

INTRODUCCIÓN

La leche materna confiere al recién nacido ventajas inmunológicas a través de la acción de inmunoglobulinas, células inmunocompetentes, oligosacáridos, lisozima, lactoferrina y otros péptidos o proteínas de carácter defensivo. Por otra parte existe la creencia que la leche materna es estéril y multitud de trabajos científicos avalan esta afirmación aunque en los últimos años se ha evidenciado que la leche materna es una fuente de bacterias comensales o probióticos que colaboran en mantener una microbiota determinada.

Las bacterias presentes en la leche humana son del género de los *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Lactobacillus*, bifidobacterias e incluso ciertas bacterias Gram negativas como *Escherichia coli* como fiel reflejo de la microbiota del intestino del lactante. Por ello la *E. coli* presente en la leche materna es de las primeras especies que colonizan en el intestino neonatal.

Los alimentos funcionales son aquellos que contienen nutrientes que mejoran la salud y bienestar y reducen el riesgo de enfermedad ya que una dieta inadecuada desemboca en un aumento del riesgo de déficit de nutrientes y de padecer enfermedades con gran morbi-mortalidad, como la enfermedad cardiovascular, diabetes, hipertensión y cáncer.

CONCEPTO DE ALIMENTO FUNCIONAL O NUTRACÉUTICO

El término ALIMENTOS FUNCIONALES es un término de marketing que se utilizó por primera vez en Japón en la década de los 80 para describir alimentos fortificados con ingredientes capaces de producir beneficios para la salud de las personas. Este término se ha ido haciendo popular porque representa un enlace entre salud, nutrición y dieta.

Sin embargo, el término alimento funcional no tiene todavía una definición legal y actualmente alimentos funcionales engloban probióticos, prebióticos, vitaminas y minerales. Son componentes de productos tan diversos como leches fermentadas, yogurt, bebidas para deportistas, alimentos infantiles, alimentos sin azúcar y gomas de mascar.

En la última década del siglo XX, aparece por primera vez el concepto de alimento funcional, en su versión más actual, para definir alimentos capaces de modificar la composición de la flora intestinal normal y potenciar de esta manera los efectos beneficiosos sobre la salud humana mediante microorganismos "óptimos" (probióticos) y otras sustancias que favorezcan su crecimiento (prebióticos). Los alimentos funcionales tienen capacidad de regulación de la expresión génica, crecimiento celular, ecología intestinal e inmunomodulación.

En la conferencia de consenso celebrada en Madrid (1998) de la CEE y FUFOS del internacional Life Science Institute Europe se adapta la justa definición de alimento funcional: Si produce efectos beneficiosos más allá de los efectos nutricionales habituales en un sentido relevante para el estado de bienestar y salud o reducción del riesgo de enfermedad.

Básicamente los alimentos funcionales con efectos fisiológicos positivos son los prebióticos, probióticos y simbióticos.

BREVE HISTORIA SOBRE EL ECOSISTEMA INTESTINAL

La microflora gastrointestinal del ser humano es un complejo ecosistema de 300-500 especies bacterianas que principalmente se encuentran en el colon e intestino delgado distal, mientras que en el estómago e intestino delgado proximal hay un escaso número de bacterias.

Al nacer, el tracto gastrointestinal es estéril. La flora intestinal es adquirida durante el periodo neonatal y permanece estable durante el resto de la vida. El primer contacto es el canal vaginal y la flora fecal materna que se ingiere habitualmente durante el parto que van a ser decisivos para el tipo de flora intestinal de cada persona. Los niños que nacen por cesárea retrasan la adquisición de su flora intestinal al no tener la oportunidad de estar en contacto con la flora materna. Dado que la leche materna no es estéril parece ser que también interviene en la adquisición de la flora intestinal.

Temporalmente la flora intestinal puede modificarse negativamente con el uso de antibióticos o positivamente con la introducción de especies de bacterias deseables para el tracto gastrointestinal apareciendo el concepto de probiótico.

A pesar de que parezca un concepto de reciente adquisición en la nutrición, existen un gran número de alimentos de la dieta humana que desde tiempos remotos se han utilizado como alimento funcional. Así, la manzana, zarzamora, zanahoria, ajo cebolla, té, etc ha sido utilizados desde tiempo inmemorial por sus efectos hipocolesterolemiantes. Otros como el limón, ginseng, té verde, etc se les ha achacado poderes antiinflamatorios, antimicrobianos e incluso antiestrogénicos más allá de sus efectos nutritivos.

PREBIÓTICO

Definición de prebiótico

Gibson y Robertfroid en 1995 definieron los prebióticos como moléculas fermentables (substratos añadidos al ecosistema) que poseen un efecto favorable sobre la flora intestinal indígena, estimulando el crecimiento selectivo (número y cepas) de bacterias del colon.

Para ser efectivo un prebiótico debe ser indigerible o sea no ser hidrolizado ni absorbido en la parte superior del aparato digestivo, ser específicamente fermentado estimulando el crecimiento y/o la actividad de las bifidobacterias y mejorar el estado de salud del huésped.

