



Nutrición

PEDIATRIEX

EXPERTOS EN NUTRICIÓN INFANTIL

FOLLETO CIENTÍFICO

Avalado por

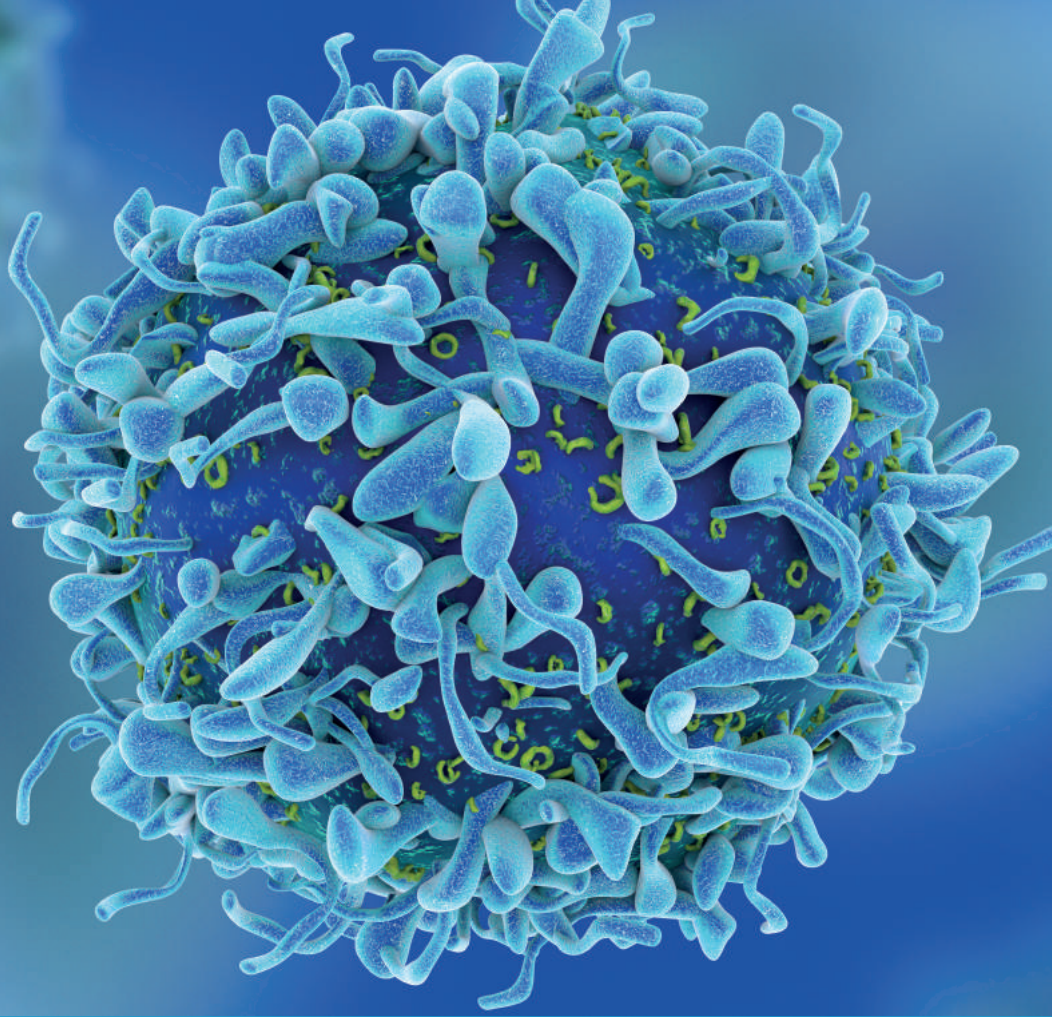


Para uso exclusivo de los profesionales de la salud.

Para uso exclusivo de los profesionales de la salud.
La leche materna es el mejor alimento para los bebés.

Índice

		Página
Sesión 1 Microbioma y Probiótico	01. ¿Nos estamos acercando a definir un microbioma saludable?	04
	02. Probióticos e indicaciones clínicas: impacto en los trastornos gastrointestinales	08
	03. De la teoría a la práctica clínica: trastornos de la interacción intestino-cerebro en lactantes	12
	04. Los probióticos y la salud inmunológica	16
Sesión 2 Nutrición	05. Actualización sobre el Consenso de alimentación complementaria de LASPGHAN	20
	06. Nutrición y Modulación Inmunológica	24
	07. Impacto de la proteína de suero enriquecida con alfa-lactoalbúmina en parámetros metabólicos y microbiota	28
Sesión 3 Oligosacáridos de la Leche Humana	08. Dinámica de los oligosacáridos de la leche humana durante la lactancia y su relación con el crecimiento y la modulación del microbioma	32
	09. Revisión de la evidencia sobre los HMOs: ¿dónde estamos en términos de estudios científicos y beneficios?	36
	10. El papel de los HMO en el desarrollo del cerebro	40
	11. El papel de los oligosacáridos de la leche humana en la diferenciación del perfil microbiano del prematuro	44
	12. Cómo la investigación y la ciencia se inspiran en la naturaleza	48
	13. Avanzando hacia el futuro: desbloqueando el potencial de las sinergias en el intestino/sinbiótico	52



01

¿Nos estamos acercando a definir un microbioma saludable?



Dra. Hania Szajewska, PhD

Profesora y presidenta del Departamento de Pediatría de la Universidad Médica de Varsovia, Polonia. Presidenta del Consejo de Ciencias Médicas. Miembro del Consejo y secretaria general de la Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (ESPGHAN). Junta Directiva de la Asociación Científica Internacional de Probióticos y Prebióticos (ISAPP).

Para uso exclusivo de los profesionales de la salud.
La leche materna es el mejor alimento para los bebés.

■ INTRODUCCIÓN

La microbiota intestinal, compuesta por organismos como bacterias, virus y eucariotas, reside en el intestino y ejerce un profundo impacto en los procesos inmunológicos, nutricionales, fisiológicos y de protección. Se ha asociado fuertemente con la salud humana y ahora se reconoce como un órgano distinto en el cuerpo. Aunque alguna vez se lo denominó “el órgano olvidado”, la microbiota se ha convertido en un tema de investigación destacado, evidente por el número cada vez mayor de artículos científicos y su cobertura en los medios de comunicación, incluida la prensa no especializada, los programas de radio y televisión y las plataformas de redes sociales.

■ TERMINOLOGÍA

¿Microbiota o microbioma? Estos dos términos a menudo se usan indistintamente. Sin embargo, hay una sutil diferencia entre ellos. El término microbioma se refiere a todos los microorganismos (y sus genes) que viven en un entorno específico, como el intestino. Estos microorganismos incluyen bacterias, arqueas, eucariotas y virus. El término microbiota, en principio, se refiere a los propios microbios. Si solo interesan los genes, se utiliza el término metagenoma.

■ MICROBIOTA ASOCIADA A LA SALUD

Si bien una definición definitiva de una microbiota asociada a la salud sigue siendo difícil de alcanzar, se han sugerido ciertas características como indicadores clave en adultos:

- Mayor riqueza y/o diversidad de especies: un número significativo de especies distintas y su diversidad dentro de un entorno particular (como el tracto digestivo) se consideran indicativos de la salud intestinal.

- Resistencia, resiliencia y estabilidad a largo plazo: la capacidad de resistir interrupciones (como el uso de antibióticos o dietas desequilibradas) y recuperar un estado estable con el tiempo es un atributo importante.

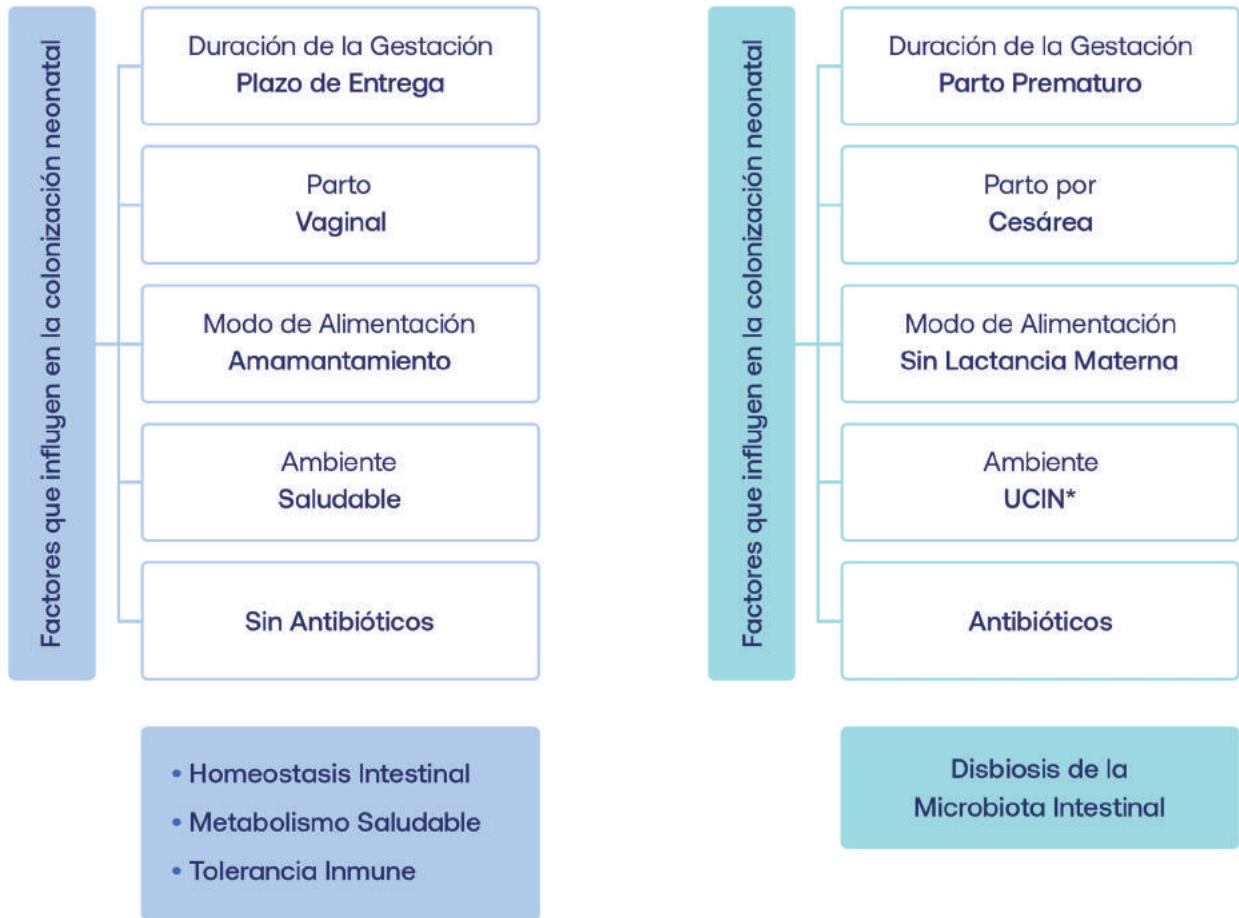
- Abundante diversidad de genes microbianos en el intestino: la presencia de una amplia gama de genes microbianos en el intestino se ha propuesto como un indicador de bienestar general y metabólico favorable.

Las características de una microbiota asociada a la salud en bebés y niños pueden diferir de las observadas en adultos. El establecimiento y desarrollo de la microbiota intestinal en los primeros años de vida, particularmente durante la infancia y la primera infancia, desempeñan un papel crucial en la configuración de los resultados de salud a largo plazo. En los bebés, el sello distintivo de una microbiota saludable generalmente se caracteriza por la colonización y la sucesión de especies microbianas apropiadas para la edad. Se considera deseable una comunidad microbiana diversa y estable, ya que contribuye a la maduración del sistema inmunológico, el metabolismo de nutrientes y la protección contra patógenos. Factores como la duración de la gestación, el tipo de parto (vaginal o cesárea), la lactancia materna, la introducción de alimentos sólidos y el uso de antibióticos pueden influir significativamente en la composición y función de la microbiota en los lactantes (ver figura en página siguiente). A medida que los niños crecen, la diversidad y la estabilidad de la microbiota siguen siendo factores importantes. Sin embargo, la composición de la microbiota puede sufrir cambios en respuesta a diversos factores, como la dieta, la exposición ambiental y los cambios en el estilo de vida. La capacidad de la microbiota para recuperarse de las perturbaciones y mantener un estado resistente y estable es vital para mantener la salud y prevenir el desarrollo de enfermedades crónicas.



Se considera deseable una comunidad microbiana diversa y estable, ya que contribuye a la maduración del sistema inmunológico, el metabolismo de nutrientes y la protección contra patógenos.

FIGURA: FACTORES QUE AFECTAN LA COLONIZACIÓN NEONATAL Y SUS CONSECUENCIAS



* Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales

■ DISBIOSIS

La disbiosis se refiere a la composición y/o actividad alterada de la microbiota intestinal. Una disminución de la diversidad de la microbiota intestinal puede considerarse un indicador de disbiosis. La disbiosis, al menos en parte, contribuye al desarrollo y la progresión de varias enfermedades como la alergia, la obesidad, el síndrome del intestino irritable, la enterocolitis necrosante, la diabetes tipo 1 y el autismo, junto con otros factores como los genes y las influencias ambientales. Sin embargo, los mecanismos subyacentes precisos siguen sin estar claros. Aún está por determinarse si las alteraciones en la microbiota intestinal son causa o consecuencia de estos trastornos. No se ha identificado una “firma de microbiota” específica para ninguna de estas enfermedades.

Las inconsistencias entre los estudios pueden atribuirse a la falta de métodos estandarizados para la evaluación de la microbiota. Sin embargo, varios estudios han documentado una asociación entre la baja diversidad de la microbiota intestinal, que puede considerarse un indicador de disbiosis, y la enfermedad (Figura). Desde una perspectiva funcional, la baja diversidad de la microbiota intestinal se asocia con una disminución de las bacterias productoras de butirato, un aumento del potencial de degradación del moco, una disminución del potencial de producción de hidrógeno y metano combinado con un aumento del potencial de formación de sulfuro de hidrógeno y una mayor capacidad para manejar el estrés oxidativo.

■ MODULACIÓN DE LA MICROBIOTA INTESTINAL

Apuntar al microbioma intestinal con probióticos, prebióticos, sinbióticos o postbióticos podría beneficiar potencialmente la salud humana y reducir el riesgo de enfermedades. En general, la modulación de la microbiota intestinal en los bebés, a través de diversos enfoques, contribuye a promover la salud y reducir el riesgo de enfermedades.

Sin embargo, es importante tener en cuenta que se necesita más investigación para optimizar las estrategias, identificar cepas o sustratos específicos, determinar las dosis apropiadas y comprender los efectos a largo plazo de estas intervenciones.

“ En general, la modulación de la microbiota intestinal en los bebés, a través de diversos enfoques, contribuye a promover la salud y reducir el riesgo de enfermedades.

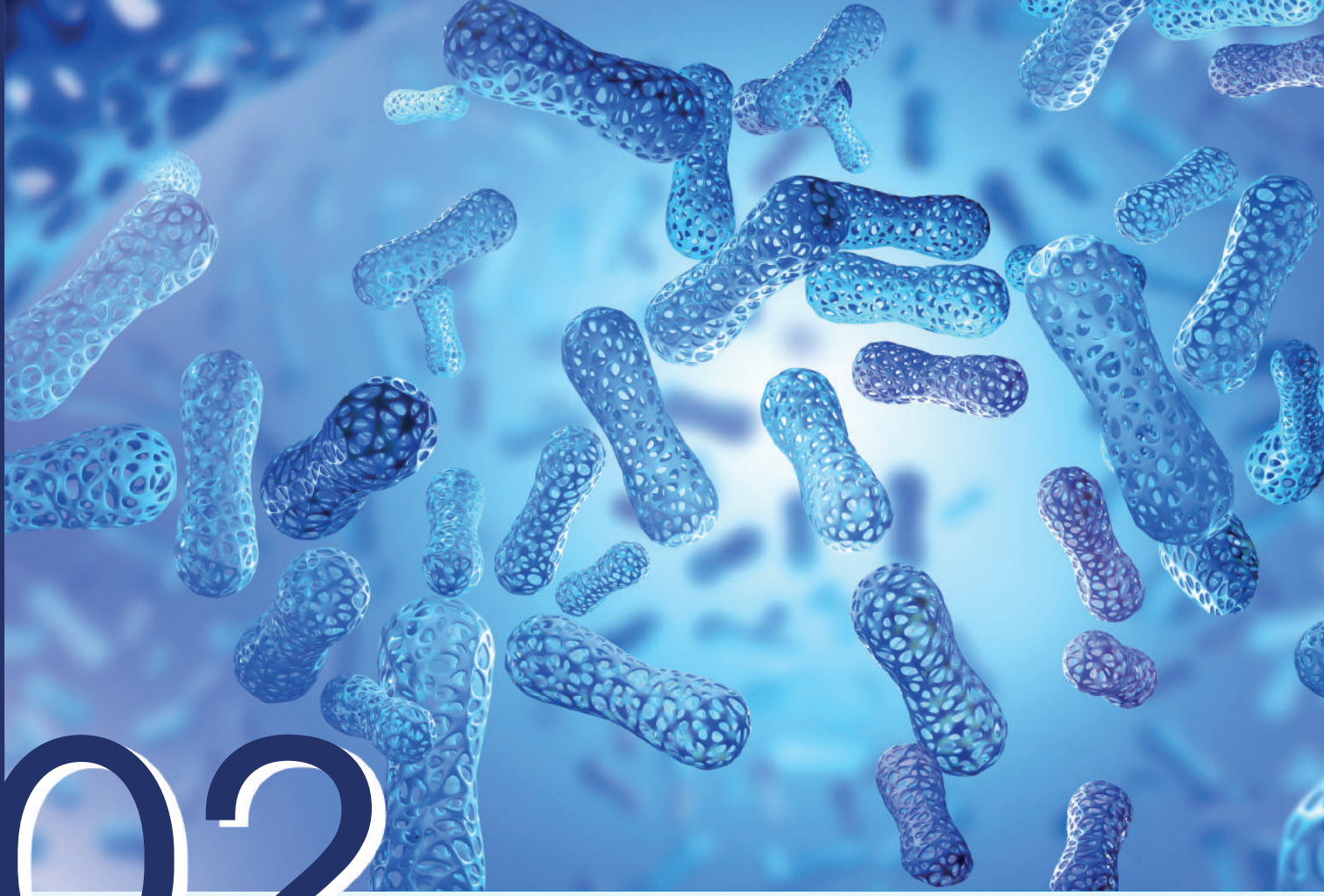


■ MENSAJES PARA LLEVAR A CASA

- Una microbiota sana es diversa, resistente y tiene una abundante diversidad de genes microbianos, lo que indica salud intestinal y bienestar favorable.
- Los factores de la vida temprana dan forma a la microbiota e impactan los resultados de salud a largo plazo.
- La disbiosis contribuye a las enfermedades, aunque todavía se están estudiando firmas de microbiota específicas.
- La modulación de la microbiota con intervenciones como probióticos, prebióticos y trasplantes promete mejorar la salud y reducir el riesgo de enfermedades.

