



Temas selectos

de nutrición materno-infantil



**IMPACTO DE
LA NUTRICIÓN**
EN EL
NEURODESARROLLO

**EL PAPEL DE LOS HMOS
COMO COMPONENTE
BIOACTIVO CLAVE**

EN EL DESARROLLO
CEREBRAL DEL LACTANTE

**EVIDENCIA DE LOS
OLIGOSACÁRIDOS DE LA
LECHE HUMANA**

EN LA SALUD DIGESTIVA

SUMARIO

03

EDITORIAL

12

EL PAPEL DE LOS HMOS
COMO COMPONENTE
BIOACTIVO CLAVE EN EL
DESARROLLO CEREBRAL
DEL LACTANTE

04

NOTAS RELEVANTES

17

EVIDENCIA DE LOS
OLIGOSACÁRIDOS DE
LA LECHE HUMANA EN
LA SALUD DIGESTIVA

05

IMPACTO DE LA
NUTRICIÓN EN EL
NEURODESARROLLO

EDITORIAL

Estimado lector esperando que el volumen 1 de la Revista Digital de Nutrición Materno-Infantil haya sido de su interés y utilidad en su práctica clínica, presentamos en este segundo volumen, temas escritos por grandes profesionales del área de la nutrición que nos llevarán por el conocimiento de los últimos avances del impacto de la nutrición en el neurodesarrollo, el papel que juegan los HMOs como componente bioactivo en el desarrollo cerebral del lactante y un par de temas que nos conducen en un repaso de la importancia del efecto simbiótico en la salud del lactante y la evidencia de la salud digestiva que brindan los oligosacáridos de la leche humana.

Esperamos estos temas le sean útiles en su desempeño profesional para la atención de sus pacientes, ya que estamos comprometidos en brindarle información actualizada y de interés en el ámbito de la nutrición pediátrica reiterando que nuestro objetivo principal es la educación médica continua con temas actuales en nutrición materno-infantil que estarán desarrollados por un amplio grupo de expertos líderes que cuentan con una gran experiencia en el área.

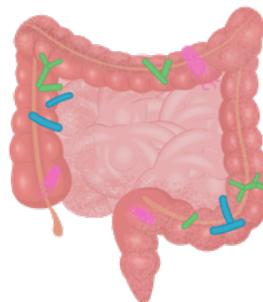
NOTAS RELEVANTES



NUTRIENDO EL CEREBRO

Entre los 5 y los 15 años de edad, el volumen de materia gris alcanza su punto máximo y el cerebro alcanza su volumen adulto final. Este período está marcado por la tasa más alta de desarrollo en áreas específicas del cerebro, incluidas las relacionadas con funciones complejas como la memoria, la resolución de problemas, el lenguaje y las conductas sociales. El crecimiento y desarrollo del cerebro durante este período sientan las bases para las habilidades cognitivas, motoras y socioemocionales, y el rendimiento académico durante el resto de la niñez y la edad adulta. El crecimiento y desarrollo del cerebro durante los años escolares dependen en gran medida de una nutrición adecuada y, en particular, de cinco nutrientes esenciales: hierro, zinc, DHA, ácido fólico y vitamina B12. Descubre más información en la siguiente infografía.

<https://www.nestlenutrition-institute.org/resources/infographics/details/transformative-10-nourishing-brain>



HMO Y DESARROLLO DE LA MICROBIOTA INTESTINAL: ¿CUÁL ES LA EVIDENCIA ACTUAL?

Con el avance de la tecnología y las actividades de investigación, el conocimiento sobre cómo los oligosacáridos de la leche humana, o HMOs, beneficiarán al bebé aumenta constantemente, y hay más HMOs disponibles para la nutrición infantil. Un nuevo ensayo aleatorizado, controlado y doble ciego sobre la suplementación con una mezcla única de 5 HMOs y muestra que promueven el desarrollo intestinal en los bebés al apoyar el sistema inmunitario intestinal, una barrera intestinal saludable y moldear el microbioma intestinal más parecido al de los bebés amamantados. Descubre más información sobre este estudio clínico en la siguiente infografía.

<https://www.nestlenutrition-institute.org/resources/infographics/details/hmos-and-gut-development-what-current-evidence>



01

IMPACTO DE LA NUTRICIÓN EN EL NEURODESARROLLO

Por:

Dr. Juan Carlos García-Beristain

Neurólogo Pediatra, Master en Neuroinmunología. Adscrito al departamento de Neurología. Hospital Infantil de México Federico Gómez, CDMX.

Se han identificado asociaciones entre varias deficiencias de micronutrientes y alteraciones del desarrollo neurológico durante la gestación. Actualmente es bien sabido que la dieta durante el embarazo y la etapa neonatal pueden afectar la colonización de la microbiota intestinal durante la vida temprana así como la composición de la misma, la cual está relacionada con cambios en el metabolismo, el equilibrio energético y alteraciones del sistema inmunológico a través de la interacción entre los metabolitos de esta microbiota y los receptores del huésped por el eje intestino-cerebro. En este sentido, los micronutrientes contenidos en la leche materna y posteriormente en los alimentos de consumo para los pequeños lactantes resultan fundamentales en la intervención e impacto del neurodesarrollo. Las intervenciones nutricionales realizadas durante los primeros años de vida pueden permitir un desarrollo cerebral adecuado y con ello mejorar condiciones que incluso prevengan enfermedades durante el desarrollo; esto de la mano de equipo multidisciplinario que logre llevar a la práctica el conocimiento de la importancia de la nutrición y el desarrollo óptimo del cerebro de cada niño o niña.

PALABRAS CLAVE:

Neurodesarrollo, nutrición, lactante, crecimiento

NUTRICIÓN, NEURODESARROLLO Y SUS IMPACTOS

Durante la gestación, la notable tasa de desarrollo, particularmente en el cerebro, no tiene comparación con ninguna otra etapa de la vida.