Prebióticos usados por el hombre son las fibras, lactulosa, lactiol, inulina, galactooligosacáridos y fructooligosacáridos. Muchos de estos prebióticos se encuentran de manera natural en alimentos que consumimos habitualmente como en las cebollas, espárragos, ajos, alcachofas, etc.

Requisitos para considerar Prebiótico un alimento

El efecto beneficioso de los prebióticos se debe por un lado a favorecer el crecimiento selectivo a nivel del colon de bacterias saludables (bifidobacterias y lactobacillus) y por otro lado la fermentación colónica.

Los requisitos precisos para que un alimento o componente alimentario pueda ser considerado un prebiótico son los siguientes:

- No debe ser hidrolizado, absorbido ni digerido en el intestino delgado
- Fermentación selectiva por bacterias favorables y debe ser fermentado total o parcialmente por la flora colónica
- Debe ser sustrato de una a varias bacterias beneficiosas estimulando de manera selectiva su crecimiento y así favorecer el equilibrio de la flora colónica con predominio de lactobacillus y bifidobacterias.

Oligosacáridos de la Leche materna. Prebióticos

El predominio de bifidobacterias y lactobacillus inhibe el crecimiento de bacterias patógenas con producción de ácido láctico, acético y butiratos con descenso del pH intraluminal inhibiendo el desarrollo de bacterias patógenas.

El efecto bifidógeno de la leche materna se debe a la presencia de Inmunoglobulinas, proteínas de carácter defensivo (lactoferrina, lisozima...), Nucleótidos y oligosacáridos que mejoran el sistema inmune innato. La leche materna contiene gran cantidad de oligosacáridos complejos (10-12 g/L) que son sustrato de las bifidobacterias y sus componentes de la pared celular de las bifidobacterias actuando como prebióticos naturales favoreciendo el desarrollo de una flora bifidógena.

En las fórmulas infantiles se han desarrollado oligosacáridos con efecto prebiótico siendo los más relevantes los Galacto-oligosacáridos (GOS) y Fructo-oligosacáridos (FOS) que en los últimos años se han incorporado a algunas fórmulas infantiles.

Múltiples estudios en los últimos 4-5 años confirman la eficacia de los prebióticos con resultados positivos sobre la salud del lactante destacando en las siguientes aspectos:

- Mejora del sistema inmune (efecto inmunomodulador).
- Reduce el riesgo de alergia.
- Disminuye la incidencia de infecciones intestinales y respiratorias.

Finalmente, el Comité de Nutrición de la ESPGHAN en un comentario sobre prebióticos en las fórmulas infantiles publicado en 2004 destacaba que la administración de prebióticos en las fórmulas infantiles de inicio y continuación producían un potencial incremento del número de bifidobacterias y también heces más blandas. Los datos actuales no evidencian efectos adversos en las fórmulas infantiles con prebióticos recomendando la realización de estudios para conocer las proporciones de los diferentes prebióticos más eficaces. Posteriormente en un informe reciente a raíz de los últimos estudios realizados con prebióticos en fórmulas infantiles recomienda que 0,8 g/100 ml con una combinación de GOS (90%) y FOS (10%) es segura y de eficacia demostrada.

Acciones Beneficiosas de los prebióticos

Las acciones beneficiosas de los prebióticos se deben a la presencia de una flora predominantemente bifidógena siendo las más importantes las siguientes:

- Acción inmunomoduladora: la flora microbiana con mayor cantidad de bifidobacterias favorecida por los oligosacáridos/prebióticos se asocia a una menor prevalencia de atopia
- Acción metabólica: fermentación colónica con producción de AGCC (propiónico, butírico y acético)
- Acción nutricional: las bifidobacterias favorecen la síntesis de algunas vitaminas como la Vit B₆, B₁₂, Ac. fólico, Ac. nicotínico... y favorecen a través de la fermentación colónica la absorción de calcio, magnesio, hierro y zinc.

PROBIÓTICO

Definición de Probiótico

Lilly y Stillwell en 1965 utilizaron por primera vez el término probiótico para definir cualquier sustancia u organismo que mejorase el equilibrio microbiano intestinal. Posteriormente Fuller en 1989 lo definió como un suplemento alimentario microbiano vivo que afecta de forma beneficiosa al animal huésped a través de la mejora de su balance microbiano intestinal y recientemente Gibson en el 1999, autor que había trabajado extensamente con los prebióticos, añadió un concepto cuantitativo a dicha definición, de manera que actualmente se considera que un probiótico es un microorganismo vivo que al ser ingerido en cantidades suficientes ejerce un efecto positivo en la salud más allá de los efectos nutricionales tradicionales.