■ REFERENCIAS

- Gilbert JA, Blaser MJ, Caporaso JG, Jansson JK, Lynch SV, Knight R. Comprensión actual del microbioma humano. *Nat Med.* 2018 10 de abril; 24 (4): 392-400. doi: 10.1038/nm.4517. PMID: 29634682; PMCID: PMC7043356.
- Hou K, Wu ZX, Chen XY, Wang JQ, Zhang D, Xiao C, Zhu D, Koya JB, Wei L, Li J, Chen ZS. Microbiota en salud y enfermedades. *Transductor de señal Objetivo Ther.* 2022 23 de abril; 7 (1): 135. doi: 10.1038/s41392-022-00974-4. PMID: 35461318; PMCID: PMC9034083.
- Cl Le Roy. Definición y dirección de la maduración de la microbiota intestinal en la vida temprana: una perspectiva nutricional. *Nestlé Nutr Inst Taller Ser.* 2023;97:11-19. doi: 10.1159/000528988. Epub 2023 6 de abril. PMID: 37023730.
- Lynch SV, Pedersen O. El microbioma intestinal humano en salud y enfermedad. *N Engl J Med.* 2016 15 de diciembre; 375 (24): 2369-2379. doi: 10.1056/NEJMrat1600266. PMID: 27974040.
- Marchesi JR, Adams DH, Fava F, Hermes GD, Hirschfield GM, Hold G, Quraishi MN, Kinross J, Smidt H, Tuohy KM, Thomas LV, Zoetendal EG, Hart A. La microbiota intestinal y la salud del huésped: una nueva clínica frontera. *Intestino.* 2016 febrero;65(2):330-9. doi: 10.1136/gutjnl-2015-309990. Epub 2 de septiembre de 2015. PMID: 26338727; IDPM: PMC4752653.
- Yao Y, Cai X, Ye Y, Wang F, Chen F, Zheng C. El papel de la microbiota en la salud infantil: desde la vida temprana hasta la edad adulta. *inmunol frontal.* 7 de octubre de 2021; 12:708472. doi: 10.3389/fimmu.2021.708472. PMID: 34691021; IDPM: PMC8529064.



02

Probióticos e indicaciones clínicas: impacto en los trastornos gastrointestinales



Dra. Flavia Indrio, PhD

Neonatólogo Gastroenterólogo Pediatría. Profesora Asociada de Pediatría Universidad de Foggia Italia. Gastroenterólogo Pediatría y Neonatólogo Consultor Senior. Secretario de ESPGHAN SIG GUT Microbiota. Presidenta de la Asociación Científica Mundial Prebiótico y Probiótico en Pediatría.

Para uso exclusivo de los profesionales de la salud.
La leche materna es el mejor alimento para los bebés.

El intestino humano alberga un ecosistema microbiano complejo con bacterias, hongos, virus y arqueas que existen en una relación mutualista con el huésped en condiciones homeostáticas. El microbiano, los miembros junto con su contenido genético a menudo se denominan microbioma intestinal y se consideran un “órgano dinámico” capaz de mediar en una amplia variedad de transformaciones bioquímicas que afectan directamente la fisiología del huésped en la salud y la enfermedad. Sin embargo, una interrupción en este equilibrio puede conducir a la alteración de la fisiología del huésped que da como resultado estados de enfermedad como trastornos gastrointestinales funcionales (FGID, por sus siglas en inglés). El papel de las bacterias intestinales en los FGID ha sido bien descrito. Los avances científicos han llevado a una extensa caracterización de las comunidades microbianas en los FGID durante la última década. Si bien no se ha asociado una “firma microbiana” consistente con los FGID, varias líneas de evidencia respaldan el papel de los microbios intestinales en el desarrollo de los síntomas de FGID. Ha habido un esfuerzo significativo para ir más allá de describir las asociaciones entre el microbioma intestinal y los FGID para definir los mecanismos subyacentes a las contribuciones microbianas a la fisiopatología de los FGID. La composición y diversidad microbiana intestinal es en gran medida consecuencia de las presiones de selección del huésped, como la genética, los hábitos, el sexo y la ubicación dentro del tracto gastrointestinal (GI), así como de factores ambientales, incluida la dieta. La diversidad microbiana intestinal varía con la edad y se observan diferencias sustanciales en los extremos de la vida. Al nacer, el ensamblaje de la microbiota intestinal comienza con la colonización de microbios ambientales (p. ej., microbiota materna vaginal, fecal, cutánea). En los meses o años subsiguientes, las comunidades microbianas intestinales continúan cambiando en respuesta a eventos clave de la vida (p. ej., exposición a alimentos sólidos, enfermedades, antibióticos) con aumentos graduales en la diversidad y la convergencia a una motilidad y tránsito GI alterados, “similares a los adultos”, se han reconocido durante mucho tiempo en la patobiología de los FGID. La motilidad gastrointestinal y la microbiota intestinal tienen efectos recíprocos que destacan una relación bidireccional. Los microbios intestinales pueden acelerar el tránsito GI y, a su vez, el tránsito GI acelerado puede alterar la composición y la organización espacial de las comunidades microbianas al crear condiciones

lumínicas adecuadas para el crecimiento de taxones bacterianos específicos o al afectar la adherencia bacteriana(1). Curiosamente, los cambios relacionados con la motilidad GI en el microbioma intestinal pueden perpetuar aún más la alteración en la motilidad GI como un efecto de retroalimentación positiva. Se han identificado varios mediadores microbianos de la motilidad gastrointestinal, incluidos los ácidos grasos de cadena corta (AGCC) y los ácidos biliares. Los AGCC son producidos por la fermentación de almidones dietéticos o carbohidratos complejos por las bacterias intestinales, mientras que la desconjugación y deshidroxilación de los ácidos biliares por parte de las bacterias intestinales regula la cantidad y los derivados de los ácidos biliares en el colon. Los AGCC y los ácidos biliares pueden afectar la motilidad intestinal. La microbiota intestinal de los pacientes

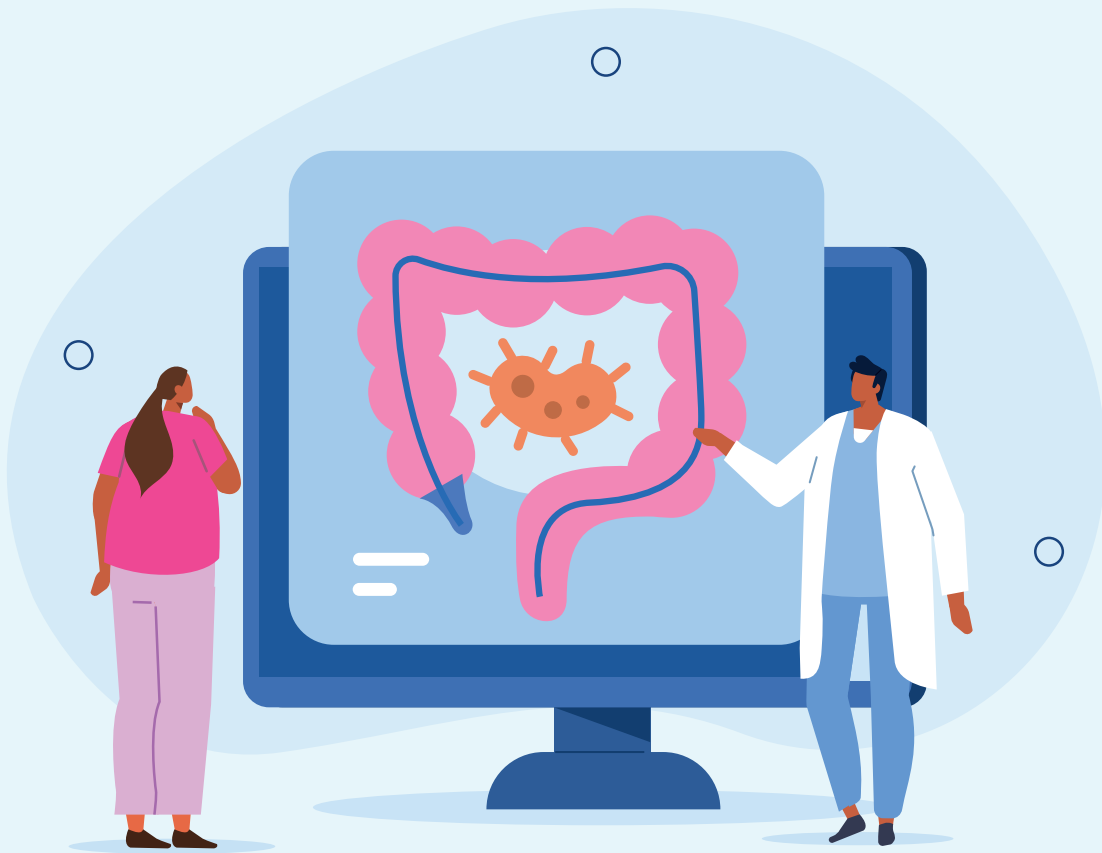
“Si bien no se ha asociado una “firma microbiana” consistente con los FGID, varias líneas de evidencia respaldan el papel de los microbios intestinales en el desarrollo de los síntomas de FGID.

con SII es un área de considerable interés y ha sido la más estudiada entre los diversos FGID. A pesar de la falta de un patrón uniforme de “microbiota-SII”, las observaciones clave incluyen una disminución en la diversidad y alteraciones en la abundancia de grupos taxonómicos específicos que incluyen una mayor proporción de *Firmicutes* a *Bacteroidetes*, disminución de *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*, y aumento de *Streptococcus* y *Ruminococcus spp.*¹¹². El papel del microbioma intestinal en los FGID debe considerarse en el contexto del entorno, el huésped y los factores específicos del huésped. Para que podamos avanzar en el campo y desarrollar nuevos objetivos diagnósticos y terapéuticos basados en la microbiota en los FGID, tendremos que pasar de asociaciones taxonómicas simples a fenotipos funcionales y estudios basados en mecanismos. Hay varios factores que pueden afectar el microbioma intestinal, incluida la dieta, la demografía,

el índice de masa corporal, la medicación, etc., como se describió anteriormente y, por lo tanto, estos deben controlarse antes de vincular el microbioma con los resultados del huésped. Además de comprender el papel del microbioma en la fisiopatología de los síntomas en los FGID, evaluar el impacto del microbioma en la eficacia de la terapia dietética y farmacológica junto con las características del huésped permitirá una mejor estratificación del tratamiento en comparación con el enfoque actual de talla única. Finalmente, necesitamos mover la aguja de las terapias prebióticas

y probióticas seleccionadas empíricamente a la próxima generación de intervenciones diagnósticas y terapéuticas basadas en mecanismos precisos. El uso de cepas bacterianas modificadas genéticamente para evaluar el entorno intestinal, liberar metabolitos de interés en lugares específicos dentro del tracto GI y optimizar el metabolismo de los fármacos parece estar en el horizonte. Los rápidos avances en estas áreas brindan una perspectiva optimista para las intervenciones basadas en la microbiota en los FGID.

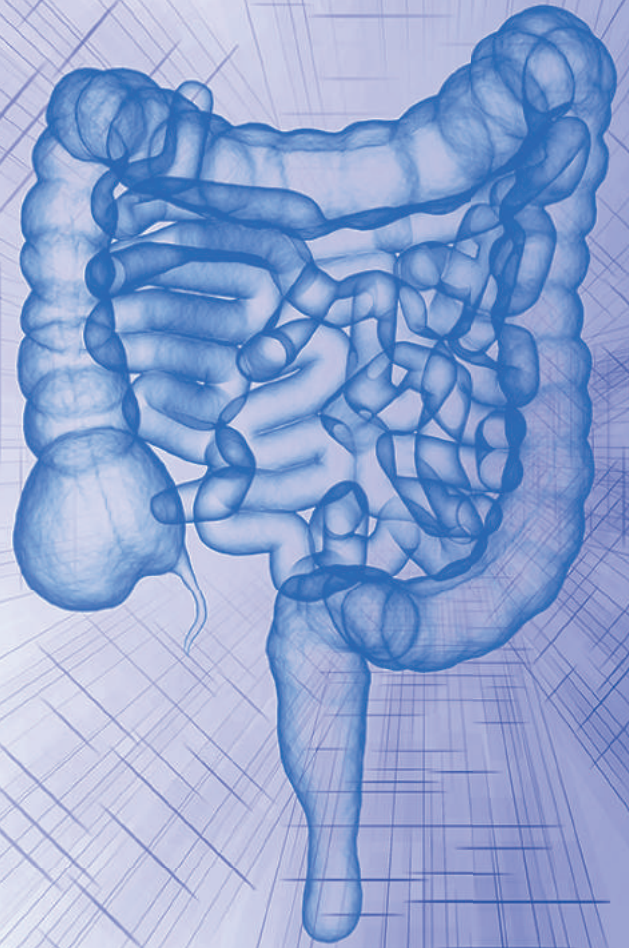
“ Además de comprender el papel del microbioma en la fisiopatología de los síntomas en los FGID, evaluar el impacto del microbioma en la eficacia de la terapia dietética y farmacológica junto con las características del huésped permitirá una mejor estratificación del tratamiento en comparación con el enfoque actual de talla única.



■ REFERENCIAS

1. Chey WD, Kurlander J, Eswaran S. Síndrome del intestino irritable: una revisión clínica. *JAMA* 2015;313:949–958.
2. Shin A, Preidis GA, Shulman R, et al. El microbioma intestinal en adultos y trastornos gastrointestinales funcionales pediátricos. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019;17:256–274.
3. Whelan K, Martin LD, Staudacher HM, et al. La dieta baja en FODMAP en el tratamiento del síndrome del intestino irritable: una revisión basada en la evidencia de la restricción, reintroducción y personalización de FODMAP en la práctica clínica. *Dieta J Hum Nutr* 2018;31:239–255.
4. Litvak Y, Byndloss MX, Baumler AJ. El metabolismo de los colonocitos da forma a la microbiota intestinal. *Ciencia* 2018;362: eaat9076.
5. Regstad CS, Salmonson CE, Rainey JF 3rd, et al. Los microbios intestinales promueven la producción de serotonina en el colon a través de un efecto de los ácidos grasos de cadena corta sobre la enterocromafina células. *FASEB J* 2015;29:1395–1403.

Para uso exclusivo de los profesionales de la salud.
La leche materna es el mejor alimento para los bebés.



03

De la teoría a la práctica clínica: trastornos de la interacción intestino-cerebro en lactantes



Dr. Rodrigo Vázquez-Frías, MSc, PhD

Gastroenterología y Nutrición Pediátrica. Maestría y Doctorado en Ciencias Médicas. Hospital de Niños de México Federico Gómez. Profesor de Pediatría, UNAM. Academia Mexicana de Pediatría. Vicepresidente de la Sociedad Latinoamericana de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (LASPGHAN).

Para uso exclusivo de los profesionales de la salud.
La leche materna es el mejor alimento para los bebés.

Los trastornos de la interacción del intestino-cerebro (TIIC), previamente conocidos como trastornos gastrointestinales, son un grupo de desórdenes que incluyen una combinación de síntomas frecuentes, dependientes de la edad, crónicos o recurrentes que no son explicados por anomalías bioquímicas o estructurales. Estos síntomas, que eran referidos como funcionales, normalmente acompañan al desarrollo normal (1). Dentro de los TIIC, los más frecuentes en la etapa de la infancia son la regurgitación del lactante, el estreñimiento y el cólico del lactante. Actualmente se reconoce que, aunado a una relativa inmadurez del sistema digestivo, específicamente de la barrera intestinal, con un incremento de la permeabilidad intestinal, existen cambios en la microbiota como parte de la fisiopatología de algunos de los TIIC (2).

Es importante mencionar que, si bien es cierto, los TIIC corresponden a procesos benignos, la presencia de estas en etapas tempranas de la vida puede preceder a otros TIIC que se presentan o persisten en etapas posteriores; de hecho, algunos estudios muestran que un llanto excesivo durante los primeros meses de vida (cólico del lactante), duplica el riesgo de problemas de comportamiento y estado de ánimo a los 4-6 años (3). Algunos probióticos pueden ser utilizados con el objetivo de mejorar esta detección de la microbiota.

Dentro de las cepas probióticas que se han utilizado en la prevención de estos TIIC de la infancia y específicamente en el tratamiento del cólico infantil, se encuentran en la tabla 1, siendo el *Limosilactobacillus* (*L. reuteri*) (anteriormente conocido como *Lactobacillus reuteri*) DSM 17938 el que ha sido el más estudiado. Es una bacteria probiótica que inhibe el crecimiento de patógenos y modula el sistema inmune de diferentes maneras: a través de un efecto modulador de la señalización proinflamatoria a través del receptor tipo Toll 4 (TLR4) y el factor nuclear B (NF- κ B), lo que resulta en una disminución de citocinas proinflamatorias de la mucosa, como el factor de necrosis tumoral α (TNF- α) y la interleucina- 1β (IL- 1β). Además, modula la composición de las células inmunes intestinales en el intestino neonatal, incluidas las células dendríticas y las células T reguladoras (4). Además, existe evidencia de que puede participar en la modulación de la motilidad gastrointestinal. Existe evidencia de que acelera el vaciamiento gástrico, con la disminución en las posibilidades de que se presenten regurgitaciones (5). Según un metaanálisis, a través de los datos de

un participante individual, que incluye evidencia de 4 ensayos doble ciego, incluidos 345 bebés con cólico, *L. reuteri* DSM 17938 es efectivo y puede recomendarse para el tratamiento de bebés amamantados con cólico (6). Además de eso, un estudio reciente, no incluido en el metaanálisis, ha demostrado que los bebés con cólicos tratados con *L. reuteri* DSM 17938 durante 30 días no solo disminuyeron significativamente el tiempo de llanto, sino que también confirmaron una reducción en la calprotectina fecal y ROR γ / FOXP3, apoyando la hipótesis sobre la reducción local y sistémica inducida por probióticos en la inflamación (7).