La transformación de un cigoto unicelular a un recién nacido humano es un proceso dramático y dinámico. Durante la gestación, la notable tasa de desarrollo, particularmente en el cerebro, no tiene comparación con ninguna otra etapa de la vida.

Se han identificado asociaciones entre varias deficiencias de micronutrientes y resultados del desarrollo neurológico durante la gestación:

- 1) El folato es quizás el nutriente más conocido que, cuando es deficiente, se asocia con defectos del tubo neural.
- 2) Se reconoce que la colina es importante para el desarrollo del tubo neural.
- 3) La vitamina B contribuye a la metilación del ADN y la síntesis de epinefrina, junto con la síntesis de metionina.
- 4) El zinc es importante para la formación, la migración y la generación de sinapsis de las neuronas y, si se administra como suplemento, puede reducir el riesgo de parto prematuro.
- 5) El triptófano es un aminoácido esencial necesario para la formación de neurotransmisores.
- 6) Los ácidos grasos Ω -3 son necesarios para el desarrollo de las membranas de las células neurales.
- 7) La deficiencia de yodo materna puede alterar la neurogénesis fetal, la migración neuronal, la sinaptogénesis y la mielinización, de igual forma tiene el potencial de efectos posnatales continuos debido a los bajos niveles de yodo en la leche materna.¹

De lo anterior también es bien sabido entonces que la dieta durante el embarazo y la etapa neonatal puede afectar la colonización de la microbiota intestinal durante la vida temprana, lo cual puede influir en la salud del lactante. Diversos estudios han mostrado que la composición de la microbiota intestinal está relacionada con cambios en el metabolismo, el equilibrio energético y alteraciones del sistema inmunológico a través de la interacción entre los metabolitos de la microbiota y los receptores del huésped por el eje intestino-cerebro. Además, estudios recientes sugieren que la disbiosis intestinal en la microbiota puede causar trastornos cognitivos y problemas del neurodesarrollo.²

Partiendo desde los estudios de revisión recientes como el publicado por Ottolini et.al en 2020 en donde comenta que estudios realizados en resonancia magnética a recién nacidos de término sugieren que los beneficios para el desarrollo neurológico pueden partir de una mejora en este desarrollo a través de la estructura cerebral originado por la leche materna.

Estos estudios de resonancia magnética han permitido observar de manera directa un incremento significativo en la fracción de agua de mielina medida en la sustancia blanca en áreas específicas de la visión, lenguaje, y cognición, logrando un mejor desarrollo corroborado por volumetría en pacientes en edad escolar. Del mismo modo Ou et.al encontraron que la leche materna comparada con el uso de fórmula se asoció con un mayor volumen de materia gris en los lóbulos parietal y temporal, al igual que la mejora en la activación de las regiones occipital, frontal y temporal.

Respecto a lo anterior, la duración de la lactancia también juega un papel importante en el desarrollo del cerebro de los recién nacidos, en el estudio realizado por Deoni et.al se determinó que los bebés que se amamantaban de manera prolongada (más de 15 meses) demostraron un aumento de la fracción de mielina en regiones de lenguaje, visión y control motor asociado con motricidad fina y gruesa.³

En este sentido los micronutrientes contenidos en la leche materna y posteriormente en los alimentos de consumo para los pequeños lactantes resultan fundamentales en la intervención e impacto del neurodesarrollo.

Dentro de los elementos nutricionales más importantes que tienen una importante participación en el desarrollo cerebral del niño y que deben ser considerados en su alimentación se encuentran:

Colina

Es la principal fuente de grupos metilos necesarios para la metilación del ácido desoxirribonucleico (ADN) e histonas, la colina participa en la diferenciación, migración y proliferación neuronal. Su aporte favorece la proliferación neural, disminuye la apoptosis en el hipocampo, aumenta el tamaño de las neuronas, mejora el aprendizaje y la memoria visuoespacial y auditiva.

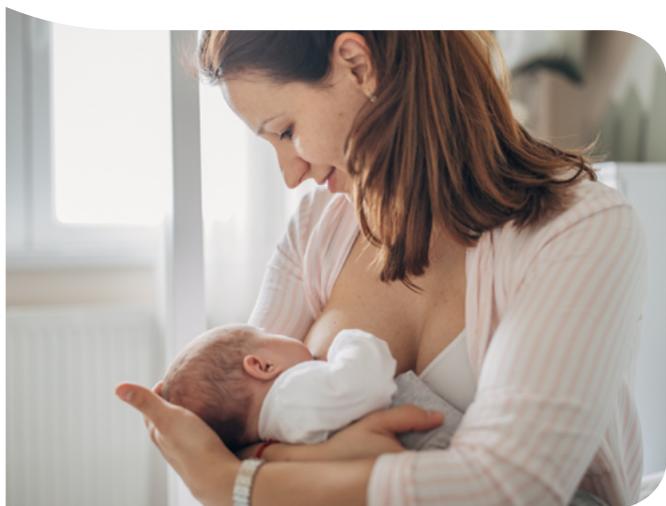
Yodo

Hay una evidencia inequívoca del daño cerebral producido por la deficiencia grave de yodo en el embarazo, sin embargo, no se conoce con precisión el daño producido por la deficiencia leve o moderada, o el efecto de suplementaciones tardías en el embarazo.

Las madres lactantes que consumen sal yodada pueden transferir cantidades de yodo adecuadas a sus bebés a través de la leche materna. Los expertos no recomiendan sal durante el primer año de vida ni leche de vaca en este periodo, la deficiencia de hierro es de alta prevalencia y afecta el metabolismo de yodo.

Hierro

La anemia por deficiencia de hierro puede afectar a menores de 2 años, lo cual se considera un período de vulnerabilidad para el desarrollo del sistema nervioso central. Fue demostrado que lactantes con anemia por deficiencia de hierro presentaron resultados más bajos en las pruebas de desarrollo



La duración de la lactancia

juega un papel importante en el desarrollo del cerebro de los recién nacidos

mental y psicomotor que los niños sin deficiencia. Se demostró que los niños con anemia por deficiencia de hierro moderada durante los primeros meses de vida, que se corregían luego de los 5 años, continuaban con bajo rendimiento en las pruebas de evaluación del neurodesarrollo.

