHAN Committee on Nutrition. Prebiotic oligosaccharides in dietetic products for infants: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2004; 39: 465-473.
- Moro G, Minoli I, Mosca M, Fanaro S, Jelinek J, Stahl B, et al. Dosage-related bifidogenic effects of galacto- and fructooligosaccharides in formula-fed term infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2002; 34: 291-295.
- Boehm G, Lidestri M, Casetta P, Jelinek J, Negretti F, Stahl B, et al. Supplementation of a bovine milk formula with an oligosaccharide mixture increases counts of faecal bifidobacteria in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2002; 86: 178F-181F.
- Schmelzle H, Wirth S, Skopnik H, Radke M, Knol J, Bockler HM, et al. Randomized double-blind study of the nutritional efficacy and bifidogenicity of a new infant formula containing partially hydrolyzed protein, a high beta-palmitic acid level, and nondigestible oligosaccharides. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2003; 36: 343-351.
- Knol J, Scholtens P, Kafka C, Steenbakkens J, Gro S, Helm K, et al. Colon microflora in infants fed formula with galacto- and fructo-oligosaccharides: more like breast-fed infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2005; 40: 36-42.
- Euler AR, Mitchell DK, Kline R, Pickering LK. Prebiotic effect of fructo-oligosaccharide supplemented term infant formula at two concentrations compared with unsupplemented formula and human milk. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2005; 40: 157-164.
- Fanaro S, Jelinek J, Stahl B, Boehm G, Kock R, Vigi V. Acidic oligosaccharides from pectin hydrolysate as new component for infant formulae: effect on intestinal flora, stool characteristics, and pH. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2005; 41: 186-190.
- Mihatsch WA, Hoegel J, Pohlandt F. Prebiotic oligosaccharides reduce stool viscosity and accelerate gastrointestinal transport in preterm infants. *Acta Paediatr.* 2006; 95: 843-848.
- Moore N, Chao C, Yang LP, Storm H, Oliva-Hemker M, Saavedra JM. Effects of fructo-oligosaccharide-supplemented infant cereal: a double-blind, randomized trial. *Br J Nutr.* 2003; 90: 581-587.
- Scholtens PA, Alles MS, Bindels JG, Van der Linde EG, Tolboom JJ, Knol J. Bifidogenic effects of solid weaning foods with added prebiotic oligosaccharides: a randomised controlled clinical trial. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2006; 42: 553-559.
- Duggan C, Penny ME, Hibberd P, Gil A, Huapaya A, Cooper A, et al. Oligofructose-supplemented infant cereal: 2 randomized, blinded, community-based trials in Peruvian infants. *Am J Clin Nutr.* 2003; 77: 937-942.
- Hoekstra JH, Szajewska H, Zikri MA, Micetic-Turk D, Weizman Z, Papadopoulou A, et al. Oral rehydration solution containing a mixture of non-digestible carbohydrates in the treatment of acute diarrhea: a multicenter randomized placebo controlled study on behalf of the ESPGHAN Working Group on Intestinal Infections. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2004; 39: 239-245.
- Griffin IJ, Davila PM, Abrams SA. Non-digestible oligosaccharides and calcium absorption in girls with adequate calcium intakes. *Br J Nutr.* 2002; 87 Supl 2: 187-191.
- Van den Heuvel EG, Muys T, Van Dokkum W, Schaafsma G. Oligofructose stimulates calcium absorption in adolescents. *Am J Clin Nutr.* 1999; 69(3): 544-548.
- Vos AP, Haarman M, Buco A, Govers M, Knol J, Garssen J, et al. A specific prebiotic oligosaccharide mixture stimulates delayed-type hypersensitivity in a murine influenza vaccination model. *Int Immunopharmacol.* 2006; 6: 1.277-1.286.
- Mullie C, Yazourh A, Thibault H, Odou MF, Singer E, Kalach N, et al. Increased poliovirus-specific intestinal antibody response coincides with promotion of *Bifidobacterium longum*-infantis and

- Bifidobacterium breve in infants: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pediatr Res.* 2004; 56: 791-795.
23. Jutel M, Akdis M, Blaser K, Akdis CA. Are regulatory T cells the target of venom immunotherapy? *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2005; 5: 365-369.
24. Moro G, Arslanoglu S, Stahl B, Jelinek J, Wahn U, Boehm G. A mixture of prebiotic oligosaccharides reduces the incidence of atopic dermatitis during the first six months of age. *Arch Dis Child* 2006; 91: 814-819.
25. Beylot M. Effects of inulin-type fructans on lipid metabolism in man and in animal models. *Br J Nutr.* 2005; 93 Supl 1: 163-168.
26. Guarner F. Inulin and oligofructose: impact on intestinal diseases and disorders. *Br J Nutr.* 2005; 93 Supl 1: 61-65.
27. Videla S, Vilaseca J, Antolin M, García-Lafuente A, Guarner F, Crespo E, et al. Dietary inulin improves distal colitis induced by dextran sodium sulfate in the rat. *Am J Gastroenterol.* 2001; 96: 1.486-1.493.
28. Delzenne NM, Cani PD, Daubioul C, Neyrinck AM. Impact of inulin and oligofructose on gastrointestinal peptides. *Br J Nutr.* 2005; 93 Supl 1: 157-161.
29. Welters CF, Heineman E, Thunnissen FB, Van den Bogaard AE, Soeters PB, Baeten CG. Effect of dietary inulin supplementation on inflammation of pouch mucosa in patients with an ileal pouch-anal anastomosis. *Dis Colon Rectum.* 2002; 45: 621-627.