Otra de las cepas que ha demostrado eficacia en el manejo del cólico del lactante es *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* BB-12[®] como ha quedado patente en al menos dos ensayos clínicos. El más reciente de ellos, realizado en 80 lactantes alimentados al seno materno, que fueron aleatorizados a recibir esta cepa probiótica o placebo. El porcentaje de lactantes con una reducción de más del 50 por ciento del tiempo de llanto, fue mayor en el grupo que recibió la cepa probiótica (8).

Por todo lo anterior se concluye que la leche humana sigue siendo la forma más adecuada de alimentar a un lactante, ya que existen mayores probabilidades de que se establezca una microbiota benéfica. En el caso de los niños que reciban una alimentación mixta o exclusiva con una fórmula infantil, la preparación de probióticos o sinbióticos puede ayudar a impactar en favorecer un mejor establecimiento de la microbiota intestinal y posiblemente disminuir las posibilidades de que se presenten TIIC.

“Se concluye que la leche humana sigue siendo la forma más adecuada de alimentar a un lactante, ya que existen mayores probabilidades de que se establezca una microbiota benéfica.”

• <i>Limosilactobacillus reuteri</i> DSM 17938
• <i>Lactocaseibacillus rhamnosus</i> GG
• <i>Bifidobacterium animalis</i> subsp. <i>lactis</i> DSM 15954 BB-12®
• Mezcla probiótica: <i>L. paracasei</i> DSM 24733, <i>L. plantarum</i> DSM 24730, <i>L. acidophilus</i> DSM 24735, <i>L. delbrueckii bulgaricus</i> DSM 24734, <i>B. longum</i> DSM 24736, <i>B. breve</i> DSM 24732, <i>B. infantis</i> DSM 24737 y <i>Streptococcus thermophilus</i> DSM 24731.
• <i>Bifidobacterium longum</i> CECT 7894 + <i>Pediococcus pentosaceus</i> CECT 8330

Tabla 1. Cepas probióticas que han sido investigadas en el manejo del cólico del lactante.

■ REFERENCIAS

1. Benninga MA, Faure C, Hyman PE, St James Roberts I, Schechter NL, Nurko S. Trastornos gastrointestinales funcionales infantiles: recién nacidos/niños pequeños. *Gastroenterología*. 2016;S0016-5085(16)00182-7.
2. Zeevenhooven J, Browne PD, L'Hoir MP, de Weerth C, Benninga MA. Cólico infantil: mecanismos y manejo. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018;15(8):479-96.
3. Smarius LJ, Strieder TG, Loomans EM, et al. El llanto infantil excesivo duplica el riesgo de problemas de comportamiento y estado de ánimo a los 5 años: evidencia de mediación por características maternas. *Eur Psiquiatría Infantil Adolesc*. 2017;26(3):293-302.
4. Hoang TK, Freeborn J, Wang T, Mai T, He B, Park S, et al. La leche materna humana promueve la función inmunomoduladora del probiótico *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 en el intestino de rata neonatal. *J Probióticos Salud* 2019;7(1). pii: 210.
5. Indrio F, Riezzo G, Raimondi F, Bisceglia M, Filannino A, Cavallo L, Francavilla R. *Lactobacillus reuteri* acelera el vaciamiento gástrico y mejora la regurgitación en lactantes. *Eur J Clin Invest*. 2011;41(4):417-22.
6. Sung V, D'Amico F, Cabana MD, Chau K, Koren G, Savino F, et al. *Lactobacillus reuteri* Tratar el cólico infantil: un metanálisis. *Pediatría* 2018;141(1):e20171811. doi:10.1542/peds.2017-1811.
7. Savino F, Garro M, Montanari P, Galliano I, Bergallo M. Tiempo de llanto y expresión de ROR/FOXP3 en lactantes tratados con cólicos de *Lactobacillus reuteri* DSM17938: un ensayo aleatorizado. *J Pediatr* 2018;192:171-7.
8. Nocerino R, De Filippis F, Cecere G, Marino A, Micillo M, Di Scala C, et al. La eficacia terapéutica de *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BB-12® en el cólico infantil: un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo. *Alimento Pharmacol Ther*. 2020;51:110-20.

Para uso exclusivo de los profesionales de la salud.
La leche materna es el mejor alimento para los bebés.



04

Los probióticos y la salud inmunológica



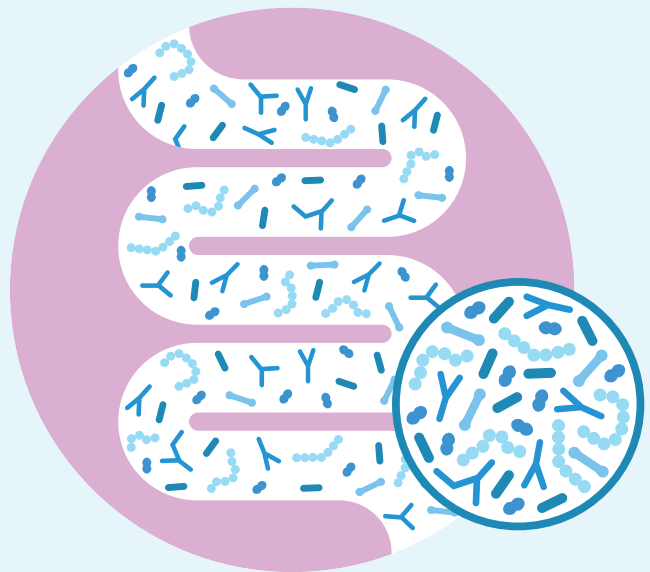
Dra. Flavia Indrio

Neonatólogo Gastroenterólogo Pediatría. Profesora Asociada de Pediatría Universidad de Foggia Italia. Gastroenterólogo Pediatría y Neonatólogo Consultor Senior. Secretario de ESPGHAN SIG GUT Microbiota. Presidenta de la Asociación Científica Mundial Prebiótico y Probiótico en Pediatría.

Para uso exclusivo de los profesionales de la salud.
La leche materna es el mejor alimento para los bebés.

La respuesta inmunitaria se inicia por la inmunidad innata tras la exposición a sustancias extrañas o lesiones tisulares. La inmunidad innata ejerce funciones protectoras en la homeostasis del huésped, en parte, estimulando las respuestas inmunitarias adaptativas contra las agresiones persistentes e induciendo la inflamación. Sin embargo, la respuesta inmunitaria desequilibrada conduce a una inflamación grave y a daños y enfermedades tisulares descontrolados. La detección de la microbiota intestinal por parte del sistema inmunitario de la mucosa del huésped juega un papel importante en el mantenimiento de la homeostasis intestinal y la inducción de respuestas protectoras sistémicas. Por lo tanto, la manipulación de la microbiota intestinal es un enfoque alternativo potencial para mantener la salud y prevenir y/o tratar enfermedades. Los probióticos se definieron como “microorganismos vivos que, cuando se consumen en cantidades adecuadas, confieren un beneficio para la salud del huésped”. Se han identificado varios efectos beneficiosos de los probióticos sobre el sistema de defensa de la mucosa intestinal del huésped. Estos incluyen el bloqueo de los efectos de las bacterias patógenas mediante la producción de sustancias bactericidas y la competencia con patógenos y toxinas por la adherencia al epitelio intestinal. Para la homeostasis epitelial intestinal, los probióticos promueven la supervivencia de las células epiteliales intestinales, mejoran la función de barrera y estimulan las respuestas protectoras de las células epiteliales intestinales. Lo que es más importante, la modulación del sistema inmunitario es uno de los mecanismos más plausibles que subyacen a los efectos beneficiosos de los probióticos en la salud humana. Se ha descubierto que los probióticos mejoran la inmunidad innata y modulan la inflamación inducida por patógenos a través de vías de señalización reguladas por receptores tipo toll. Los probióticos desempeñan un papel en la definición y el mantenimiento del delicado equilibrio entre los mecanismos de defensa necesarios y excesivos, incluidas las respuestas inmunitarias innatas y adaptativas. Los puntos de interacción con la regulación inmunitaria de los probióticos incluyen la interacción directa de las bacterias con las células epiteliales intestinales, o después de la internalización por parte de las células M a través de la interacción con las células dendríticas y las células epiteliales asociadas a los folículos, iniciando respuestas mediadas por macrófagos y linfocitos T y B. La regulación de la expresión génica y las vías de señalización en las

células huésped son dos mecanismos principales que subyacen a la acción de los probióticos que conducen a la inmunomodulación. Los probióticos regulan las respuestas inmunitarias innatas y adaptativas del huésped mediante la modulación de las funciones de las células dendríticas, los macrófagos y los linfocitos T y B. Uno de los mecanismos de los probióticos que regulan las funciones inmunomoduladoras es a través de la activación de los receptores tipo toll. Es bien sabido que el epitelio intestinal forma una barrera fisiológica contra microbios patógenos y sustancias perjudiciales presentes en el lumen intestinal. De hecho, esta monocapa es integral tanto para la discriminación de patógenos como de bacterias comensales y participa activamente en las respuestas inmunitarias en el tracto intestinal. Las respuestas celulares epiteliales intestinales reguladas por probióticos se han revisado recientemente, incluida la restitución de la barrera epitelial dañada, la producción



de sustancias antibacterianas y proteínas protectoras de células, el bloqueo de la apoptosis de células epiteliales intestinales inducida por citocinas y la regulación de la función inmunitaria epitelial intestinal, como la producción de citocinas. Muchas de estas respuestas resultan de la estimulación probiótica de vías de señalización intracelulares específicas en las células epiteliales. La evidencia actual es prometedora para desarrollar aún más los beneficios para la salud y la eficacia de los probióticos y los factores derivados de probióticos en la regulación de la homeostasis del huésped, incluida la salud inmunológica. Sin embargo, a medida que la investigación de los probióticos pasa

a la siguiente etapa, han surgido varias preguntas que deben responderse para dilucidar los mecanismos de acción de los probióticos y aplicarlos mejor para usos clínicos. Por ejemplo, ¿qué factores del huésped deben tenerse en cuenta al diseñar estudios y evaluar los resultados? Además, la identificación de biomarcadores para la evaluación de terapias, incluidos los probióticos en huéspedes, es un tema emergente para la investigación traslacional y clínica. Como se muestra en los estudios en humanos, existe una variación de persona a persona en los patrones de

expresión génica tras la administración de probióticos. Dada la demanda potencial de medicina personalizada, las futuras poblaciones de estudios de ensayos clínicos pueden seleccionarse o caracterizarse en función de su microflora individual de referencia y sus respuestas de patrones genéticos individuales a la introducción de probióticos. Por lo tanto, agrega una dimensión intrigante e inesperada a la aplicación de probióticos en la prevención y el tratamiento de enfermedades humanas.



“ Se ha descubierto que los probióticos mejoran la inmunidad innata y modulan la inflamación inducida por patógenos a través de vías de señalización reguladas por receptores tipo toll.

■ REFERENCIAS

Stiemsma LT, Michels KB. El papel del microbioma en los orígenes del desarrollo de la salud y la enfermedad. *Pediatría* 2018;141:e20172437.

Waterland RA, Michels KB. Epidemiología epigenética de la hipótesis de los orígenes del desarrollo. *Annu Rev Nutr* 2007;27:363–88. Sección sobre Lactancia Materna. La lactancia materna y el uso de la leche humana. *Pediatría* 2012;129:e827–41.

Aguilar-López M, Dinsmoor AM, Ho TT, Donovan SM. Una revisión sistemática de los factores que influyen en la colonización microbiana del intestino del bebé prematuro. *Microbios intestinales* 2021;13:1–33.

Vandenplas Y, Carnielli VP, Ksiazek J, Luna MS, Migacheva N, Mosselmans JM, et al. Factores que afectan el desarrollo de la microbiota intestinal en los primeros años de vida. *Nutrición* 2020;78:110812.

Para uso exclusivo de los profesionales de la salud.
La leche materna es el mejor alimento para los bebés.



05

Actualización sobre el Consenso de alimentación complementaria de LASPGHAN



Dr. José Spolidoro, MSc, PhD

Gastroenterólogo y Nutrición Pediátrica. Máster y Doctor en Pediatría. Médico Pediatra con experiencia en Gastroenterología y Nutrología. Profesor de la Facultad de Medicina de la PUC – RS (Porto Alegre- Brasil). Preceptor de Pediatría en el Hospital Moinhos de Vento (Porto Alegre – Brasil). Presidente de la Sociedad Latinoamericana de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (LASPGHAN).

Para uso exclusivo de los profesionales de la salud.
La leche materna es el mejor alimento para los bebés.

La alimentación complementaria (AC), definida como la alimentación de los lactantes que complementa a la lactancia materna o en su defecto, a la lactancia con un sucedáneo de la leche materna, es un proceso que va más allá de simplemente una guía sobre qué y cómo introducir los alimentos. Es un proceso en el que se tienen que tomar en cuenta diversos aspectos, tales como el momento correcto de la introducción de alimentos, favorecer una AC perceptiva (crear un ambiente correcto, considerar aspectos sensoriales, interpretar las señales de hambre y saciedad), los aspectos culturales y, la percepción de los padres y/o cuidadores. Implica también una progresión en el cambio de texturas para promover los movimientos de la lengua, labios y mandíbula, con la finalidad de asegurar el correcto desarrollo de los órganos involucrados en la masticación, el habla y la pronunciación. Además, es un periodo muy importante de establecimiento de preferencias alimentarias que perdurarán en etapas posteriores. Es importante analizar cada uno de los factores para llevar a cabo un proceso de alimentación adecuado y satisfactorio para cada lactante, sus padres y/o cuidadores. El grupo de trabajo de Nutrición de la Sociedad Latinoamericana de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (LASPGHAN, por sus siglas en inglés, Latin American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition) convocó a un grupo de expertos, representantes de cada uno de los países latinoamericanos e iberos (Portugal y España) que conforman la sociedad, con el objetivo de desarrollar un consenso sobre AC.

Los expertos declararon por unanimidad que:

- Recomendación de la lactancia materna exclusiva durante los primeros 6 meses de edad;
- la alimentación complementaria debe promoverse y explicarse bajo el esquema de alimentación perceptiva;
- los lactantes sanos alimentados de forma exclusiva con leche materna, se recomienda el inicio de la alimentación complementaria a los 6 meses de edad;
- debe iniciarse y mantenerse con alimentos con alta biodisponibilidad de hierro, cinc, calcio, vitamina A y folato, tales como: carnes rojas, vísceras y/o cereales infantiles fortificados sin azúcar añadida;
- debe ser variada, incluyendo desde el inicio alimentos de todos los grupos y asegurándose que los 5 sabores básicos están presentes, con cuatro semanas deberán de haberse incorporado al menos 2 alimentos de cada grupo.
- Para el pretérmino la alimentación complementaria debe de incluir todos los grupos de alimentos, dando preferencia a los alimentos con mayor densidad energética, proteica y con aporte suficiente de hierro.
- En lactantes sanos alimentados con fórmula infantil la alimentación complementaria se puede iniciar con cualquier grupo de alimentos, pero a las 2 semanas de haber iniciado, se debe haber ofrecido al menos un alimento de cada grupo, y se deberá promover la exposición diaria a verduras y frutas.

Es importante analizar cada uno de los factores para llevar a cabo un proceso de alimentación adecuado y satisfactorio para cada lactante, sus padres y/o cuidadores.

- Los lactantes sanos alimentados con leche materna requieren alrededor de 10 exposiciones a un alimento (particularmente verduras) para tener reacciones positivas y aceptación a largo plazo.
- En lactantes con mayor sensibilidad a sabores y texturas o alimentados con fórmula, se pueden requerir entre 10 y 15 exposiciones a verduras y frutas para su aceptación a corto y largo plazo.
- El 100% del grupo también estuvo de acuerdo en que se recomienda iniciar con purés/papillas y progresar a texturas grumosas y sólidos blandos antes de los 10 meses de edad para disminuir el riesgo de aversión a texturas;
- se desaconseja la alimentación complementaria bajo los esquemas vegano crudvegano y macrobiótico.
- En la situación que los cuidadores soliciten asesoría

para implementar un esquema de alimentación complementaria vegetariana, esta debe realizarse bajo estricta supervisión de un profesional médico y de nutrición capacitado.

- La ingesta de agua natural potable puede considerarse desde el inicio de la alimentación complementaria y, durante los primeros dos años de edad, se desaconseja el uso de azúcar añadida a los alimentos, así como se desaconseja la ingesta de jugos naturales e industrializados y bebidas con azúcares añadidos y se desaconseja en la miel de abeja, dada la potencial contaminación con esporas de *Clostridioides botulinum*.
- Iniciar la alimentación complementaria a partir de los 4 meses de edad en lactantes alimentados con fórmula infantil no hubo consenso, con un 85,7% de acuerdo.
- El 90,5% de los expertos estuvo de acuerdo en que el inicio de la alimentación complementaria en el pretérmino puede realizarse entre los 4 y 6 meses de edad corregida.