El hierro es esencial para la mielinización y se demostró que la deficiencia producía deficiencia permanente del número de receptores de dopamina y empeoramiento de la neurotransmisión.

En niños con anemia, se halló una transmisión más lenta a través de la vía auditiva del tronco cerebral, relacionada con hipomielinización.

La leche humana contiene niveles de lactoferrina significativamente más altos que la leche bovina. Según una reciente revisión del rol de la lactoferrina en el neurodesarrollo, pareciera ser un nutriente importante para el desarrollo neurológico, la neuroprotección y la función cognitiva durante el período de crecimiento rápido del cerebro.

Calcio

Los canales de calcio constituyen el enlace fundamental entre las señales eléctricas de la superficie de la membrana y las respuestas bioquímicas intracelulares. El calcio también participa como segundo mensajero en la transducción de las señales que controlan la producción de neuronas y células gliales. Los neuroblastos del neuroepitelio son los primeros precursores de las poblaciones neuronales que tras la inducción neural deben crecer y proliferar para producir un gran número de células y así dar forma al sistema nervioso.

Zinc

Zinc es un oligoelemento de gran importancia para el desarrollo prenatal y posnatal. Sus funciones están relacionadas con la expresión de genes, el desarrollo y replicación de células y ADN los cuales son elementos críticos para el crecimiento celular, la diferenciación y el metabolismo. Su deficiencia puede afectar el desarrollo cognitivo. El zinc desempeña un papel estructural y regulador para numerosas enzimas a través de la transducción de señales y sistemas de transcripción de genes que son esenciales para el metabolismo, el crecimiento y la reproducción humana.⁴

Vitaminas

La participación de la vitamina A en el sistema nervioso central (SNC) está en el control de la diferenciación neuronal y el patrón de desarrollo del tubo neural. Está implicada en la plasticidad sináptica, aprendizaje, memoria y el sueño.

La vitamina B1 juega un papel importante en la contracción muscular, la conducción de señales nerviosas y la absorción de glucosa por parte del SNC.

La B6 debe ser obtenida de la dieta ya que los humanos no pueden sintetizarla, siendo esta vitamina un cofactor importante en el neurotransmisor GABA y noradrenalina implicados en diversas patologías del SNC como epilepsia y TDAH. Por su lado la B12 tiene un papel fundamental junto con el folato en el metabolismo de la homocisteína, siendo fundamental para la preservación de la vaina de mielina.

La Vitamina C se encuentra relacionada con la regulación de sistemas redox, colinérgico, catecolinérgico y glutaminérgico; dando paso a una adecuada funcionalidad y desarrollo de las neuronas.

Los micronutrientes contenidos en la leche materna

y posteriormente en los alimentos de consumo para los pequeños lactantes resultan fundamentales en la intervención e impacto del neurodesarrollo.



La vitamina D induce el factor de crecimiento nervioso, promueve el crecimiento neural y previene la apoptosis hipocámpica.⁴

Lípidos

Los lípidos son indispensables para el desarrollo cerebral infantil, entre los cuales se encuentran los Ac. grasos monoinsaturados, polinsaturados, el colesterol y los lípidos complejos. Tradicionalmente los lípidos fueron considerados fuente de energía en el requerimiento dietético de los lactantes; hoy se sabe que, además juegan un rol destacado durante el desarrollo cerebral. Aproximadamente un 50 al 60% del peso seco del cerebro son lípidos polinsaturados de cadena larga.

Desde la fecundación, los Ac. Grasos polinsaturados participan en la neurogénesis, migración neuronal, gliogénesis, sinaptogénesis y mielinización. Tanto el DHA (ácido docosahexaenoico) como el ARA (ac. Araquinóico) representan, aproximadamente, 20% del contenido de los Ac. grasos del cerebro y están comprometidos en el neurodesarrollo temprano, al promover el desarrollo neuronal, la reparación y la mielinización.

Del mismo modo el Omega 3,6,9 han demostrado ser de utilidad en la nutrición cerebral, crecimiento y mejoría de las condiciones ambientales neuronales que permite un funcionamiento neuronal adecuado inclusive como parte importante en el manejo de algunos trastornos del neurodesarrollo donde en combinación con las terapias neurológicas pueden brindar adecuados resultados. De ahí que la alimentación complementaria deba considerar la presencia de DHA, ARA y otros Ac. grasos de origen vegetal.⁵

De todo lo anterior es importante destacar la necesidad de mantener estos elementos a lo largo de los primeros años de vida donde el crecimiento cerebral acelerado del lactante y preescolar requiere del aporte adecuado de los mismos de inicio con el seno materno y posteriormente con formulas y alimentos que permitan un adecuado estado nutricional que favorezca el neurodesarrollo.



CONCLUSIONES

Desde el punto de vista neurológico, la nutrición adquiere día a día mayor relevancia. Con el fin de poder entender los componentes metabólicos y nutricionales del desarrollo cerebral permite en muchas ocasiones el poder establecer los orígenes de las enfermedades del SNC y en mejor medida el poder brindar tratamiento respecto a determinadas entidades con origen nutricional. Es un hecho que actualmente el manejo multidisciplinario en el campo de la neurología obliga a una atención integral de los padecimientos del neurodesarrollo, logrando el control de síntomas y procurando el mejor crecimiento y desarrollo para cada uno de los pacientes.

En este entendimiento de la conexión bien conocida del intestino con el cerebro, una nutrición adecuada que cuente con requerimientos óptimos por edad en los diferentes momentos de la vida logrará establecer un punto de equilibrio para el manejo de pacientes con y sin condiciones neurológicas.

Lo anterior con lleva a una supervisión nutricional estrecha de nuestros pacientes donde se podría preferir en ocasiones la restricción específica de ciertos alimentos o bien un aporte específico de algunos otros que logren mejorar la calidad de vida de los pequeños.