- El 95,2% en que la cantidad de alimentos por tiempo de comida durante el periodo de alimentación complementaria es aproximadamente entre 3 y 4 cucharadas para los lactantes de 6 a 8 meses de edad, entre 4 y 8 cucharadas para los lactantes de 9 a 11 meses de edad y entre 8 y 12 cucharadas para los lactantes entre los 12 y 23 meses de edad.
- El 95,2% también estuvo de acuerdo en que los enfoques de introducción de texturas BLW (Baby-Led Weaning o destete guiado por el bebé) o BLISS (Baby-Led Introduction to Solids o alimentación sólida guiada por el bebé) deben ser asesorados por un profesional de la nutrición o médico pediatra capacitado.
- Los padres deberán tener pleno conocimiento de los riesgos que pueden conllevar.
- El 85,7% estuvo de acuerdo en que una vez iniciada la alimentación complementaria, se deben introducir todos los alimentos, incluidos los considerados potencialmente alergénicos, como son: el huevo (sin necesidad de separar clara y yema), el pescado, el trigo, el maní o cacahuate, la soja o soya, el maíz, los mariscos y los derivados lácteos, independientemente de la historia de atopia familiar.
- El 95,2% considera que el uso racional de sal en la preparación de los alimentos se considera aceptable (solo para las preparaciones) a partir de los 12 meses de edad, cuando el niño empieza a comer la comida de la familia.
- El 95,2% está de acuerdo en que los bebés que reciben lactancia materna exclusiva pueden recibir suplementación diaria con 400 UI de vitamina D3 durante los primeros 12 meses de edad.

Nota: En el caso que se cuente con exámenes bioquímicos de algún nutriente con resultados en valores normales, no se deberá iniciar la suplementación o bien, deberá suspenderse.

■ REFERENCIAS

Vázquez-Frias E, Ladino L, Bagés-Mesa MC, et al. Consensus on complementary feeding from the Latin American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition: COCO 2023. *Revista de Gastroenterología de México* 2023; 88:57-70

Declaración 4. El establecimiento de la alimentación complementaria no supone la suspensión de la leche materna, la cual debe mantenerse al menos hasta los primeros 2 años ~ de edad (acuerdo 90.5%, abstención 9.5%).

Declaración 5. (parcial o totalmente) se puede (acuerdo 85.7%, en desacuerdo 4.7%, abstención 9.5%).

Declaración 6. El peso de los lactantes no debe de ser un indicador para empezar o retrasar la alimentación complementaria (acuerdo 95.2%, abstención 4.7%).

Declaración 7. (acuerdo 90.5%, en desacuerdo 4.7%, abstención 4.7%).

Declaración 10. Un alimento nuevo puede introducirse cada día, sin retrasar la introducción de los alimentos nuevos más allá de cada 3 días (acuerdo 95.2%, abstención 4.7%).

Declaración 13. Desde el inicio de la alimentación complementaria se pueden ofrecer 3 tiempos de comidas, pudiendo agregar posteriormente uno o dos refrigerios (acuerdo 95.2%, abstención 4.7%).

Declaración 16. (acuerdo 95.2%, abstención 4.7%).

Declaración 18. (acuerdo 95.2%, abstención 4.7%).

Declaración 19. (acuerdo 85.7%, en desacuerdo 4.5%, abstención 9.5%).

Declaración 20. La introducción de huevo cocido, pescado y maní (cacahuete), puede realizarse a partir de los 4 meses de edad en aquellos lactantes en los cuales se haya considerado el inicio de la AC (acuerdo 76.2%, en desacuerdo 14.3%, abstención 9.5%).

Declaración 21. La exposición a los alimentos considerados potencialmente alergénicos no solo debe realizarse de forma oportuna sino frecuente, al menos 2 veces a la semana, con la finalidad de inducir y mantener tolerancia inmunológica (acuerdo 85.7%, abstención 14.3%).

Declaración 22. En lactantes con alergia, no se debe retrasar la introducción de los alimentos considerados potencialmente alergénicos (acuerdo 76.2%, en desacuerdo 9.5%, abstención 14.3%).

Declaración 26. La cantidad diaria de agua natural potable durante el periodo de alimentación complementaria es aproximadamente entre 60 y 150 ml para los lactantes de 6 a 8 meses de edad, entre 240 y 300 ml para los lactantes de 9 a 11 meses de edad y entre 450 y 600 ml para los lactantes entre los 12 y 23 meses de edad (acuerdo 81%, abstención 19%).

Declaración 28. (acuerdo 100%).

Declaración 30. Se desaconseja la ingesta de bebidas con cafeína, tés, infusiones, bebidas carbonatadas, bebidas vegetales (almendra, avena, arroz, soja o soya y coco, entre otras), bebidas con edulcorantes y caldos en los primeros 2 años ~ de edad. Las sopas están permitidas considerando una preparación que aporte como mínimo 3/4 de alimentos sólidos (acuerdo 90.5%, en desacuerdo 9.5%).

Declaración 31. (acuerdo 95.2%, abstención 4.5%).

Declaración 32. Durante la preparación de los alimentos se pueden utilizar especias para condimentar preferiblemente después de que el lactante haya estado expuesto a los alimentos en su sabor original (acuerdo 81%, en desacuerdo 9.5%, abstención 9.5%).

Declaración 33. abstención 4.7%).



06

Nutrición y Modulación Inmunológica



Dra. Nancy Melissa Ambulo Hernández, MSc, PhD

Gastroenterólogo y Nutrición Pediátrica. Máster y Doctor en Pediatría. Profesora de residencia de Pediatría en el Hospital de Especialidades Pediátricas de la Caja del Seguro Social. Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica en el Hospital de Especialidades Pediátricas de la Caja del Seguro Social y en el Hospital Clínico de Panamá. Miembro de la Asociación Panameña de Gastroenterología y Endoscopia Digestiva. Asociación Panameña de Nutrición Clínica y Metabolismo. Sociedad Norteamericana de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición, Sociedad Latinoamericana de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica.

Para uso exclusivo de los profesionales de la salud.
La leche materna es el mejor alimento para los bebés.

Durante las últimas décadas, el papel de la nutrición ha sido bien aclarado en la medicina, especialmente entre los lactantes y niños críticamente enfermos. Muchos nutrientes tienen el potencial de modular el sistema inmunológico.

La microbiota intestinal es responsable de recuperar la energía de los alimentos, proporcionar vitaminas a los huéspedes y otorgar una función de barrera contra los patógenos exógenos. Además, interviene en el mantenimiento de la integridad de la barrera epitelial intestinal, crucial para la maduración funcional del sistema inmunitario intestinal. La dieta occidental (WD, por sus siglas en inglés), una dieta poco saludable con un alto consumo de grasas, puede caracterizarse ampliamente por comer en exceso, comer refrigerios frecuentes y un estado posprandial prolongado.

Según los datos de EE.UU. para 1908–1989, la ingesta calórica disponible de las grasas aumentó del 32% al 45%. Además de los aspectos metabólicos (hiperinsulinemia,

resistencia a la insulina, dislipidemia, sobreestimulación del sistema nervioso simpático y del sistema renina-angiotensina, y estrés oxidativo), las consecuencias del consumo excesivo de grasas (dieta rica en grasas -HFD) comprenden disbiosis, disfunción de la barrera intestinal, aumento de la permeabilidad y escape de metabolitos bacterianos tóxicos a la circulación.

Las enfermedades más prevalentes de nuestro tiempo, las enfermedades no transmisibles (ENT) (incluida la obesidad, la diabetes tipo 2, las enfermedades cardiovasculares y algunos tipos de cáncer) están aumentando en todo el mundo.

Todos ellos comparten el cuadro de un “trastorno inflamatorio”, con deterioro de las funciones inmunitarias frecuentemente causado o acompañado de alteraciones en la microbiota intestinal. Estas enfermedades multifactoriales también tienen en común la desnutrición relacionada con la fisiopatología.

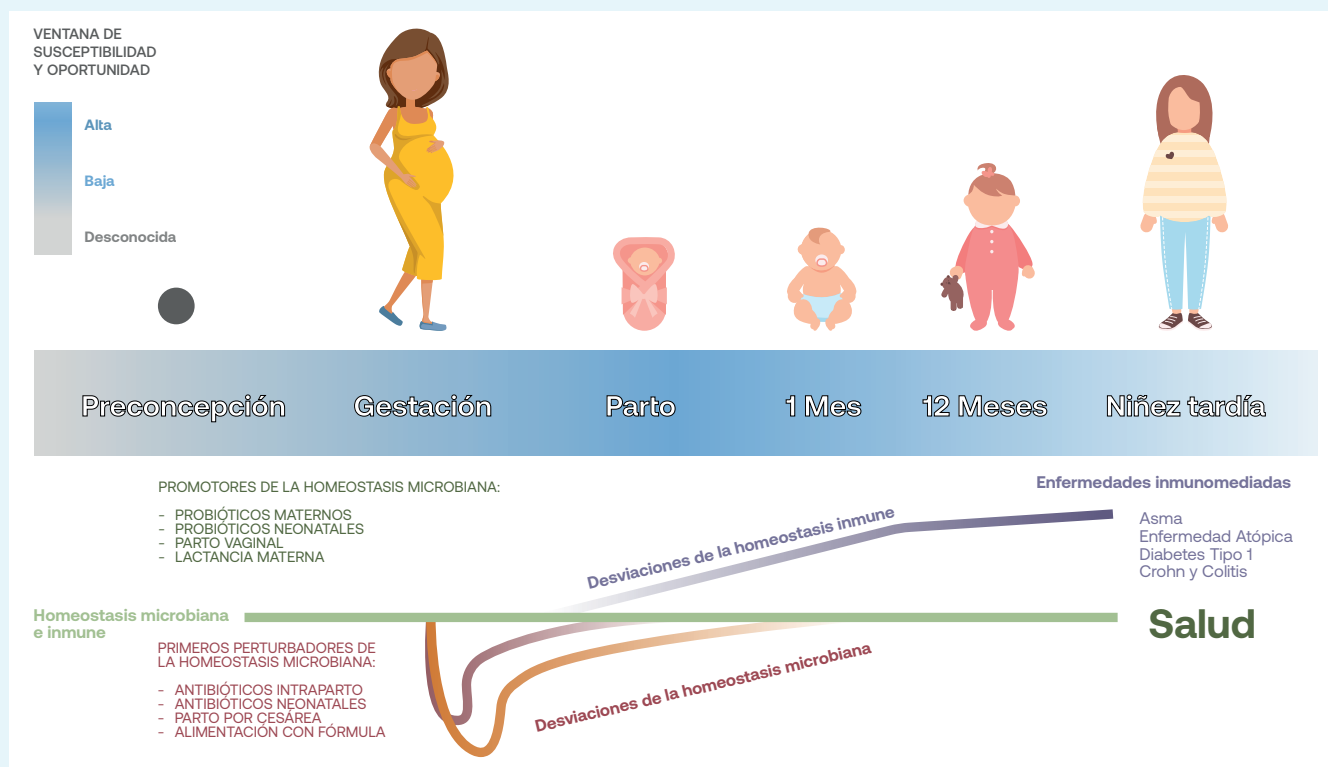


Figura 1. Homeostasis microbiana e inmune desde la preconcepción hasta la primera infancia. Las perturbaciones de la vida temprana (antibióticos intraparto, antibióticos neonatales, parto por cesárea y alimentación con fórmula) se asocian con diferencias de colonización en la microbiota intestinal que son principalmente evidentes en las primeras semanas o meses de vida, con la excepción del modo de alimentación, que se asocia con una microbiota única hasta el cese de la lactancia. Estos perturbadores también están relacionados con la disfunción inmunitaria y las enfermedades mediadas por el sistema inmunitario que se manifiestan más tarde en la infancia. La ventana de susceptibilidad y oportunidad representa el período alrededor del nacimiento cuando los promotores de la homeostasis microbiana pueden tener el efecto más significativo en la corrección de la disbiosis microbiana, con una extensión desconocida hasta la gestación y posiblemente incluso antes de la concepción. Los probióticos neonatales, el parto vaginal y la lactancia tienen fuertes asociaciones con una colonización saludable y un menor riesgo de enfermedades inmunomediadas. Los probióticos maternos y el hisopado vaginal son posibles intervenciones que necesitan más estudio. La microbiota de la vida temprana y la enfermedad mediada por el sistema inmunitario en la vida posterior deben estudiarse para determinar las relaciones de causa y efecto.

Para uso exclusivo de los profesionales de la salud.
La leche materna es el mejor alimento para los bebés.

En este contexto, la dieta es el mayor modulador del entrecruzamiento sistema inmunitario-microbiota, y está surgiendo mucho interés y nuevos desafíos en el área de la nutrición de precisión como vía de tratamiento y prevención. Es un hecho que la dieta occidentalizada (WD) es en parte responsable del aumento de la prevalencia de las ENT, lo que afecta negativamente tanto a la microbiota intestinal como al sistema inmunitario.

Por el contrario, otros enfoques nutricionales, como la dieta mediterránea (DM), influyen positivamente en el sistema inmunológico y la microbiota intestinal, y se proponen no solo como una herramienta potencial en el manejo clínico de diferentes enfermedades, sino también para la prevención y promoción de la salud a nivel mundial.

La nutrición es esencial en el crecimiento y desarrollo pediátrico. También juega un papel fundamental en la prevención y mejora de los resultados de diversas enfermedades en pacientes pediátricos al mantener una respuesta inmunitaria óptima. La nutrición y el sistema inmunitario están estrechamente relacionados. La intervención nutricional que tiene un efecto inmunológico directo o indirecto se denomina inmunonutrición.

El sistema inmunológico es inmaduro al nacer, pero la inmunidad pasiva transmitida por la madre a través de la placenta y la leche materna puede proteger contra la infección en el período neonatal. Las alteraciones nutricionales negativas durante el período prenatal o neonatal pueden conducir a cambios inmunológicos, aumentando el riesgo de infección y enfermedad inflamatoria crónica. La exposición nutricional en la vida temprana es un determinante significativo de la salud inmunológica.

Las diferentes células situadas en el epitelio de la mucosa intestinal, junto con las células inmunitarias, contienen diversos receptores para distintas moléculas, conocidos como receptores de reconocimiento de patrones (PRR), especializados en la detección de MAMP (microbe-associated molecular patterns), y también denominados PAMP o patrones moleculares asociados a patógenos. Entre los PRR más importantes se encuentran los receptores tipo peaje de membrana (TLR) o los receptores de lectina C (CLR) y los receptores tipo NOD citosólicos (NLR). Del mismo modo, los productos metabólicos de las comunidades microbianas serán capturados y reconocidos por estas células, con implicaciones importantes para la homeostasis intestinal y la inmunidad.

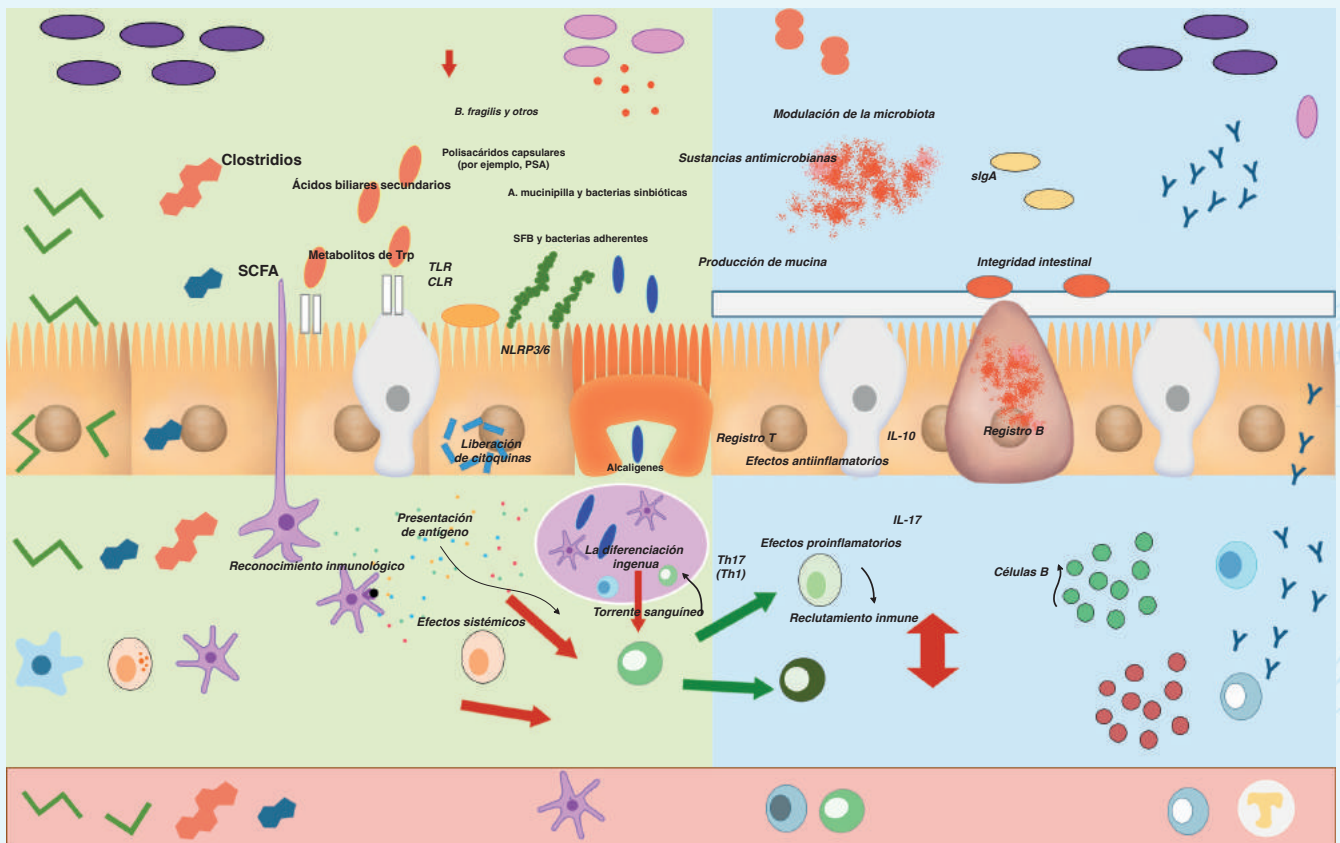


Figura 2. Interacciones entre la microbiota intestinal y el sistema inmunitario.

Para uso exclusivo de los profesionales de la salud.
La leche materna es el mejor alimento para los bebés.

Asimismo, el equilibrio entre Treg/Th17 y las citocinas proinflamatorias y antiinflamatorias es vital para el funcionamiento normal. Es importante destacar que, en condiciones patológicas, este equilibrio se pierde y se crea un entorno inflamatorio que contribuye al funcionamiento anormal, junto con la disbiosis intestinal asociada.