Un reto importante son todos aquellos pequeños que por alguna razón no logran la lactancia materna y donde los elementos nutricionales descritos tienen que estar presentes en la alimentación que se le proporcione al pequeño con el fin de proporcionar beneficios semejantes mas no equiparables.

Una supervisión primordial en los primeros años de la vida en donde las intervenciones que se realicen puedan permitir un desarrollo cerebral adecuado se debe realizar en conjunto con expertos en nutrición y neurología quienes difundan la importancia de una alimentación adecuada la cual se verá reflejada en cada uno de nuestros niños y niñas.



REFERENCIAS

1. Vohr, B. R., Poggi Davis, E., Wanke, C. A., & Krebs, N. F. (2017). Neurodevelopment: The Impact of Nutrition and Inflammation During Preconception and Pregnancy in Low-Resource Settings. *Pediatrics*, 139(Suppl 1), S38–S49. <https://doi.org/10.1542/peds.2016-2828F>
2. Cerdó, T., Diéguez, E., & Campoy, C. (2019). Early nutrition and gut microbiome: interrelationship between bacterial metabolism, immune system, brain structure, and neurodevelopment. *American journal of physiology. Endocrinology and metabolism*, 317(4), E617–E630. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00188.2019>
3. Ottolini, K. M., Andescavage, N., Keller, S., & Limperopoulos, C. (2020). Nutrition and the developing brain: the road to optimizing early neurodevelopment: a systematic review. *Pediatric research*, 87(2), 194–201. <https://doi.org/10.1038/s41390-019-0508-3>
4. González, H. F., & Visentin, S. (2016). Micronutrients and neurodevelopment: An update. *Micronutrientes y neurodesarrollo: actualización. Archivos argentinos de pediatría*, 114(6), 570–575. <https://doi.org/10.5546/aap.2016.eng.570>
5. González, H. F., & Visentin, S. (2016). Nutrients and neurodevelopment: lipids. *Nutrientes y neurodesarrollo: lípidos. Archivos argentinos de pediatría*, 114(5), 472–476. <https://doi.org/10.5546/aap.2016.472>



CONOCE EL MENSAJE DEL AUTOR

NUTRICIÓN PARA CADA ETAPA



Protegido donde sea

EL PAPEL DE LOS HMO'S COMO COMPONENTES BIOACTIVOS CLAVE EN EL DESARROLLO CEREBRAL DEL LACTANTE

Por:

Dra. Edna Rocely Reyna Ríos

Pediatra Neonatóloga Intensivista Centro Medico ABC (American British Cowdray)
chely_doc@icloud.com

Recientemente se ha postulado que **los oligosacáridos de la leche materna (HMO's) son mediadores del beneficio cognitivo infantil a través de una modulación de la microbiota optimizando el buen funcionamiento del eje cerebro-intestino-microbiota.** La exposición temprana a 2-fucocillactosa (2'FL) y lacto-N-neotetraosa (LNnT) se han asociado a mejor desarrollo cognitivo con mayor impacto en las variables de memoria y aprendizaje, así como un incremento en el volumen cerebral y mayor expresión de genes relacionados con el comportamiento. Así mismo la exposición a 3-fucosillactosa (3'FL) ha demostrado mejores puntuaciones de lenguaje y finalmente 6-fucosillactosa (6'FL) también ha logrado asociarse a mejores resultados cognitivos y mejor puntaje en la función de memoria, ejecución y aprendizaje. La exposición temprana a HMO's ha demostrado tener un papel clave en el crecimiento y desarrollo cerebral del lactante.

PALABRAS CLAVE:

Oligosacáridos de la leche materna, función cognitiva, crecimiento y desarrollo cerebral, 2 fucosilactosa, lacto-N-neotetraosa, 3-fucosilactosa, 6-fucosilactosa.

El cerebro es el órgano que centraliza la actividad del sistema nervioso y el encargado de realizar las principales funciones mentales superiores, así como de coordinar la función de otros órganos y sistemas. De tal manera que un adecuado crecimiento y desarrollo sobre todo en los primeros años de vida es fundamental. En el presente artículo describiremos el importante papel que juegan los oligosacáridos de la leche materna, mejor conocidos por sus siglas en inglés como HMO's (human milk oligosaccharides) en diversos procesos relacionados con el desarrollo y maduración del sistema nervioso, incluyendo funciones de carácter cognitivo y el crecimiento cerebral.



El sistema de comunicación neurohumoral bidireccional entre el cerebro y el intestino mediado por la microbiota se define como eje cerebro-intestino-microbiota, ahora sabemos que una composición saludable de la microbiota, tiene un impacto positivo en el buen funcionamiento del sistema nervioso central (SNC). El mecanismo de acción de los HMO's probablemente este mediado por alteraciones de la composición de la microbiota.

La infancia es un periodo crítico de organización y plasticidad cerebral que determina el desarrollo cognitivo. Durante los primeros 6 meses de vida en particular el crecimiento acelerado cerebral demanda un aporte importante de nutrientes específicos para poder constituir un adecuado desarrollo cognitivo. Esto constituye una ventana de oportunidad para a través de una adecuada nutrición optimizar el neurodesarrollo a corto, mediano y largo plazo.¹

La alimentación con leche materna ha demostrado tener múltiples beneficios en diferentes órganos y sistemas y el SNC no es la excepción, los niños alimentados con leche materna exclusiva han demostrado tener mayor puntaje de coeficiente intelectual (IQ) comparados con los alimentados con fórmula, así como mejores resultados en las evaluaciones cognitivas y de aprendizaje a los 18 meses de edad (Bayley III).^{2,3}

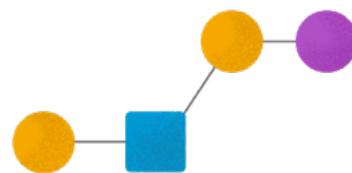
La alimentación con
**leche
materna**
ha demostrado
tener múltiples
beneficios
en múltiples órganos
y sistemas.