Por lo tanto, tanto la microbiota intestinal como el sistema inmunitario se afectan mutuamente a través de interacciones bidireccionales. Esta relación brinda beneficios potenciales al huésped, por ejemplo, en la educación y regulación de las funciones inmunitarias y la formación de la barrera intestinal. Por otro lado, existe evidencia que apoya la interpretación de que la interacción de la microbiota intestinal y las células del sistema inmunológico puede dañar la barrera intestinal, aumentando la translocación bacteriana con efectos proinflamatorios sistémicos.

“La leche humana, el primer alimento, entrega diversos factores nutricionales e inmunológicos a los recién nacidos que contribuyen al desarrollo del sistema inmunológico.”

La leche humana, el primer alimento, entrega diversos factores nutricionales e inmunológicos a los recién nacidos que contribuyen al desarrollo del sistema inmunológico. Como fuente nutricional óptima y exclusiva, se recomienda para todos los lactantes desde el nacimiento. La leche humana contiene componentes

inmunológicos, protectores y tróficos, como inmunoglobulinas, citoquinas inmunorreguladoras, factores microbiológicos y diversos tipos de células. Los componentes inmunológicos y diversos de la leche humana respaldan el sistema inmunitario inmaduro en los recién nacidos y presentan muchos beneficios inmunonutritivos para los bebés.

Por ejemplo: Los Oligosacáridos de la leche materna (HMO, por su sigla en inglés) reducen la permeabilidad intestinal al influir en la proliferación epitelial y modular la expresión de proteínas de unión estrecha a través de metabolitos de la microbiota, como los ácidos grasos de cadena corta, el desarrollo del glucocáliz intestinal y la señalización de patrones moleculares asociados a microorganismos.

En conclusión, los importantes efectos de la microbiota intestinal en el organismo se deben en parte a la estrecha relación mantenida con el sistema inmunitario del huésped desde una etapa temprana. Esta interacción es bidireccional y dinámica, representando igualmente una parte clave del conocimiento de las diferentes condiciones homeostáticas y fisiopatológicas.

La evidencia científica ha avalado la influencia directa de la dieta en el microbioma intestinal y el sistema inmunitario, y se están desarrollando un gran número de estudios para modular ambos componentes, considerándose este equilibrio un aspecto central de la nutrición de precisión. Además, la nutrición intervencionista es otro tema de estudio, que ofrece a las personas con patologías establecidas beneficios tales como probióticos, prebióticos o compuestos bioactivos, proporcionando un enfoque potencial para influir en el diálogo microbiota-inmunidad.

■ REFERENCIAS

Liu, Yei et al. Modulation of Gut Microbiota and Immune System by Probiotics, Pre-biotics, and Post-biotics. *Frontiers in Nutrition* www.frontiersin.org January 2022 Volume 8 Article 634897. Park, Ji Soo et al. Clinical importance of immunonutrition in infants: a review of the recent literature. *Clin Exp Pediatr* Vol. 65, No. 7, 337–343, 2022. Garcia-Moreno, Cielo et al. Nutritional Components in Western Diet Versus Mediterranean Diet at the Gut Microbiota–Immune System Interplay. Implications for Health and Disease. *Nutrients* 2021, 13, 699. <https://doi.org/10.3390/nu1302069>. Malesza, Ida Judyta et al. High-Fat, Western-Style Diet, Systemic Inflammation, and Gut Microbiota: A Narrative Review. *Cells* 2021,10, 316 <https://doi.org/10.3390/cells10113164>. Zen, D et al. Interaction between microbiota and immunity in health and disease. *Cell Research* (2020) 30:492 – 506. Childs, Caroline et al. Diet and Immune Function. *Nutrients* 2019, 11, 1933.

07

Impacto de la proteína de suero enriquecida con alfa-lactoalbúmina en parámetros metabólicos y microbiota



Dr. José Spolidoro, MSc, PhD

Gastroenterólogo y Nutrición Pediátrica. Máster y Doctor en Pediatría. Médico Pediatra con experiencia en Gastroenterología y Nutrología. Profesor de la Facultad de Medicina de la PUC – RS (Porto Alegre- Brasil). Preceptor de Pediatría en el Hospital Moinhos de Vento (Porto Alegre – Brasil). Presidente de la Sociedad Latinoamericana de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (LASPGHAN).

Para uso exclusivo de los profesionales de la salud.
La leche materna es el mejor alimento para los bebés.

FÓRMULAS INFANTILES BAJAS EN PROTEÍNAS CON ALFA-LACTOALBÚMINA AÑADIDA

La nutrición temprana influye en el crecimiento y la salud en la infancia y puede afectar la salud y el bienestar a largo plazo. La leche materna, que contiene todos los nutrientes en proporciones óptimas, es la mejor fuente de nutrición para el bebé en rápido crecimiento. En comparación con los lactantes alimentados con fórmula infantil (FI), los lactantes alimentados con leche materna (LM) tienen un menor riesgo de tener sobrepeso y obesidad durante la niñez y la adolescencia, así como de enfermedades cardiometabólicas asociadas, incluida la diabetes tipo 2 más adelante en la vida. Además, ser LM reduce el riesgo de infecciones durante la infancia y de desarrollar asma más adelante en la vida. A pesar de las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud, menos del 50 % de los lactantes en todo el mundo son exclusivamente lactantes durante sus primeros seis meses de vida y, por lo tanto, dependen de fórmulas infantiles para su nutrición desde la primera infancia. De acuerdo con la regulación actual de la UE, la concentración de proteína en las fórmulas infantiles comerciales debe oscilar entre 1,8 g/100 kcal y 2,5 g/100 kcal, en comparación con 1,5 g/100 kcal en la leche materna madura. Se ha considerado necesario un mayor contenido de proteínas en las fórmulas infantiles que en la leche materna debido al riesgo potencial de insuficiencia de aminoácidos esenciales. Sin embargo, es probable que una mayor concentración de proteína sea un factor contribuyente a la mayor ganancia de peso en FI en comparación con los lactantes LM.

De acuerdo con la hipótesis temprana de la proteína, la sobrecarga de proteínas conduce a concentraciones más altas de aminoácidos de cadena ramificada (BCAA), lo que resulta en una mayor secreción de insulina y factor de crecimiento de insulina 1 (IGF-1), lo que puede resultar en una aceleración aumento de peso y depósito de grasa, y por lo tanto en la programación metabólica temprana de la adiposidad. El contenido de proteínas en las fórmulas infantiles se ha reducido a lo largo de los años y se han revisado las reglamentaciones internacionales. Sin embargo, la concentración de proteínas en la fórmula sigue siendo considerablemente más alta que en la leche materna.

La composición de la fórmula infantil ha cambiado

continuamente a lo largo de los años para parecerse a la de la leche materna, el estándar de oro. Los lactantes alimentados con FI siguen teniendo un patrón de crecimiento, un patrón de aminoácidos plasmáticos y una microflora intestinal diferentes a los de los lactantes alimentados con LM. Por lo tanto, la proporción de suero a caseína en las fórmulas infantiles se ha ajustado. La alfa-lactoalbúmina, la principal proteína de suero de la leche materna que representa aproximadamente el 25% del contenido total de proteínas (2,5 a 3,0 g/L), o alrededor del 36% de la proteína de suero, sigue siendo baja en las fórmulas infantiles estándar debido a su menor concentración en la leche bovina, es decir, 3,5% de la proteína total, o 17% de la proteína del suero. Sin embargo, dado que la α -lactoalbúmina en la leche humana y bovina exhibe una composición de aminoácidos similar y favorable con abundantes aminoácidos esenciales, especialmente triptófano y cisteína, aumentar su concentración en fórmulas infantiles podría permitir una mayor reducción de la concentración de proteínas

De acuerdo con la regulación actual de la UE, la concentración de proteína en las fórmulas infantiles comerciales debe oscilar entre 1,8 g/100 kcal y 2,5 g/100 kcal, en comparación con 1,5 g/100 kcal en la leche materna madura.

con una composición de proteínas y aminoácidos más similar al de la leche materna. Estudios clínicos han demostrado que la fórmula infantil enriquecida con α -lactoalbúmina apoya el crecimiento apropiado para la edad, con una mayor eficiencia energética y una mejor tolerancia gastrointestinal. Una forma alternativa de reducir la concentración total de proteína de la fórmula es usar una fracción de suero de leche reducida en glucomacropéptido de caseína (CGMP). El CGMP es un producto de escisión de la k-caseína bovina, que contribuye a un perfil desfavorable de aminoácidos con falta de aminoácidos aromáticos esenciales como triptófano, fenilalanina, tirosina y

también cisteína, pero en cambio es rico en treonina, prolina, glutamina y serina. Sin embargo, la adición de suero de leche reducido en CGMP podría permitir

una reducción del contenido total de proteínas, proporcionando aún concentraciones adecuadas de aminoácidos esenciales.

“ La composición de la fórmula infantil ha cambiado continuamente a lo largo de los años para parecerse a la de la leche materna, el estándar de oro. Los lactantes alimentados con FI siguen teniendo un patrón de crecimiento, un patrón de aminoácidos plasmáticos y una microflora intestinal diferentes a los de los lactantes alimentados con LM.



■ REFERENCIAS

Wood CT, Witt WP, Skinner AC, et al. Effects of Breastfeeding, Formula Feeding, and Complementary Feeding on Rapid Weight Gain in the First Year of Life. *Academic Pediatrics* 2021;21:288–296. Sandström O, Graverholt G, Lönnerdal B, Hernell O. Effects Of Alfa-Lactalbumin-Enriched Infant Formula On Infant Growth And Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006; 42(5). Nilsson UT, Hernell O, Lönnerdal B, Hartvigsen ML, et al. Low-Protein Formulas with Alpha-Lactalbumin-Enriched or Glycomacropeptide-Reduced Whey: Effects on Growth, Nutrient Intake and Protein Metabolism during Early Infancy: A Randomized, Double-Blinded Controlled Trial. *Nutrients* 2023, 15, 1010. Plaza-Diaz J, Ruiz-Ojeda FJ, Morales J, et al. Effects of a Novel Infant Formula on Weight Gain, Body Composition, Safety and Tolerability to Infants: The INNOVA 2020 Study. *Nutrients* 2023, 15, 147. Fleddermann M, Demmelair H, Hellmuth C, Grote V, Trisic B, Nikolic T, Koletzko B. Association of infant formula composition and anthropometry at 4 years: Follow-up of a randomized controlled trial (BeMIM study). *PLoS ONE* 2018; 13(7): e0199859.

Para uso exclusivo de los profesionales de la salud.
La leche materna es el mejor alimento para los bebés.

08

Dinámica de los oligosacáridos de la leche humana durante la lactancia y su relación con el crecimiento y la modulación del microbioma



Omar Delannoy Bruno, PhD

Especialista en Ecología Microbiana del Sistema Digestivo, Instituto Nestlé de Ciencias de la Salud, Nestlé Research. Doctorado en Microbiología Molecular y Patogénesis Microbiana, Universidad de Washington en St. Louis, Missouri, EE.UU.

Para uso exclusivo de los profesionales de la salud.
La leche materna es el mejor alimento para los bebés.

Los oligosacáridos de la leche humana (HMO, por sus siglas en inglés) son moduladores esenciales del microbioma en los primeros años de vida y respaldan los procesos de sucesión ecológica en el ecosistema intestinal. Los HMO son sustratos metabólicos para bacterias beneficiosas específicas, como las bifidobacterias, que ayudan a evitar que los patógenos dañinos colonicen el intestino. Los HMO también están involucrados en el fortalecimiento de la función de barrera intestinal, apoyando el desarrollo de la competencia inmunológica y modulando el desarrollo cognitivo. Se han descrito más de 160 estructuras HMO únicas, y sus cantidades y representación varían de persona a persona (Urashima et al., 2018). El perfil diverso de los HMO también cambia durante la lactancia, lo que afecta el desarrollo del microbioma con el tiempo. Estos cambios dinámicos dan como resultado que diferentes bacterias se beneficien del panorama diverso de las HMO en diferentes etapas de la vida temprana.

El órgano microbiano intestinal (es decir, el microbioma) cambia drásticamente durante los primeros 1000 días de vida y para las siguientes etapas (>1000 días), lo importante es mantener la estabilidad y la resiliencia del microbioma. El desarrollo de este órgano tiene implicaciones importantes para la salud del bebé a

corto y largo plazo. El microbioma está en constante comunicación con el huésped proporcionando interacciones fundamentales que apoyan el desarrollo de un sistema inmunológico, metabólico, digestivo y nervioso saludable. Los microbios intestinales se comunican con el huésped utilizando muchas moléculas y metabolitos como los ácidos grasos de cadena corta, incluidos el acetato, el propionato y el butirato. Estas señales microbianas proporcionan señales de desarrollo que son fundamentales para la salud a largo plazo.

El microbioma intestinal se establece y madura secuencialmente en patrones sucesivos durante la infancia y la primera infancia. La trayectoria de desarrollo del microbioma sigue distintas fases determinadas por varias características. Primero, los microbios que se originan en los padres y el medio ambiente siembran el intestino del bebé al nacer. Estos incluyen especies pioneras, como las bacterias aeróbicas, que colonizan el intestino después del nacimiento. En segundo lugar, estos patrones de colonización son seguidos por microbios anaeróbicos que prefieren los nutrientes derivados de la leche humana, como las especies de *Bifidobacterium*.

La leche humana, compuesta principalmente de macronutrientes como lactosa, lípidos y proteínas,



Para uso exclusivo de los profesionales de la salud.
La leche materna es el mejor alimento para los bebés.

proporciona nutrientes esenciales para el crecimiento y desarrollo infantil. La leche humana también contiene una alta concentración de oligosacáridos: HMO. Los HMO son un rasgo distintivo de la leche humana que la diferencia de la leche de otros mamíferos. Los HMO son el tercer componente sólido más abundante de la leche humana, con un rango de 5 a 15 g/L (Kunz et al., 2017; Sprenger et al., 2022).

Siguiendo la sucesión de los primeros pioneros del ecosistema intestinal caracterizados por su alta diversidad interindividual pero baja intraindividual, el microbioma intestinal comienza a expandirse y diversificarse alrededor de los seis meses de edad. Este período definido, que coincide con el destete, se caracteriza por cambios rápidos en la composición y estructura del microbioma que eventualmente alcanza un estado estable que se asemeja a la microbiota adulta. Durante el destete, los bebés hacen la transición a alimentos sólidos, lo que aumenta la disponibilidad y diversidad de nutrientes accesibles a la microbiota (p. ej., fibras dietéticas). Esta expansión de nutrientes de los HMO combinados con alimentos sólidos de la dieta abre nuevos nichos para que los microbios intestinales exploten y se expandan.

Si bien la concentración total de HMO generalmente permanece constante, la variación en su abundancia

cambia a lo largo de la lactancia. Puede explicarse parcialmente por factores genéticos del huésped, especialmente a nivel interpersonal (Kunz et al., 2017). Los factores genéticos como el estado secretor (Se) de la persona lactante y el estado del tipo de sangre de Lewis (Le) afectan la producción de HMO fucosilados. Genes Se y Le codifican las enzimas de las glándulas mamarias fucosiltransferasa-2 (FUT2) y fucosiltransferasa-3 (FUT3), que participan en la síntesis de HMO fucosilados. Entre todos los HMO en la leche humana, la 2'-fucosilactosa (2'-FL) y la 3-fucosilactosa (3-FL) son las más abundantes. Estos HMO tienen diferentes patrones de abundancia a lo largo de las etapas de lactancia: los niveles de 2'-FL disminuyen desde el calostro hasta la leche tardía, mientras que los niveles de 3-FL aumentan (Soyyilmaz et al., 2021; Samuel et al., 2019). Estos cambios dinámicos en la cantidad y representación de HMO durante la lactancia tienen implicaciones significativas para orquestar el desarrollo del microbioma en diferentes etapas definidas por edad. Comprender la biología de los HMO durante la lactancia y sus interacciones con el microbioma intestinal sería fundamental para desarrollar soluciones nutricionales apropiadas para la edad que beneficien la salud infantil en los primeros años de vida.

“ Los HMO son sustratos metabólicos para bacterias beneficiosas específicas, como las bifidobacterias, que ayudan a evitar que los patógenos dañinos colonicen el intestino. Los HMO también están involucrados en el fortalecimiento de la función de barrera intestinal, apoyando el desarrollo de la competencia inmunológica y modulando el desarrollo cognitivo.

■ REFERENCIAS

Kunz C, Meyer C, Collado MC, Geiger L, García-Mantrana I, Bertua-Ríos B, et al. Influencia de la edad gestacional, el secretor y el estado del grupo sanguíneo de Lewis en el contenido de oligosacáridos de la leche humana. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017; 64: 789–98. Samuel TM, Binia A, de Castro CA, Thakkar SK, Billeaud C, Agosti M, et al. Impacto de las características maternas en la composición de oligosacáridos de la leche humana durante los primeros 4 meses de lactancia en una cohorte de madres europeas sanas. *Representante científico* 2019; 9:11767. Soyylmaz B, Mikš MH, Röhrig CH, Matwiejuk M, Meszaros-Matwiejuk A, Vígšnæs LK. La media de la leche: una revisión de las concentraciones de oligosacáridos en la leche humana durante la lactancia. *Nutrientes.* 2021; 13(8): 2737. Sprenger N, Tytgat HLP, Binia A, Austin S, Singhal A. Biología de los oligosacáridos de la leche humana: de la ciencia básica a la evidencia clínica. *Dieta J Hum Nutr.* 2022; 35(2): 280–99. Urashima T, Hirabayashi J, Sato S, Kobata A. Oligosacáridos de leche humana como herramientas esenciales para estudios básicos y de aplicación sobre galectinas. *Tendencias Glycosci Glycotechnol.* 2018; 30: SE51–65.

Para uso exclusivo de los profesionales de la salud.
La leche materna es el mejor alimento para los bebés.

09

Revisión de la evidencia sobre los HMOs: ¿dónde estamos en términos de estudios científicos y beneficios?

Dra. Hania Szajewska, PhD



Profesora y Presidente del Departamento de Pediatría de la Universidad Médica de Varsovia, Polonia. Presidente del Consejo de Ciencias Médicas. Miembro del Consejo y Secretaria General de la Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (ESPGHAN). Junta Directiva de la Asociación Científica Internacional de Probióticos y Prebióticos (ISAPP).

Para uso exclusivo de los profesionales de la salud.
La leche materna es el mejor alimento para los bebés.

INTRODUCCIÓN

La leche materna brinda numerosos beneficios a los bebés, incluido un riesgo reducido de infecciones gastrointestinales y del tracto respiratorio. Los oligosacáridos de la leche humana (HMO), compuestos bioactivos presentes en la leche materna, se han convertido en un área destacada de investigación en nutrición infantil. Los avances en los métodos analíticos y la biotecnología han profundizado nuestra comprensión de las estructuras de los HMO, han permitido la producción a gran escala de HMO seleccionados para fórmulas infantiles y han dado lugar a investigaciones sobre sus efectos clínicos. Este resumen cubre brevemente los HMO, los estudios observacionales sobre HMO específicos y los ensayos controlados aleatorios (ECA) sobre HMO obtenidos biotecnológicamente agregados a las fórmulas para bebés.

OLIGOSACÁRIDOS DE LA LECHE HUMANA

Los HMO son carbohidratos complejos compuestos por glucosa, galactosa, N-acetilglucosamina, fucosa y ácido siálico. Se clasifican como el tercer componente sólido más abundante en la leche materna. Se estima que existen alrededor de 150-200 HMO estructuralmente distintas, determinadas por una genética similar a los grupos sanguíneos. Los HMO actúan como prebióticos, promoviendo una microbiota intestinal saludable, nutriendo selectivamente los microorganismos beneficiosos y reduciendo el riesgo de infecciones gastrointestinales. Poseen propiedades antimicrobianas, inhiben la adhesión de patógenos y contribuyen a la función inmunológica al influir en la maduración de las células intestinales y la función de barrera.

HALLAZGOS DE ESTUDIOS OBSERVACIONALES SOBRE HMO ESPECÍFICOS Y EFECTOS CLÍNICOS

Los estudios observacionales y la investigación in vitro sugieren asociaciones entre HMO específicos y efectos clínicos en bebés. Los hallazgos notables incluyen un menor riesgo de diarrea inducida por *Campylobacter jejuni* e inducida por *Calicivirus* con niveles más altos de ciertos HMO. El vínculo entre los HMO y las alergias

sigue sin ser concluyente, pero los HMO fucosilados pueden reducir el riesgo, especialmente en los bebés nacidos por cesárea. Los niveles bajos de disialil-lacto-N-tetraosa (DSLNT) se correlacionan con un mayor riesgo de enterocolitis necrotizante, mientras que las concentraciones altas de fucosil-disialillacto-N-hexaosa (FDLHNH) se asocian con una reducción de la mortalidad relacionada con la sepsis. Se observan diferencias en la composición de HMO en la leche materna de madres de lactantes con aumento de peso normal versus excesivo, con mayor contenido de 2'-fucosilactosa (2'-FL) en el último grupo.

ADICIÓN DE HMO OBTENIDOS BIOTECNOLÓGICAMENTE A LAS FÓRMULAS INFANTILES

En el pasado, obtener HMO era una tarea difícil. Sin embargo, los avances recientes en biotecnología han hecho posible producir HMO seleccionados, como 2'-fucosilactosa (2'-FL) y lacto-N-neotetraosa (LNnT), a gran escala utilizando técnicas como la fermentación microbiana con microorganismos modificados genéticamente, como *E. coli* y levadura. Instituciones de renombre, como la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA) y la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA), han confirmado de forma independiente la seguridad de agregar 2'-FL y LNnT, ya sea individualmente o en combinación, a lactantes, de seguimiento, y fórmulas para niños pequeños. Adicionalmente, otros HMOs obtenidos biotecnológicamente, incluyendo difucosilactosa (DFL), lacto-N-tetraosa (LNT), 3'-sialyllactose (3'-SL) y 6'-sialyllactose (6'-SL), han sido autorizados recientemente como nuevos ingredientes en fórmulas en varios países.

HALLAZGOS DE ECA SOBRE FÓRMULAS INFANTILES SUPLEMENTADAS CON HMO

La tabla proporciona una descripción general de los ECA que han examinado la seguridad y la eficacia de las fórmulas infantiles enriquecidas con HMO. Los estudios iniciales se centraron en 2'-FL solo o con LNnT y demostraron consistentemente que estos suplementos de fórmula son seguros, bien tolerados y favorecen el crecimiento normal de los bebés. También

mostraron biomarcadores inmunológicos similares a los de los bebés amamantados, inflamación reducida y una composición de microbiota intestinal más cercana a la de los bebés amamantados. Se han documentado beneficios clínicos adicionales, como la disminución de las infecciones respiratorias y la reducción del uso de antibióticos y antipiréticos. Estudios más recientes han investigado fórmulas que contienen una combinación de cinco HMO, incluidos 2'FL, DFL, LNT, 3'-SL, 6'SL, que se encuentran naturalmente en

la leche materna. Los bebés alimentados con estas fórmulas suplementadas con 5-HMO exhibieron un crecimiento adecuado, consistencia de heces más blandas y buena tolerancia a la fórmula. Los resultados destacan los efectos positivos en el desarrollo del sistema inmunitario intestinal, la función de barrera intestinal y una composición de la microbiota similar a la de los lactantes amamantados, con niveles elevados de *Bifidobacterium infantis* beneficioso y niveles reducidos de *Clostridioides difficile* dañino.

TABLA ECA QUE HAN EVALUADO LA SEGURIDAD Y EFICACIA DE FÓRMULAS INFANTILES SUPLEMENTADAS CON HMO OBTENIDOS BIOTECNOLÓGICAMENTE

UNO DE DOS HMO	
Leung et al. 2020	2'FL
Ramirez Farias et al. 2021	2'FL
Puccio et al. 2017	2'FL + LNnT
Berger et al. (seguimiento de Puccio 2017) 2020	2'FL + LNnT
CON PREBIÓTICOS	
Marriage et al. 2015	2'FL + GOS
Goehring et al. (Marriage 2015) 2016	2'FL + GOS
Kajzer et al. 2016	2'FL + FOS
CON PROBIÓTICOS	
Storm et et al. 2019	2'FL + B lactis
Roman Riechman et al. 2020	2'FL + LNnT + L reuteri DSM 17938
Alliet et al. 2022	2'FL + L. reuteri DSM 17938
CON POSTBIÓTICOS	
Vandenplas et et al. 2020	Parcialmente fermentado (3'-GL, 2'-FL, y grasa de leche)
EHF Y DOS HMO	
Nowak-Węgrzyn et al. 2019	EHF (100% suero) + 2'FL + LNnT
Vandenplas et al. 2022	EHF + (100% suero) + 2'FL + LNnT (alergia a la leche de vaca)
MEZCLA DE CINCO HMO	
Parschat et al. 2021	2'FL, 3-FL, LNT, 3'-SL, 6'-SL
Bosheva et al. 2022	2'FL, DFL, LNT, 3'-SL, 6'SL
Lasekan et al. 2022	2'FL, 3-FL, LNT, 3'SL, 6'SL

EHF, fórmula extensivamente hidrolizada; FOS, fructooligosacáridos; GOS, galactooligosacáridos.

MENSAJES IMPORTANTES

- Los HMO son carbohidratos complejos que se encuentran en la leche materna y brindan numerosos beneficios a los bebés, incluido el apoyo a una microbiota intestinal saludable, la reducción del riesgo de infecciones gastrointestinales y la contribución a la función inmunológica.
- Los estudios de observación han demostrado asociaciones entre HMO específicos y efectos clínicos, como la reducción del riesgo de ciertas infecciones y la reducción potencial del riesgo de alergias.
- Avances recientes en biotecnología han hecho posible producir HMO seleccionados (HMO) a gran escala.
- Los ECA han demostrado que los suplementos de fórmula infantil con HMO, particularmente 2'-FL y LNnT, son bien tolerados, respaldan el crecimiento normal de los bebés, exhiben biomarcadores inmunitarios similares a los de los bebés amamantados y promueven una composición de la microbiota intestinal más cercana a la de los bebés amamantados infantiles. Estas fórmulas también han mostrado beneficios adicionales, incluida la reducción de las infecciones respiratorias y la disminución del uso de antibióticos y antipiréticos.
- Ensayos clínicos aleatorizados más recientes han explorado fórmulas enriquecidas con una combinación de cinco HMO, que se asemejan a las que se encuentran naturalmente en la leche materna. Estas fórmulas han demostrado efectos positivos en el desarrollo del sistema inmunitario intestinal, la función de barrera intestinal y una composición de microbiota similar a la de los lactantes amamantados.

■ REFERENCIAS

- Berger PK, Ong ML, Bode L, Belfort MB. Oligosacáridos de la leche humana y neurodesarrollo infantil: una revisión narrativa. *Nutrientes*. 31 de enero de 2023; 15 (3): 719. doi: 10.3390/nu15030719. PMID: 36771425; IDPM: PMC9918893.
- Bosheva M, Tokodi I, Krasnow A, Pedersen HK, Lukjancenko O, Eklund AC, Grathwohl D, Sprenger N, Berger B, Cercamondi CI; 5 Consorcio de investigadores del estudio de HMO. La fórmula infantil con una mezcla específica de cinco oligosacáridos de la leche humana impulsa el desarrollo de la microbiota intestinal y mejora los marcadores de maduración intestinal: un ensayo controlado aleatorio. *Nutrición delantera* 6 de julio de 2022; 9:920362. doi: 10.3389/fnut.2022.920362. PMID: 35873420; IDPM: PMC9298649.
- Fibbiani M, Ghelli Luserna DI Rorà L, Novelli T, Peroni DG. El impacto de los oligosacáridos de la leche humana en la salud desde la infancia hasta la niñez. *Minerva Pediatr (Torino)*. 2022 diciembre; 74 (6): 724-732. doi: 10.23736/S2724-5276.22.07037-9. Epub 2022 30 de septiembre. PMID: 36178339.
- Lasekan J, Choe Y, Dvoretzky S, Devitt A, Zhang S, Mackey A, Wulf K, Buck R, Steele C, Johnson M, Baggs G. Crecimiento y tolerancia gastrointestinal en lactantes a término sanos alimentados con fórmula infantil a base de leche suplementada con Cinco oligosacáridos de leche humana (HMO): un ensayo multicéntrico aleatorizado. *Nutrientes*. 2022 24 de junio; 14 (13): 2625. doi: 10.3390/nu14132625. PMID: 35807803; PMCID: PMC9268401.
- Sprenger N, Tytgat HLP, Binia A, Austin S, Singhal A. Biología de los oligosacáridos de la leche humana: de la ciencia básica a la evidencia clínica. *Dieta J Hum Nutr*. 2022 abril; 35 (2): 280-299. doi: 10.1111/jhn.12990. Epub 2022 2 de febrero. PMID: 35040200; IDPM: PMC9304252.
- Szajewska H. Oligosacáridos de leche humana seleccionados agregados a fórmulas infantiles para bebés a término. *Nestlé Nutr Inst Taller Ser*. 2021;96:149-159. doi: 10.1159/000519388. Epub 2022 10 de mayo. PMID: 35537422.

10

El papel de los HMO en el desarrollo del cerebro



Dra. Purva Rajhans, PhD

Especialista en Neurodesarrollo del Departamento de Salud Cerebral, Nestlé Research. Doctorado en Neurociencia del Desarrollo en el Max Planck Institute for Human Cognitive & Brain Sciences, Alemania.

Para uso exclusivo de los profesionales de la salud.
La leche materna es el mejor alimento para los bebés.

MENSAJE CLAVE:

- La leche humana es la solución de alimentación óptima para los recién nacidos y la exclusividad y la mayor duración de la lactancia se han asociado con un mejor rendimiento socioemocional y cognitivo.
- Entre los nutrientes de la leche humana, los oligosacáridos de la leche humana (HMO) son estructuralmente diversos y se han propuesto como contribuyentes relevantes en el desarrollo del cerebro de los bebés.
- Los niveles de leche humana de 2'-fucosilactosa, 3'-fucosilactosa, 3'-sialilactosa, 6'-sialilactosa se han asociado con el desarrollo estructural y funcional del cerebro y la lacto-N-tetraosa con un riesgo reducido de conducta social inadecuada.

La duración de la lactancia materna exclusiva y más prolongada se ha asociado con impactos positivos en el desarrollo cognitivo y socioemocional. La evidencia

reciente sugiere que las HMO pueden contribuir a estos efectos. Se han identificado más de cien HMO específicos en la leche humana, lo que representa una diversidad sin precedentes en otros mamíferos. Los HMO se pueden clasificar en 3 familias según las diferencias estructurales: HMO fucosilados (que contienen fucosa), HMO sialilados (que contienen ácido siálico) y HMO neutros. Los estudios observacionales en poblaciones pediátricas humanas sanas han informado asociaciones significativas entre el consumo temprano en la vida de 2'-fucosilactosa (2'FL) y la función cognitiva (Fig. 1), 6'-sialilactosa (6'SL) y 3'-sialilactosa con la cognición y el lenguaje, respectivamente. Recientemente, un estudio informó una asociación entre el consumo temprano en la vida de HMO (2'FL y 3'FL) y la maduración estructural del cerebro utilizando imágenes de resonancia magnética (IRM). Solo un estudio informó un posible efecto beneficioso de un HMO neutral, la lacto-N-tetraosa, que se asoció con un riesgo reducido de desarrollo inadecuado de habilidades sociales en el primer año de vida. Estas asociaciones están respaldadas por



“

En conjunto, la evidencia actual sugiere que estas tres familias de HMO (sialilados, fucosilados, neutros) pueden desempeñar un papel de apoyo clave en el desarrollo cerebral temprano en la vida y en la función cognitiva y conductual posterior.

múltiples estudios preclínicos que correlacionan el consumo de HMO específicos o combinados con una mayor función cognitiva, que incluye, entre otros, la memoria y la atención. Si bien el beneficio de los HMO en el desarrollo del cerebro se reconoce en el campo de la neurociencia del desarrollo, todavía nos falta una comprensión clara de los mecanismos de acción detrás de estos efectos beneficiosos, un velo que los estudios preclínicos y clínicos están levantando lentamente. Entre los posibles mecanismos de acción, los propuestos son:

1. Alteración de la composición de la microbiota o su funcionalidad, p. ej., producción de metabolitos.
2. Modulación directa del tono del nervio vago por HMO

En conjunto, la evidencia actual sugiere que estas tres familias de HMO (sialilados, fucosilados, neutros) pueden desempeñar un papel de apoyo clave en el desarrollo cerebral temprano en la vida y en la función cognitiva y conductual posterior.

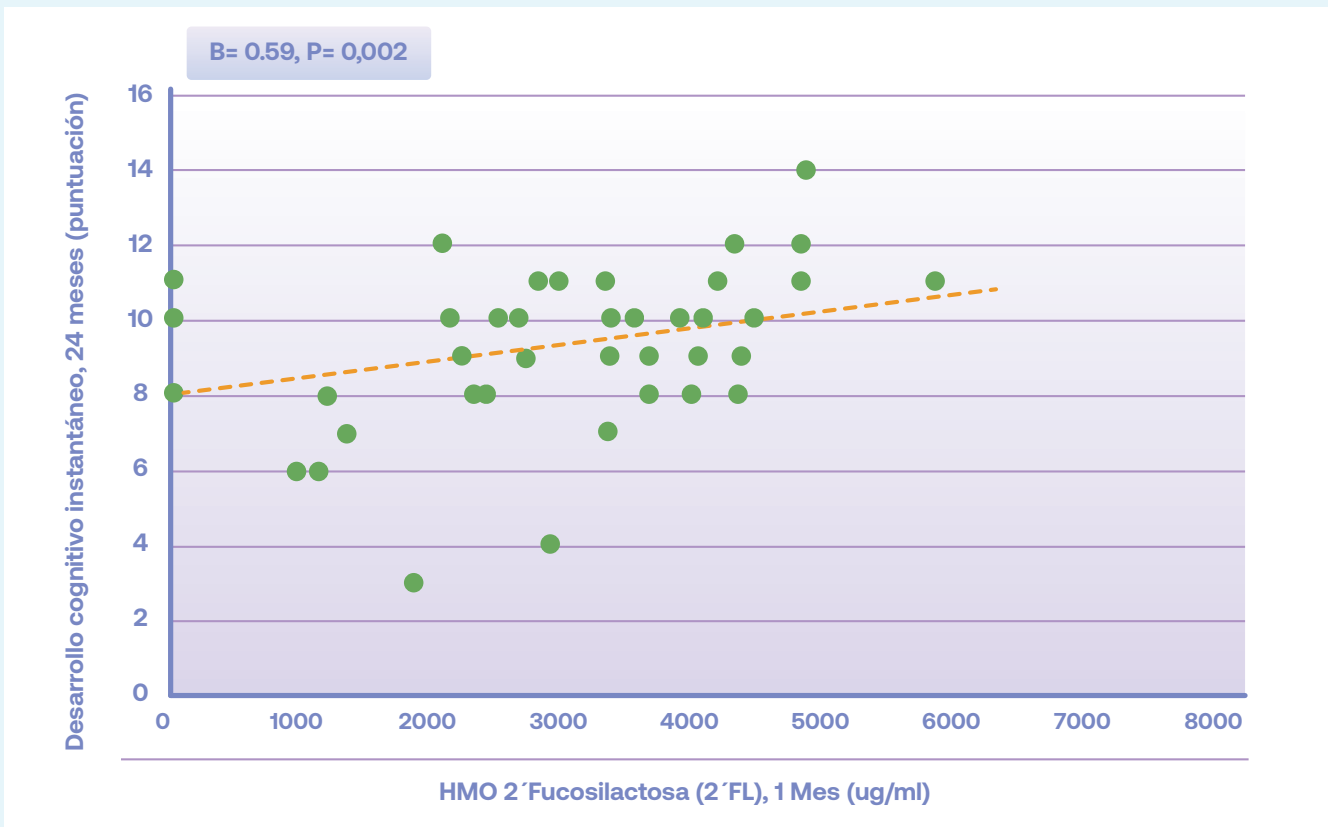


Figura 1. Asociación significativa entre el consumo temprano en la vida de HMO 2'Fucosilactosa (2'FL) y la función cognitiva.