La suplementación con HMO's han demostrado jugar un papel fundamental en éste impacto positivo a nivel cerebral, actualmente contamos con evidencia experimental y clínica robusta que lo demuestra, dentro de los oligosacáridos estudiados se encuentran: 2 fucosillactosa (2'FL), lacto N neotetraosa (LNnT), el ácido siálico y 3 (3'FL) y 6 fucosilactosa (6'SL).

Uno de los estudios experimentales mas representativos es el de Fleming y Cols que recientemente demostraron el impacto de la suplementación temprana con 2'FL y LNnT en la memoria de reconocimiento, el crecimiento de estructuras cerebrales y la expresión de genes mRNA del hipocampo. Los cerdos que consumieron HMO's lograron demostrar memoria de reconocimiento en tan solo 1 hora, en comparación con los que consumieron también oligosacáridos de leche de oveja (BMOS) que se tardaron hasta 48 horas y el grupo control en el que fueron incapaces de desarrollarla. De igual manera el grupo suplementado con HMO's incrementó el tiempo en exploración de objetos en la fase de muestra. También demostraron un mayor volumen de la corteza cerebral, el cuerpo calloso, la protuberancia del ventrículo lateral y el núcleo caudado. Adicional a esto demostraron una afectación en la expresión de varios genes del hipocampo, siendo los relacionados con el comportamiento los mas involucrados (GABRB2, SLC1A7, CHRM3 y GLRA4).⁴

La suplementación con
HMO's
han demostrado
jugar un papel
fundamental en
éste impacto a nivel
cerebral.

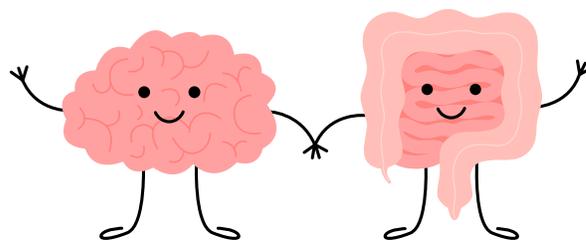


Una vez comprobado el rol del oligosacárido más abundante de la leche humana la 2'FL en el desarrollo cognitivo (memoria y aprendizaje) en estudios en animales, Berger y Cols desarrollan la fase clínica para estudiar el efecto en niños a los 24 meses de edad alimentados con leche materna. Estudiaron 19 HMO's con especial enfoque en la 2'FL y evaluaron los scores de desarrollo cognitivo con la escala Bayley III, encontrando que una mayor exposición a 2'FL en el primer mes de vida en comparación con otros HMO's mejora el desarrollo cognitivo infantil, observando mejoría significativa en los índices de desarrollo mental y psicomotor en la Escala Bayley III. Sin embargo, la influencia de 2'FL a los 6 meses de edad no logró ser significativa, lo que indica que la exposición temprana a la 2'FL puede ser una ventana crítica temporal de oportunidad para influir positivamente en el desarrollo infantil. Adicional a estos resultados también observaron que la presencia de obesidad materna preconcepcional se asocia a un deficiente desarrollo cognitivo.⁵

En un estudio en ratas se comprobó que el ácido siálico mejora las habilidades cognitivas; la suplementación en su forma libre como ácido N acetilneuroamínico (Neu5Ac) y conjugada como 6 sialilactosa (6'SL) en la etapa temprana de la lactancia demostró mejores scores de aprendizaje en la evaluación a largo plazo (al año de edad), siendo la forma conjugada (el grupo de 6'SL) la que mostró mejores resultados incrementando los niveles de la molécula de adhesión neuronal de polisialato y mejor puntaje en la función de memoria.⁶

Recientemente Cho y Cols estudiaron el desarrollo cognitivo en niños sanos alimentados con leche materna exclusiva con una media de edad de 9 meses, evaluados con la escala de aprendizaje temprano de Mullen, encontrando que 3'SL demostró un impacto positivo en las puntuaciones de lenguaje tanto receptivo como expresivo.⁷

Todos los estudios antes mencionados basan sus resultados en la hipótesis de la acción prebiótica de los HMO's y su impacto positivo en la modulación saludable de la microbiota que optimiza el buen funcionamiento del eje-intestino-cerebro, jugando un papel fundamental el crecimiento y desarrollo cerebral.



CONCLUSIONES

La alimentación con leche materna exclusiva continúa siendo el estándar de oro para lograr una nutrición óptima en los primeros meses de vida y se asocia a múltiples beneficios destacando el impacto positivo en el desarrollo cognitivo infantil. La exposición temprana a HMO's se asocia a mejores resultados en las escalas de evaluación cognitiva, especialmente en las funciones de memoria, aprendizaje y desarrollo del lenguaje. Así como a un incremento en el volumen cerebral (corteza cerebral, cuerpo calloso, ventrículo lateral y el núcleo caudado). Esto abre una ventana de oportunidad para a través de una adecuada alimentación y/o suplementación optimizar el crecimiento cerebral y la función cognitiva en las primeras etapas de la vida.

REFERENCIAS

- Anderson, J.W.; Johnstone, B.M.; Remley, D.T. Breast-feeding and cognitive development: A meta-analysis. *Am. J. Clin. Nutr.* 1999, Oct; 70 (4):525–35. <https://doi.org/10.1093/ajcn/70.4.525>
- Victoria CG, Horta BL, et al. Association between breastfeeding and intelligence, educational attainment, and income at 30 years of age: a prospective birth cohort study from Brazil. *Lancet Glob Health.* 2015; 3(4):e199–205. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(15\)70002-1](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(15)70002-1) PMID: 25794674
- Belfort MB.; Rifas-Shiman SL, Kleinman KP, Guthrie LB, Bellinger DC, Taveras EM, et al. Infant feeding and childhood cognition at ages 3 and 7 years: Effects of breastfeeding duration and exclusivity. *JAMA Pediatr.* 2013; 167(9):836–44. doi.org/10.1001 PMID: 23896931
- Fleming SA, Mudd AT, Hauser J. Human and Bovine Milk Oligosaccharides Elicit Improved Recognition Memory Concurrent With Alterations in Regional Brain Volumes and Hippocampal mRNA Expression. *Front. Neurosci.* 2020;14:770. [doi: 10.3389/fnins.2020.00770](https://doi.org/10.3389/fnins.2020.00770)
- Berger PK, Plows JF, Jones RB, Alderete. Human milk oligosaccharide 2'-fucosyllactose links feedings at 1 month to cognitive development at 24 months in infants of normal and overweight mothers. *PLoS ONE.* 2020;15(2): e0228323. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0228323>
- Oliveros E, Vázquez E, Barranco A. Sialic acid and sialylated oligosaccharide supplementation during lactation improves learning and memory in rats. *Nutrients.* 2018;10(10):1519. [doi:10.3390/nu10101519](https://doi.org/10.3390/nu10101519)
- Cho S, Zhu Z, Li T. A positive correlation between breast milk 3'-sialyllactose and language development during early infancy. Abstract at the 6th WCPGHAN, June 2020, Copenhagen, Denmark.

NAN[®] Supreme Pro se complementa con un complejo único de 5 HMOs que pueden apoyar el máximo desarrollo integral* hoy, para un maravilloso mañana



PARA CADA ETAPA DEL DESARROLLO

*En conjunto con un cuidado materno adecuado, un ambiente de respeto, amor, confianza, comprensión, tolerancia, vigilancia médica periódica y un estilo de vida saludable.

NOTA IMPORTANTE: Creemos que la lactancia materna es el comienzo nutricional ideal para los bebés, ya que la leche materna proporciona una dieta equilibrada y protección contra enfermedades para el bebé. Apoyamos plenamente la recomendación de la Organización Mundial de la Salud de la lactancia materna exclusiva durante los primeros seis meses de vida, seguida de la introducción de alimentos complementarios nutritivos adecuados junto con la lactancia materna sostenida hasta los dos años de edad.

También reconocemos que la lactancia materna no siempre es una opción para los padres. Recomendamos a los profesionales de la salud que informen a los padres sobre las ventajas de la lactancia materna. Si los padres consideran no amamantar, los profesionales de la salud deben informarles que tal decisión puede ser difícil de revertir y que la introducción de la alimentación parcial con biberón reducirá el suministro de leche materna. Los padres deben considerar las implicaciones sociales y financieras del uso de fórmula infantil.

A medida que los bebés crecen a ritmos diferentes, los profesionales de la salud deben aconsejar sobre el momento adecuado para que el bebé comience a comer alimentos complementarios.

La fórmula para lactantes y los alimentos complementarios siempre deben prepararse, usarse y almacenarse según las instrucciones de la etiqueta para evitar riesgos para la salud del bebé.

NAN[®] SUPREME PRO 3 no es un sucedáneo de la leche materna, sino un alimento recomendado para niños de 1 año en adelante.

INFORMACIÓN EXCLUSIVA PARA EL PROFESIONAL DE LA SALUD. ® MARCAS REGISTRADAS USADAS BAJO LICENCIA DE SU TITULAR, SOCIÉTÉ DES PRODUITS NESTLÉ S.A., CASE POSTALE 353, VEVEY, SUIZA.
NAN[®] SUPREME PRO 3 PARA MAYORES DE UN AÑO.

03

EVIDENCIA DE LOS OLIGOSACÁRIDOS DE LA LECHE HUMANA EN LA SALUD DIGESTIVA

Por:

Dr. Antonio Calderón Moore

Pediatra/Neonatólogo

Médico Adscrito al Departamento de Neonatología
Hospital Infantil de México Federico Gómez
acamoore@hotmail.com

Los oligosacáridos de la leche humana (HMO's) son el tercer componente más abundante en la leche humana y contribuyen en gran medida a alcanzar los beneficios obtenidos con la lactancia materna. La diversidad en configuración y tipos de oligosacárido otorgan beneficios específicos tanto a nivel digestivo como a nivel sistémico, siendo los más estudiados: el efecto prebiótico y antimicrobiano, maduración del epitelio gastrointestinal, modulador de la respuesta inmune, nutrición y crecimiento óptimos y mejoría en el neurodesarrollo.

PALABRAS CLAVE:

Oligosacáridos de la leche humana, HMO's, salud digestiva, 2'FL, LnNT, prebióticos.

La leche humana es una sustancia biológicamente activa que tiene beneficios establecidos en la madre y el recién nacido, con acción corto y largo plazo y con impacto que puede ser observado a nivel local, principalmente digestivo, o sistémico.¹ Los HMO's constituyen el tercer componente más abundante de la leche humana con una concentración de 5-15 g/L y son en gran parte responsables de los efectos benéficos de la misma, cambiando de composición, concentración y configuración de acuerdo a las semanas de gestación, periodo de lactancia, genética (madres secretoras gen FUT2+) y estado nutricional materno.^{1,2}

Los HMO's

constituyen el tercer componente más abundante de la leche humana con una concentración de 5-15 g/L

Los HMO's son glicanos complejos estructuralmente que no son digeribles lo cual les confiere efectos benéficos en el tracto digestivo y tienen como base en su molécula a la lactosa, glucosa y N-acetilglucosamina. De acuerdo a la estructura terminal pueden dividirse en: fucosilados (30-50%), no fucosilados (40-55%) y sializados (10-15%) con diversos efectos de acuerdo a su configuración.³

Desde el 2012 existe evidencia de sus beneficios en estudios en modelo animal, in vitro, observacionales y ensayos clínicos.³ Dentro de los HMO's con efectos más estudiados y comprobados se encuentran el 2'FL (2'Fucosil Lactosa), LNFP (Lacto-N-fucopentaosa), LNnT (Lacto-N-neo Tetraosa), 3'SL (3'Sialil Lactosa) y 6'SL (6'Sialil Lactosa).⁴