■ REFERENCIAS

Sprenger N, Tytgat HLP, Binia A, Austin S, Singhal A. Biología de los oligosacáridos de la leche humana: de la ciencia básica a la evidencia clínica. *J Hum Nutr y Dieta*. 35(2) de abril de 2022: 280-299, <https://doi.org/10.1111/jhn.12990>. Berger PK, Arados JF, Jones RB, Alderete TL, Yonemitsu C, Poulsen M, Ryoo JH, Peterson BS, Bode L, Goran MI. El oligosacárido 2'-fucosilactosa de la leche humana vincula la alimentación al mes con el desarrollo cognitivo a los 24 meses en bebés de madres normales y con sobrepeso. *Más uno*. 12 de febrero de 2020; 15 (2): e0228323. doi: 10.1371/journal.pone.0228323. PMID: 32049968; IDPM: PMC7015316.. Cho S, Zhu Z, Li T, Baluyot K, Howell BR, Hazlett HC, Elison JT, Hauser J, Sprenger N, Wu D, Lin W. La leche humana 3'-Sialyllactose se asocia positivamente con el desarrollo del lenguaje durante la infancia. *Soy J Clin Nutr*. 2 de agosto de 2021; 114(2):588-597. doi: 10.1093/ajcn/nqab103. PMID: 34020453; IDPM: PMC8326052. Krol, K. M., Rajhans, P., Missana, M. y Grossmann, T. (2015). La duración de la lactancia materna exclusiva se asocia con diferencias en las respuestas cerebrales de los bebés a las expresiones corporales emocionales. *Fronteras en la neurociencia del comportamiento*, 8, 459.

11

El papel de los oligosacáridos de la leche humana en la diferenciación del perfil microbiano del prematuro



Dra. Nancy Melissa Ambulo Hernández, MSc, PhD

Gastroenterólogo y Nutrición Pediátrica. Máster y Doctor en Pediatría. Profesora de residencia de Pediatría en el Hospital de Especialidades Pediátricas de la Caja del Seguro Social. Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica en el Hospital de Especialidades Pediátricas de la Caja del Seguro Social y en el Hospital Clínico de Panamá. Miembro de la Asociación Panameña de Gastroenterología y Endoscopia Digestiva. Asociación Panameña de Nutrición Clínica y Metabolismo. Sociedad Norteamericana de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición, Sociedad Latinoamericana de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica.

Para uso exclusivo de los profesionales de la salud.
La leche materna es el mejor alimento para los bebés.

A principios del siglo XX, la tasa de mortalidad de los lactantes en el primer año de vida llegaba al 20-30%. Se descubrió que los lactantes amamantados tenían tasas de supervivencia más altas que los lactantes alimentados con biberón. Además, se encontró una diferencia de bacterias fecales entre los lactantes alimentados con leche materna y leche bovina. Se creía que los carbohidratos desempeñaban un papel importante en la composición bacteriana fecal. Además de la lactosa, la leche humana contenía una fracción desconocida de carbohidratos. Hasta 1930 se le denominó "ginolactosa" y dos décadas más tarde, en 1954, se obtuvo su papel como factor bifidogénico en la leche humana. Posteriormente, este factor bifidogénico pasó a denominarse HMO.

Los oligosacáridos de la leche humana (HMO) son el tercer componente sólido más abundante en la leche humana. Hasta la fecha, se han identificado más de 200 HMO estructurales diferentes y algunos pueden ser sintetizados por la industria alimentaria.

Los HMO son una de las principales diferencias entre la leche humana y la leche de fórmula, y la evidencia actual demuestra sus diversos efectos potenciadores para la salud de los bebés: actúan como antimicrobianos antiadherentes, inmunomoduladores y moduladores de la respuesta de las células intestinales, además de proporcionar un efecto prebiótico y efectos sobre el neurodesarrollo y la cognición.

Las composiciones de HMO varían entre las madres, influenciadas por la etapa de lactancia, la duración del embarazo y los factores genéticos maternos. Sin embargo, todavía hay algunos factores desconocidos que emergen de la composición de las HMO y requieren más investigación para aclararlos.

En los últimos años, las autoridades oficiales han

aprobado la 2-fucosilactosa (2-FL) y la lacto-N-neotetraosa (LNnT) como ingredientes alimentarios. Las fórmulas infantiles suplementadas con estos HMO son bien toleradas. Sin embargo, se justifican más estudios clínicos prospectivos para dilucidar la importancia de las HMO en la nutrición infantil. La alimentación con leche materna sigue siendo la mejor opción para la nutrición y el desarrollo de los bebés. Siempre que la leche materna no sea adecuada o no esté disponible, la fórmula infantil suplementada con HMO podría preferir una alternativa.

El parto prematuro (<37 semanas de gestación) es un problema de salud importante y la principal causa de mortalidad neonatal. Las tasas de parto siendo prematuros siguen altas e incluso aumentan en algunos países, pero los avances médicos han mejorado severamente las tasas de supervivencia, incluso para los bebés prematuros y muy prematuros (<28 y <32 semanas de gestación, respectivamente).

La transición a la alimentación enteral al nacer plantea un gran desafío para el tracto gastrointestinal inmaduro de los bebés muy prematuros debido a sus funciones digestivas e inmunitarias comprometidas. Las enfermedades neonatales relacionadas con la dieta para bebés muy prematuros incluyen sepsis y enterocolitis necrosante (ECN). La NEC es una enfermedad inflamatoria intestinal devastadora que conduce a la necrosis y perforación del epitelio intestinal. Las complicaciones de NEC pueden relacionarse con morbilidades posteriores en la vida, incluido el desarrollo neurológico comprometido, enfermedades atópicas y retinopatía.

La mejora de la supervivencia a largo plazo de los recién nacidos prematuros también refleja mejoras en la atención nutricional y ahora se reconoce ampliamente que la leche materna es la dieta óptima para los recién

“ La propia leche materna reduce la morbilidad y la mortalidad, protege contra NEC y sepsis y es trófica para el tracto gastrointestinal.

nacidos prematuros .

La propia leche materna reduce la morbilidad y la mortalidad, protege contra NEC y sepsis y es trófica para el tracto gastrointestinal. La leche humana de donante se considera la mejor alternativa a la leche materna, pero la leche de donante es leche madura y pasteurizada, por lo que el contenido de componentes bioactivos se reduce. Las comparaciones de leche humana de donante con fórmula para prematuros, como complemento de la propia leche materna durante los primeros 10 días, no mejoraron la protección infecciones graves y la mortalidad en lactantes de muy bajo peso al nacer.

En los recién nacidos prematuros, la lactancia materna se ha relacionado con una menor incidencia de ECN en comparación con la alimentación con fórmula. En un modelo murino de NEC, los HMO elevan los niveles de mucina y reducen la adherencia bacteriana. El estado de FUT-2 no secretor y bajo secretor en los recién nacidos prematuros se asocia con un mayor riesgo de ECN, sepsis por gramnegativos y muerte.

El desarrollo alterado del microbioma intestinal se ha asociado con NEC en bebés prematuros. Si bien

no se ha identificado sistemáticamente ningún microorganismo causal específico, los estudios han informado una mayor abundancia relativa de Enterobacteriaceae, junto con una menor abundancia relativa de Bifidobacterium. La inestabilidad del microbioma intestinal en bebés con NEC también se ha informado en estudios longitudinales, con más transiciones frecuentes entre diferentes tipos de comunidades intestinales pretérmino (PGCT, por sus siglas en inglés) en NEC. Estos hallazgos se replicaron en el sitio de la enfermedad en un estudio que usó tejido incluido en parafina fijado con formalina de bebés con NEC emparejados con controles sin NEC. Estudios previos de microbioma han confiado en gran medida en la secuenciación del gen 16S rRNA de la región V4, que tiene una resolución limitada, especialmente para los organismos clave emergentes de interés para la salud de los prematuros (es decir, Klebsiella y Enterobacter se clasificarían juntos como Enterobacteriaceae). La metagenómica puede superar esto y los datos metagenómicos recientes mostraron que los bebés que desarrollaron NEC tenían una mayor abundancia relativa de Klebsiella y tasas de replicación más altas en todas las bacterias antes del inicio de la enfermedad.

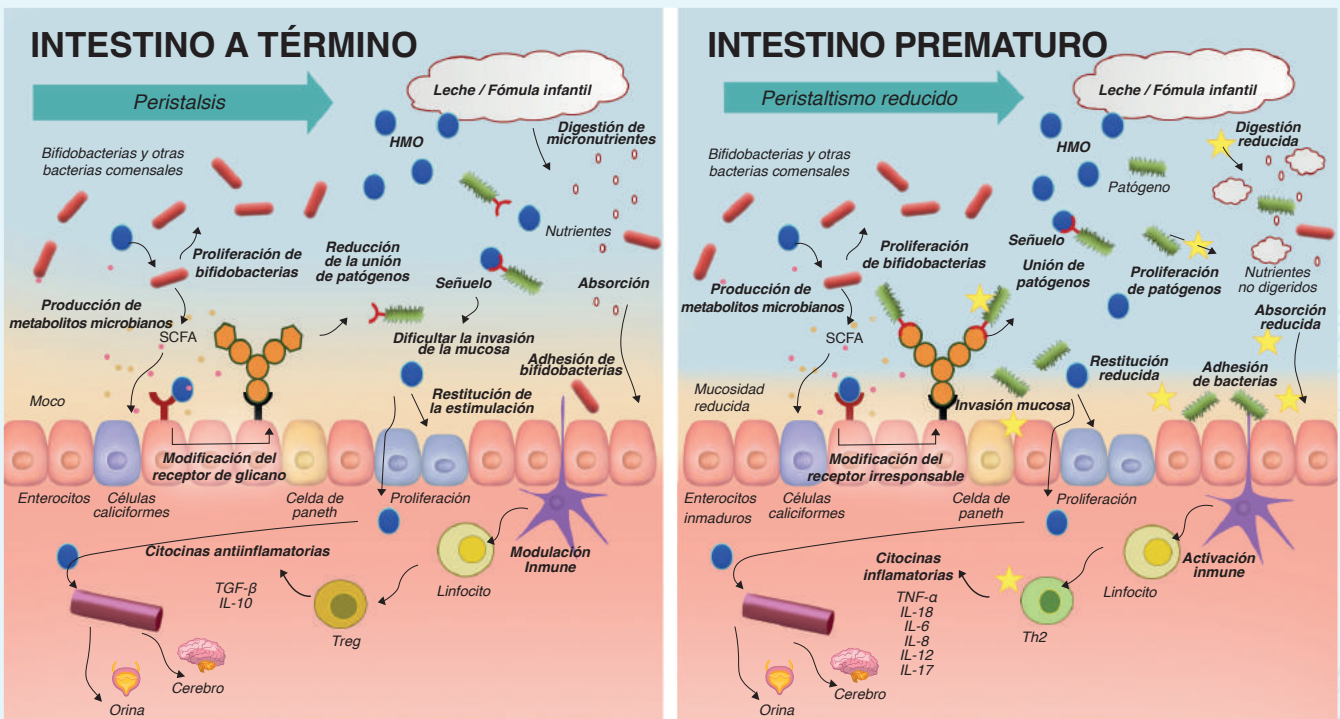


Figura 1. Resumen esquemático de los mecanismos de acción sugeridos de los oligosacáridos de la leche humana (HMO) en el intestino de los recién nacidos a término (panel izquierdo) y en el intestino inmaduro de los recién nacidos prematuros (panel derecho). En el intestino a término, el peristaltismo apropiado, la digestión y absorción de la leche y la protección de la barrera epitelial con mucosidad bien desarrollada y enterocitos maduros y receptivos mantienen la homeostasis intestinal e inmunológica. Aquí los HMO pueden servir como prebióticos actuando como decoy.

Para uso exclusivo de los profesionales de la salud.
La leche materna es el mejor alimento para los bebés.

En estudios observacionales se demostró que la diversidad de HMO y, específicamente, DSLNT están asociados con NEC. Aunque las explicaciones de la asociación entre DSLNT y NEC siguen siendo esquivas, se sugirió una progresión del microbioma apropiada para la edad⁹¹. Se demostró que DSLNT aumenta la tasa de supervivencia y reduce las puntuaciones de patología en un modelo de NEC en ratas. Se necesitan más estudios para comprender el vínculo entre DSLNT y el riesgo de NEC.

Se observaron efectos protectores contra (gravedad de) NEC para 6'-SL y 2'-FL en modelos experimentales. Tanto el 2'-FL como el 6'-SL suprimen la activación del receptor 4 tipo toll, que está relacionado con la aparición de NEC y, por lo tanto, disminuyen la inflamación en modelos de NEC en ratones y lechones. Sin embargo, las observaciones clínicas no pudieron confirmar una relación entre 2-FL o 6'-SL con el riesgo de NEC.

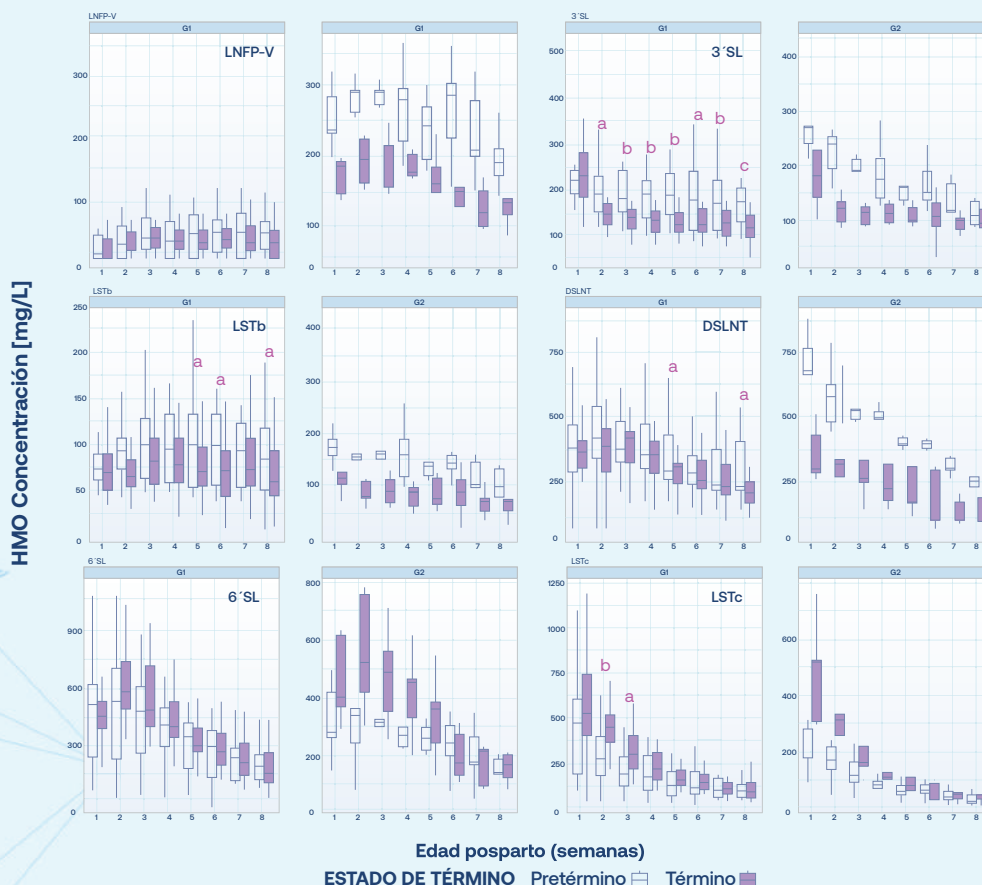


Figura 2. Comparación de las concentraciones de HMO seleccionadas en el grupo 1 (G1) y el grupo 2 (G2) en leche a término (barras grises) y prematura (barras blancas). a: $p < 0,05$, b: $p < 0,005$ c: $p < 0,0005$. Significancia no probada en leche G2 debido al bajo número de sujetos (5 para cada brazo).

■ REFERENCIAS

- Dinleyci, M et al. Functional effects of human milk oligosaccharides (HMOs). GUT MICROBES <https://doi.org/10.1080/> Febrero 2023.
- Masi, Andrea C et al. Human milk oligosaccharide DSLNT and gut microbiome in preterm infants predicts necrotising enterocolitis. Gut. 2021 December ; 70(12): 2273–2282. doi:10.1136/gutjnl-2020-322771.
- Sodhi, C. et al The human milk oligosaccharides 2'-Fucosyllactose and 6' Sialyllactose protect against the development of necrotizing enterocolitis by inhibiting Toll-Like Receptor 4 signaling. Pediatr Res. Author manuscript in PMC 2021 February 14
- Cheng, Yu Jyun et al. Recent advance in infant nutrition: Human milk oligosaccharides. Pediatrics and Neonatology 62 (2021) 347e353.
- Austin, S. et al. Human Milk Oligosaccharides in the Milk of Mothers Delivering Term versus Preterm Infants. Nutrients 2019, 11, 1282; doi:10.3390/nut1061282.

12

Cómo la investigación y la ciencia se inspiran en la naturaleza



Dr. Rodrigo Vázquez-Frías, MSc, PhD

Gastroenterología y Nutrición Pediátrica. Maestría y Doctorado en Ciencias Médicas. Hospital de Niños de México Federico Gómez. Profesor de Pediatría, UNAM. Academia Mexicana de Pediatría. Vicepresidente de la Sociedad Latinoamericana de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (LASPGHAN).

Para uso exclusivo de los profesionales de la salud.
La leche materna es el mejor alimento para los bebés.

El período de la infancia y niñez temprana está caracterizado por necesidades especiales en nutrición, principalmente con respecto a requerimientos de energía y cantidades de nutrimentos, con el objetivo de mantener las diferentes funciones celulares, pero también para favorecer el crecimiento y desarrollo a la tasa tan rápida que ocurre en los primeros meses de vida. Como es bien sabido, la mejor forma de alimentar a un niño en los primeros meses de vida es con la leche que su mamá, en las mejores condiciones de salud, le provee. La leche humana contiene todos los macro y micronutrimentos que ese niño o niña requieren para lograr ese adecuado crecimiento y desarrollo, al menos en los primeros 6 meses, de forma exclusiva y posteriormente reforzada con la alimentación complementaria. Lamentablemente no todos los lactantes reciben leche materna ya sea de forma exclusiva o parcial, por lo que requieren de un sustituto adecuado de la leche materna. Es por esto, que la investigación en el campo de la nutrición infantil se inspira en el alimento más natural, es decir, la leche materna y todo esto con el objetivo de poder subsanar ciertas deficiencias en aquellos lactantes, por la razón que fuere, no reciben leche materna de forma exclusiva o al menos parcial.