La salud digestiva se ve fuertemente favorecida por los efectos directos de los HMO's a nivel intestinal. A nivel local sobre la microbiota intestinal los HMO's, principalmente los fucosilados (2'FL) tienen un efecto selectivo sobre las Bifidobacterias, favoreciendo un medio ácido y la producción de ácidos grasos de cadena corta que contribuyen también a disminuir la inflamación del epitelio intestinal, perpetuándose este efecto bifidogénico hasta los 3 años de edad.³ Berger demostró en un ensayo clínico controlado que los lactantes que consumían fórmulas suplementadas con 2'FL y LNnT tiene una microbiota similar a los lactantes alimentados con leche humana.⁵



El efecto antimicrobiano de los HMO's se debe a dos mecanismos principales: efecto antiadhesivo y efecto señuelo para patógenos. La antiadhesión que logran los oligosacáridos se debe a que las bacterias, virus, parásitos y hongos expresan en su superficie glicoproteínas que son reconocidas por receptores a nivel intestinal para lograr la adhesión y posterior invasión y alteración del epitelio.^{3,4} Los HMO's poseen dos mecanismos de acción para evitar la colonización; en primer lugar, se unen a las glicoproteínas que expresan los patógenos bloqueándolas e impidiendo que hagan contacto con el receptor epitelial y, en segundo lugar, actúan a nivel epitelial bloqueando el receptor evitando la unión con el antígeno, la colonización y posterior invasión.³ Así mismo las células del sistema inmune poseen lectinas en sus superficies, estructuras afines a la unión de algunos HMO's específicos, lo cuál contribuye a la activación y modulación de estas células. Los HMO's fucosilados 2'FL y 3'FL así como el no fucosilado LNnT estimulan las lectinas y galectinas de las células T, granulocitos y células presentadoras de antígenos mientras que los sializados 3'FL y 6'FL estimulan los receptores siglecs presentes en monocitos y macrófagos, células dendríticas y células NK, además de modular las selectinas que intervienen en la interacción celular, rodamiento de leucocitos y agregación plaquetaria.⁶ Un ECC realizado en el 2017 en el que se evaluó el seguimiento a 12 meses de recién nacidos (RN) alimentados con fórmula contra RN alimentados con fórmula suplementada con 2'FL y LNnT demostró reducción significativa en los eventos de bronquitis e infecciones de vías aéreas inferiores en el primer año de vida, uso de antibióticos en los primeros 12 meses de vida y uso de antipiréticos en los primeros 4 meses de vida.⁷

El efecto antimicrobiano de los HMO's

se debe a dos mecanismos principales: efecto antiadhesivo y efecto señuelo para patógenos.



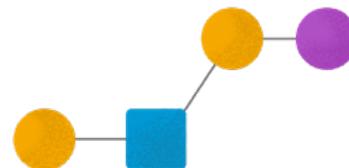
Este efecto local antiadhesivo va mucho más allá del simple efecto antimicrobiano, los HMO's sializados como el Di-Sialil Lacto-N Tetraosa (DSLNT) tiene efecto modulador de la inflamación intestinal al regular la diferenciación epitelial, mitosis y apoptosis.^{3,7} Algunos estudios observacionales y en modelo animal han encontrado que estos beneficios en maduración intestinal y modulación de la respuesta inflamatoria podrían constituir un factor protector para la enterocolitis necrosante (ECN) en el RN prematuro y los niveles de DSLNT un marcador de riesgo para ECN.⁸

A nivel sistémico los efectos antiinflamatorios también tiene especial relevancia, en gran medida debido a que bloquean la unión de las plaquetas con los neutrófilos, inhiben el rodamiento, adhesión y migración de leucocitos, disminuye la producción de citocinas inflamatorias (IL 8, IL 12, NFKB), disminuye la expresión de CD14 para los lipopolisacáridos de las bacterias e interviene en el balance de las respuestas Th1 y Th2, siendo este último mecanismo uno de los responsables del efecto positivo que tienen los HMO's sobre la aparición de alergias el contribuir a la homeostasis de la membrana epitelial intestinal, favoreciendo la tolerancia a antígenos.⁹ Diversos estudios han demostrado que la disminución en la concentración de LNFP en la leche humana contribuye a una mayor incidencia de Alergia la proteína de la leche de vaca (APLV). Un estudio de cohorte realizado en el 2020 identificó que los niveles de LNFP III fueron menores en niños con APLV y que la leche humana de mamás secretoras (FUT2+) favoreció el retraso en el desarrollo de APLV.⁹

Debido a todos estos beneficios los HMO's son el principal componente de la inmunidad innata en la leche humana y uno de los principales mecanismos mediante los cuales la leche humana tiene implicaciones tan positivas en la salud digestiva del recién nacido y lactante.

CONCLUSIONES

Los HMO's constituyen uno de los principales elementos de la leche humana y contribuyen a lograr una salud digestiva óptima. Poseen múltiples efectos a nivel local como el bifidogénico, antimicrobiano, regulador de la maduración intestinal, antiinflamatorio e inmunomodulador. Estos efectos sumados a los efectos sistémicos antiinflamatorios y promotores de la homeostasis del sistema Th1/Th2 contribuyen además a la disminución de la incidencia de alergias y a promover un estado clínico y nutricional adecuado. No cabe duda que en el futuro los HMO's reemplazarán a los demás prebióticos (no humanos) con los que se suplementan las fórmulas infantiles, sin embargo, son necesarios mayor número de ensayos clínicos controlados aleatorizados que demuestren la relación causal de todos estos beneficios y ayuden a establecer a los HMO's como la próxima frontera en la nutrición y salud digestiva infantil.