Uno de los hitos más importantes, que marcó un antes y después en la nutrición del lactante, fue el haber conseguido una rectificación proteica, es decir, a pesar que la fuente de las fórmulas infantiles sea la leche de vaca, con un alto contenido de proteínas y mayor proporción de caseínas (hasta un 80%) y bajo de proteínas del suero (20%), se lograra disminuir el aporte proteico y se consiguiera una proporción de proteínas más similar a las de la leche materna, con caseínas de 30-40% y una mayor proporción de proteínas del suero del 60 al 70%. Derivado de varios estudios recientes se ha demostrado que las proteínas juegan un papel predominante en la adecuada nutrición infantil, ya que además de constituir los bloques de construcción de todas las células del cuerpo y por ende favorecer la adecuada maduración de los tejidos y órganos, también tiene un papel importante en la programación metabólica de los niños (1). Actualmente se sabe que aportes altos de proteínas durante los primeros meses de vida incrementa el riesgo de sobrepeso/obesidad en el adulto, hipertensión y cardiopatía hipertensiva. Las fórmulas infantiles han sido designadas para lactantes que no pueden ser alimentados con leche materna. Algunas de estas fórmulas infantiles han incorporado

toda una tecnología con el objetivo de que las fuentes proteicas y los procesos sean optimizados para proveer un perfil de aminoácidos cada vez mas parecido o muy similar a la leche materna. Estudios recientes muestran que un contenido bajo de proteína en las fórmulas infantiles, con este perfil de aminoácidos modificado, tiene efectos preventivos que impactan en el índice de masa corporal y en el riesgo de obesidad (2).

El establecimiento de una adecuada salud digestiva comienza desde el nacimiento y guarda una relación muy estrecha con el establecimiento de la microbiota intestinal. El desarrollo de la microbiota intestinal es un proceso dinámico en los primeros años de la vida, que coincide con el período crítico del desarrollo y maduración del tubo digestivo y el sistema inmunitario. Los niños alimentados con leche materna tienen una microbiota dominada por bifidobacterias, mientras que los niños que son alimentados con fórmula infantil presentan una mayor diversidad (3). La leche humana contiene los nutrimentos esenciales que el lactante necesita para poder crecer y desarrollarse de forma óptima; además, contiene otros componentes bioactivos que tienen efectos beneficiosos para la salud digestiva como los oligosacáridos de la leche materna o HMOs (por sus siglas en inglés; Human Milk Oligosaccharides). Los principales prebióticos que determinan el tipo y la función de la microbiota en los primeros meses corresponden a los HMOs, los cuales cumplen funciones adicionales a la de ser prebióticos: funcionan como antiadhesivos y antimicrobianos, moduladores de las células epiteliales intestinales,

“Actualmente se sabe que aportes altos de proteínas durante los primeros meses de vida incrementa el riesgo de sobrepeso/obesidad en el adulto, hipertensión y cardiopatía hipertensiva.

inmunomoduladores y como nutrimentos para el desarrollo cerebral (4). Los HMOs sintéticos, pero idénticos en la estructura a los HMOs se han adicionado a fórmulas infantiles. Los primeros estudios indican que el uso de ciertos HMOs, tienen la capacidad de

promover la salud intestinal de los niños que reciben alimentación mixta o de forma completa con fórmulas infantiles (5). Estudios in vitro e in vivo muestran que la adición de estos HMOs promueven el crecimiento de ciertas bifidobacterias benéficas y disminuyen el crecimiento de microbiota potencialmente patógena.

La leche materna contiene una gran cantidad de bacterias en su microbiota, cuya principal función es favorecer el establecimiento de una adecuada microbiota intestinal en el nuevo individuo. La incorporación de ciertas cepas probióticas a las fórmulas infantiles es con el objetivo de favorecer también una adecuada microbiota en aquellos niños que no reciben leche materna. Diversas cepas probióticas han sido adicionadas. Dentro de las cepas probióticas que se han utilizado en la prevención de los trastornos de la interacción intestino cerebro (TIIC) relacionados con alteración en la microbiota intestinal y que empiezan desde la infancia

y específicamente en el tratamiento del cólico infantil, el *Limosilactobacillus (L) reuteri DSM 17938* ha sido el más estudiado. Es una bacteria probiótica que inhibe el crecimiento de patógenos y modula el sistema inmune que ha mostrado prevenir y mejorar la disbiosis intestinal y consecuentemente mejorar algunos TIIC en los lactantes (6).

En conclusión, el efecto combinado de la proteína optimizada, junto con HMOs y *L. reuteri* ejercen efectos benéficos sobre la microbiota intestinal y diversas funciones que esta ejerce sobre el sistema digestivo, conduciendo a favorecer una adecuada salud digestiva.

“ La leche humana contiene los nutrimentos esenciales que el lactante necesita para poder crecer y desarrollarse de forma óptima; además, contiene otros componentes bioactivos que tienen efectos beneficiosos para la salud digestiva



■ REFERENCIAS

1. Appleton J, Russell CG, Laws R, Fowler C, Campbell K, Denney-Wilson E. Infant formula feeding practices associated with rapid weight gain: A systematic review. *Matern Child Nutr.* 2018;14(3):e12602.
2. Weber M, Grote V, Closa-Monasterolo R, et al: Lower protein content in infant formula reduces BMI and obesity risk at school age: follow-up of a randomized trial. *Am J Clin Nutr* 2014;99:1041–51.
3. Wooperis H, Oozer R, Knipping K, Belzer C, Knol J. The first thousand days – intestinal microbiology of early life: establishing a symbiosis. *Pediatr Allergy Immunol.* 2014;25(5):428–38.
4. Bode L. Human Milk Oligosaccharides: Structure and Functions. *Nestle Nutr Inst Workshop Ser.* 2020;94:115–23.
5. Vandenplas Y, Berger B, Carnielli VP, et al. Human Milk Oligosaccharides: 2'-Fucosyllactose (2'-FL) and Lacto-N-Neotetraose (LNnT) in Infant Formula. *Nutrients.* 2018;10(9):1161.
6. Hoang TK, Freeborn J, Wang T, Mai T, He B, Park S, et al. Human Breast Milk Promotes the Immunomodulatory Function of Probiotic *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 in the Neonatal Rat Intestine. *J Probiotics Health* 2019;7(1). pii: 210.

Para uso exclusivo de los profesionales de la salud.
La leche materna es el mejor alimento para los bebés.

13

Avanzando hacia el futuro: desbloqueando el potencial de las sinergias en el intestino/sinbiótico



Omar Delannoy Bruno, PhD

Especialista en Ecología Microbiana del Sistema Digestivo, Instituto Nestlé de Ciencias de la Salud, Nestlé Research. Doctorado en Microbiología Molecular y Patogénesis Microbiana, Universidad de Washington en St. Louis, Missouri, EE.UU.

Para uso exclusivo de los profesionales de la salud.
La leche materna es el mejor alimento para los bebés.

MENSAJE CLAVE:

La combinación de prebióticos específicos con probióticos puede proporcionar mayores beneficios para el microbioma intestinal y el huésped. Esta combinación de prebióticos y probióticos, conocida como sinbióticos, se ha estudiado cada vez más en los últimos 15 años como una posible solución nutricional para apoyar la salud, particularmente durante el desarrollo del sistema inmunológico en los primeros años de vida. Una comprensión funcional de las enzimas activas de carbohidratos (CAZymes) puede proporcionar una guía racional sobre qué glicanos, como los oligosacáridos de la leche humana (HMO) y las fibras dietéticas, se combinan mejor con diferentes probióticos. Además, una mejor comprensión de las interacciones entre la dieta y los microbios y sus efectos en el huésped en las primeras etapas de la vida respaldará el diseño racional de sinbióticos adaptados a la edad y la dieta para mejorar los estados de desequilibrio microbiano (es decir, disbiosis) impulsados por múltiples factores, que incluyen presiones del estilo de vida moderno.

La formación de relaciones entre los trillones de células microbianas en el intestino y el huésped durante los primeros años de vida es fundamental para apoyar un desarrollo psicosocial saludable. La dieta influye en gran medida en el desarrollo del microbioma, y las bacterias beneficiosas esenciales dependen de los nutrientes preferidos, como los HMO, para prosperar en el entorno intestinal. La diafonía metabólica entre los microbios beneficiosos y el huésped puede verse influenciada por el suministro de nutrientes adaptados a la edad (p. ej., prebióticos) al microbioma intestinal a través de la dieta. El resultado de esta diafonía tiene efectos a corto y largo plazo en el desarrollo de un sistema inmunológico saludable.

La creciente evidencia muestra que la composición del microbioma intestinal es fundamental para el entrenamiento y desarrollo del sistema inmunológico del huésped. Por el contrario, el sistema inmunitario orquesta características vitales de esta relación mutualista (Gensollen et al., 2016; AlNabhani et al., 2020). Un desequilibrio en la diafonía entre el huésped y los microbios puede contribuir a la patogenia de muchos trastornos inmunomediados (Dogra et al., 2021). La manipulación de estados de desequilibrio microbiano con suplementos de prebióticos, probióticos o

combinaciones de los mismos (p. ej., sinbióticos) se ha convertido en tema de intensa investigación. Dichos enfoques tienen un potencial considerable para apoyar la función inmunológica y la salud a largo plazo.

Las bifidobacterias predominan en el intestino de los lactantes sanos amamantados y son uno de los primeros colonizadores durante el desarrollo del microbioma (Stewart et al., 2018). Debido a que los constituyentes de la leche humana brindan una ventaja nutricional selectiva para la colonización y propagación de bifidobacterias, estas especies pioneras permiten el establecimiento de especies sucesivas a través de la alimentación cruzada metabólica. Los productos metabólicos, como el lactato o el acetato, apoyan la transición posterior de otras comunidades de microbios en el intestino. Además, las especies de bifidobacterias predominantes en los primeros años de vida producen grandes cantidades de ácidos lácticos aromáticos, como el ácido indol-3-láctico, que afectan la maduración inmunológica y preparan el acervo genético antiinflamatorio (Henrick et al., 2021).

Las interrupciones en estos patrones de microbiomas intestinales sucesionales estructurados se asocian con una mayor susceptibilidad a los trastornos mediados por el sistema inmunitario (Olin et al., 2018), lo que conduce a ventanas de oportunidad críticas en los primeros años de vida para la impronta saludable del sistema inmunitario.

“La dieta influye en gran medida en el desarrollo del microbioma, y las bacterias beneficiosas esenciales dependen de los nutrientes preferidos, como los HMO, para prosperar en el entorno intestinal.”

Especies pioneras en el ecosistema, como *Bifidobacterium longum subsp. infantis*, han sido blanco de las presiones del estilo de vida moderno (Seppo et al., 2021). Aprovechar nuestra creciente comprensión de los patrones de sucesión del desarrollo del microbioma en el intestino y sus interacciones con los

nutrientes en la dieta informará el diseño de soluciones pre, pro y sinbióticas para apoyar la recuperación de estas especies de bifidobacterias perdidas y, por lo tanto, ayudar con el entrenamiento. del sistema inmunológico en los primeros años de vida (Quintero et al., 2022). Comprender las necesidades fisiológicas y nutricionales de los microbios para un crecimiento óptimo y una aptitud metabólica son aspectos críticos en el diseño de sinbióticos.

Los avances en herramientas analíticas y ciencia de datos han creado nuevos conocimientos y nuevas oportunidades para apoyar el desarrollo de un sistema inmunológico saludable, por ejemplo, en base a nuestra comprensión de la leche humana y sus cualidades prebióticas y los beneficios de complementar los probióticos esenciales para la vida temprana como *B. longum* subsp. *infantis*, podemos combinar estos dos para lograr un efecto sinérgico, de modo que el todo ofrezca más que la suma de sus partes.

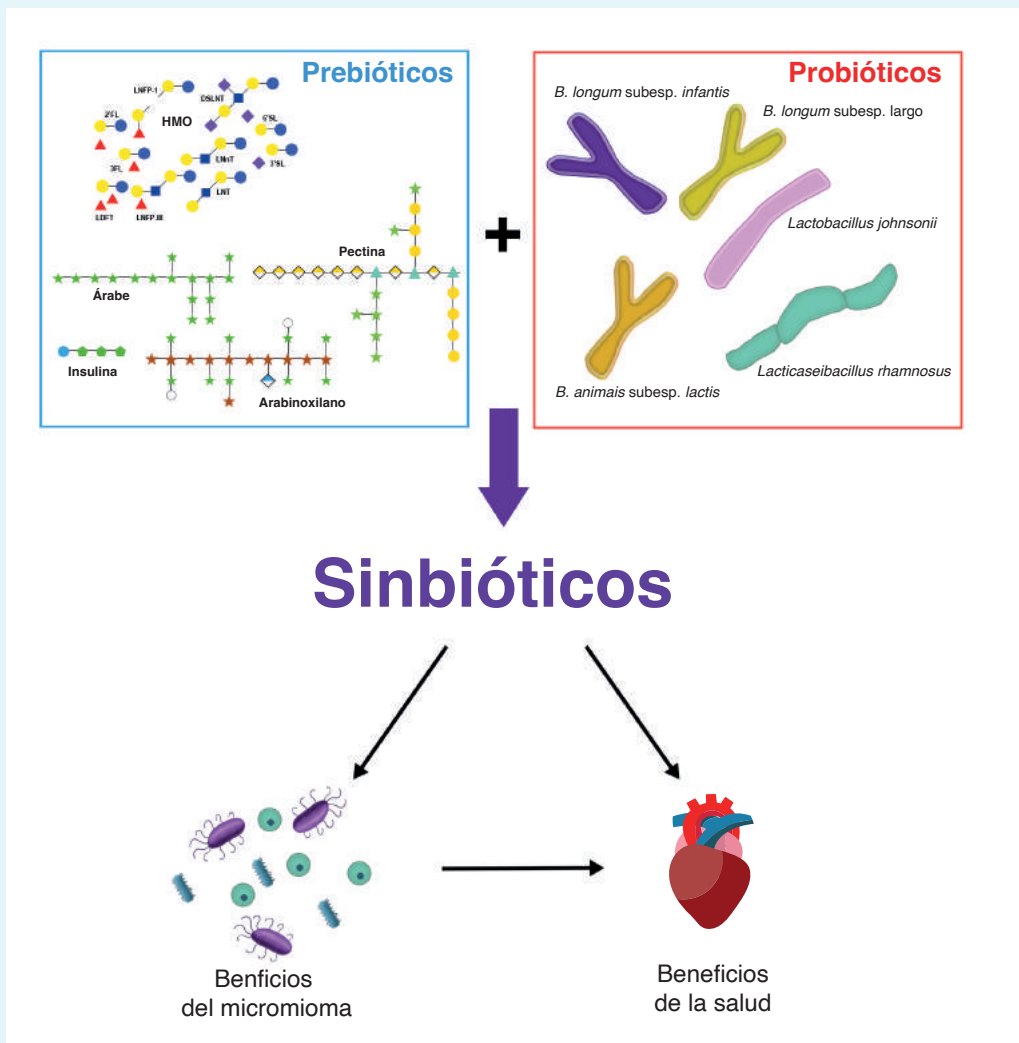


Figura 1. Esquema de sinbióticos.

■ REFERENCIAS

Al Nabhani Z, Eberl G. Imprinting of the immune system by the microbiota early in life. *Mucosal Immunol.* 2020; 13(2): 183– 9. Dogra SK, Chung CK, Wang D, Sakwinska O, Colombo Mottaz S, Sprenger N. Nurturing the early life gut microbiome and immune maturation for long-term health. *Microorganisms* 2021; 9(10): 2110. Gensollen T, Iyer SS, Kasper DL, Blumberg RS. How colonization by microbiota in early life shapes the immune system. *Science* 2016; 352(6285): 539– 44. Henrick BM, Rodriguez L, Lakshmikanth T, Pou C, Henckel E, Arzoomand A, Olin A, Wang J, et al. Bifidobacteria-mediated immune system imprinting in early life. *Cell* 2021; 184(15): 3884– 98. Olin A, Henckel E, Chen Y, Lakshmikanth T, Pou C, Mikes J, Gustafsson A, Bernhardsson AK, Zhang C, et al. Stereotypic immune system development in newborn children. *Cell* 2018; 174(5): 1277– 92. Quintero DFG, Kok CR, Hutkins R. The future of synbiotics: rational formulation and design. *Front. Microbiol.* 2022; 13: 919725. Seppo AE, Bu K, Jumabaeva M, Thakar J, Choudhury RA, Yonemitsu C, Bode L, Martina CA, et al. Infant gut microbiome is enriched with *Bifidobacterium longum* ssp. *infantis* in Old Order Mennonites with traditional farming lifestyle. *Allergy* 2021; 76(11): 3489– 503. Stewart J, Stewart CJ, Ajami NJ, O'Brien JL, Hutchinson DS, Smith DP, Wong MC, Ross MC, Lloyd RE, et al. Temporal development of the gut microbiome in early childhood from the TEDDY study. *Nature* 2018; 562(7728): 583– 8.

Para uso exclusivo de los profesionales de la salud.
La leche materna es el mejor alimento para los bebés.



Nutrición

PEDIATRIEX

EXPERTOS EN NUTRICIÓN INFANTIL

NOTA IMPORTANTE: Creemos que la lactancia materna es el comienzo nutricional ideal para los bebés y 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 continua 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 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 fórmulas infantiles. A medida que los bebés crecen a diferentes ritmos, 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.

Información exclusiva para el profesional de la salud. La lactancia materna es el mejor alimento para los bebés y deberá continuar el mayor tiempo posible. UTILÍCESE BAJO SUPERVISIÓN MÉDICA.

Marcas Registradas usadas bajo licencia de su titular, Société des Produits Nestlé S.A., Case Postale 353, 1800 Vevey, Suiza.

Para uso exclusivo de los profesionales de la salud.
La leche materna es el mejor alimento para los bebés.