DESCARGA LA INFOGRAFÍA

REFERENCIAS

1. Lauren Young, PGCert, William McGuire. Immunologic Properties of Human Milk and Clinical Implications in the Neonatal Population. *NeoReviews*. 2020; 21(12):e809-16.
2. Clodagh Walsh, Jonathan A. Lane, Douwe van Sinderen, Rita M. Hickey. Human milk oligosaccharides: Shaping the infant gut microbiota and supporting health. *Journal of Functional Foods*. 2020; 72: 1-13.
3. Chandan Ray, Joshi A. Kerketta, Subhash Rao, et. al. Human Milk Oligosaccharides: The Journey Ahead. *International Journal of Pediatrics*. 2019; 2019: 1-8.
4. Lars Bode. Human milk oligosaccharides: Every baby needs a sugar mama. *Glycobiology*. 2012; 22(9): 1147-62.
5. Berger B, Porta N, Foata F, et. al. Linking Human Milk Oligosaccharides, Infant Fecal Community Types, and Later Risk To Require Antibiotics. *mBio*. 2020; 11(2):e03196-19.
6. Triantis V, Bode L, van Neerven RJJ. Immunological Effects of Human Milk Oligosaccharides. *Front Pediatr*. 2018; 2(6):190.
7. Giuseppe Puccio, Philippe Alliet, Cinzia Cajozzo, et. al. Effects of Infant Formula With HMO on Growth and Morbidity. *JPGN*. 2017; 64 (4): 624-31.
8. Bode L. Human Milk Oligosaccharides in the Prevention of Necrotizing Enterocolitis: A Journey From in vitro and in vivo Models to Mother-Infant Cohort Studies. *Front Pediatr*. 2018; 6:385.
9. Zuurveld Marit, van Witzenburg Nikita P., Garssen Johan, et. al. Immunomodulation by Human Milk Oligosaccharides: The Potential Role in Prevention of Allergic Diseases. *Frontiers in Immunology*. 2020; 11: 801-13.

NAN[®] OPTIMAL PRO ES LA FÓRMULA INFANTIL CON LA COMBINACIÓN EXCLUSIVA DE INGREDIENTES QUE FAVORECEN LA SALUD DIGESTIVA



NOTA IMPORTANTE: Creemos que la lactancia materna es el comienzo nutricional ideal para los bebés, ya que la leche materna proporciona una dieta equilibrada y protección contra enfermedades para el bebé. Apoyamos plenamente la recomendación de la Organización Mundial de la Salud de la lactancia materna exclusiva durante los primeros seis meses de vida, seguida de la introducción de alimentos complementarios nutritivos adecuados junto con la lactancia materna sostenida hasta los dos años de edad. También reconocemos que la lactancia materna no siempre es una opción para los padres. Recomendamos a los profesionales de la salud que informen a los padres sobre las ventajas de la lactancia materna. Si los padres consideran no amamantar, los profesionales de la salud deben informarles que tal decisión puede ser difícil de revertir y que la introducción de la alimentación parcial con biberón reducirá el suministro de leche materna. Los padres deben considerar las implicaciones sociales y financieras del uso de fórmula infantil. A medida que los bebés crecen a ritmos diferentes, los profesionales de la salud deben aconsejar sobre el momento adecuado para que el bebé comience a comer alimentos complementarios. La fórmula para lactantes y los alimentos complementarios siempre deben prepararse, usarse y almacenarse según las instrucciones de la etiqueta para evitar riesgos para la salud del bebé.

NAN[®] OPTIMAL PRO 3 no es un sucedáneo de la leche materna, sino un alimento recomendado para niños de 1 año en adelante. NAN[®] OPTIMAL PRO 4 no es un sucedáneo de la leche materna, sino un alimento recomendado para niños de 2 años en adelante.

MATERIAL EXCLUSIVO PARA EL PROFESIONAL DE LA SALUD. ® MARCAS REGISTRADAS USADAS BAJO LICENCIA DE SU TITULAR, SOCIÉTÉ DES PRODUITS NESTLÉ S.A., CASE POSTALE 353, VEVEY, SUIZA.



NOTA IMPORTANTE: La Organización Mundial de la Salud (OMS*) ha recomendado que se informe a las mujeres embarazadas y a las que acaban de dar a luz de los beneficios y de la superioridad de la lactancia al seno, sobre todo que la lactancia materna es el medio ideal de nutrir a su bebé y de protegerle contra las enfermedades. Las madres deberían ser aconsejadas sobre la manera de prepararse a la lactancia al seno y a su mantenimiento, y sobre la importancia de una buena nutrición materna tanto durante el embarazo como después de dar a luz. Debería evitarse la introducción superflua de la alimentación parcial con biberón u otros alimentos y bebidas, debido a su efecto negativo sobre la lactancia. Asimismo, debería advertirse a las madres de la dificultad de desistirse después de haber decidido no iniciar o interrumpir la lactancia al seno. Las madres de la mayoría de los niños de bajo peso al nacer deberían ser motivadas a extraer su leche para alimentar a sus bebés, si la alimentación directa al seno fuera imposible. Si no hay leche materna disponible, o debe ser suplementada, deberá ser utilizada bajo estricto control médico una fórmula especial adaptada a las necesidades nutricionales específicas de los niños de bajo peso al nacer.

El uso continuo de una fórmula especial debe ser evaluado caso por caso en relación con el progreso del niño y teniendo en cuenta cualquier implicación social y económica para la familia. Por ejemplo, si el bebé está alimentado exclusivamente con biberón, necesitará más de una lata (400 g) por semana; así pues, hay que tener en cuenta la situación familiar y económica. Habría que recordar a las madres que la leche materna no sólo es el mejor alimento para bebés sino el más económico también. Si se decide utilizar una fórmula infantil, es importante darles las instrucciones necesarias para su correcta utilización y llamarles la atención sobre el hecho de que el bebé puede enfermar si no se hierve el agua, no se esteriliza el biberón o no se reconstituye el producto correctamente.

* Ver: Código internacional sobre la comercialización de los sustitutos de la leche materna, adoptado por la Asamblea Mundial de la Salud en su Resolución AMS 31.22, Mayo 1981.

MATERIAL EXCLUSIVO PARA EL PROFESIONAL DE LA SALUD. | ® MARCAS REGISTRADAS USADAS BAJO LICENCIA DE SU TITULAR, SOCIÉTÉ DES PRODUITS NESTLÉ S.A., CASE POSTALE 353, 1800 VEVEY, SUIZA.