Condiciones deseables de un probiótico

La condición básica de todo probiótico es la de tener un efecto beneficioso sobre el portador y ampliando el espectro debe reunir las siguientes características:

- Debe ser de procedencia humana y no ser patógeno para el ser humano incluso para las personas con inmunocompromiso, no ser tóxico y no ir asociado con enfermedades gastrointestinales ni con otras como la endocarditis infecciosa.
- Debe tener una alta resistencia a su paso por el tránsito intestinal y por lo tanto una alta resistencia a las enzimas proteolíticas de la luz intestinal. Ser estable frente a ácidos y bilis y no conjugarse con las sales biliares. En resumen, tienen que tener una alta supervivencia en el ecosistema intestinal permaneciendo vivo y estable.



- Debe activar el sistema inmune a través de una estimulación sin efecto proinflamatorio.
- Debe poseer un mecanismo específico de adhesión a las mucosas para de esta manera prevenir la colonización de gérmenes patógenos.
- Debe permitir un crecimiento rápido en las condiciones habituales del ciego y todo el trayecto colónico.
- Debe tener un origen humano con probada seguridad y tolerancia

Los mecanismos de acción de los probióticos pueden ser de diferentes tipos:

- El mecanismo directo previene la acción de los patógenos y se realiza de varias maneras:
 - Los probióticos excretan ácidos que bajan el pH intraluminal por debajo del nivel de tolerancia de los gérmenes patógenos.
 - Los probióticos compiten en el lugar de adhesión con los lugares que ocupan los patógenos.
 - Algunos probióticos como los lactobacilos y bifidobacterias son capaces de secretar antibióticos naturales que tienen su espectro de acción sobre gérmenes patógenos.
- El mecanismo indirecto nos va a permitir actuar sobre diferentes áreas de la inmunidad:
 - A través de una inmunomodulación
 - Competiendo con receptores y en la adhesión a la mucosa intestinal
 - Inhibiendo el crecimiento de algunos enteropatógenos
 - Competiendo con los nutrientes de la luz intestinal
 - Previendo la traslocación bacteriana
 - Aumentando la secreción de mucina

Los principales probióticos utilizados actualmente en humanos y con datos clínicos comprobados son los *Lactobacillus GG*, *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium longum*, *Streptococcus thermophilus* y *Sacharomyces boulardii*.

¿Por que mecanismo el Probiótico es beneficioso y no perjudica?

Las bacterias patógenas producen una estimulación del AMPc que induce un aumento de la adenilato ciclasa del enterocito cuya estimulación produce una diarrea secretora. Por otra parte algunas bacterias enteroinvasivas que se fijan a los receptores pueden estimular el GMPc que induce a su vez un aumento de la guanilato ciclasa del enterocito y de esta manera actúan como enteroinvasivas. Los probióticos no ejercen ninguna de estas funciones y no tienen capacidad de estimular el AMPc ni el GMPc.

Ventajas atribuidas a los Probióticos

Dentro de las ventajas nutricionales de los probióticos cabe destacar:

- Aumentan el valor nutricional de los nutrientes a través de una mejora en la digestibilidad y un aumento de la absorción de minerales y vitaminas.
- Mejoran la absorción de la lactosa y aumentan la biodisponibilidad del calcio contenido en la leche actuando indirectamente en la prevención de la osteoporosis que ocurrirá en muchos casos en la edad adulta.
- Disminuyen los niveles del colesterol sérico actuando en la prevención de las enfermedades cardiovasculares.

Efectos probados y no probados a la ingestión de Probióticos

Hay que diferenciar los efectos probados de los probióticos en estudios ciegos y aleatorios con los posibles efectos derivados de los mecanismos de acción sin demostrar o como resultado de afirmaciones lógicas de conclusiones no probadas pero altamente deseables.

Los efectos favorables de los probióticos en la literatura son dispares sin que haya evidencia científica en la mayoría de los casos de manera que solo puede afirmarse que existe evidencia científica para el uso de probióticos en la reducción de la diarrea infecciosa aguda, diarrea asociada a antibioterapia, diarrea por *Clostridium difficile* y en la prevención y tratamiento de algunas enfermedades alérgicas como la dermatitis atópica.

Como efectos no probados sin evidencia científica pero con altas posibilidades de que se confirmen en un futuro, se considera que tiene efectos positivos en las siguientes enfermedades: Intolerancia a la lactosa, sobrecrecimiento bacteriano, infección por *Helicobacter pilory*, enfermedad inflamatoria intestinal (enf. de Crohn, colitis ulcerosa, pouchitis), síndrome de intestino corto, artritis reumatoidea, fibrosis quística, enterocolitis necrotizante, hipercolesterolemia, vaginitis crónica por *Candida*, prevención del cáncer

Actualmente estamos viviendo grandes avances en las fórmulas infantiles de manera que aparecen cada día en el mercado nuevas leches que podrían denominarse fórmulas del siglo XXI o fórmulas para el disconfort gastrointestinal del bebé ya que en las supuestas indicaciones están las de ser activas frente al cólico del lactante, para el niño que no come, para el estreñimiento, meteorismo, flatulencia, vómitos y regurgitaciones, etc.

También recientemente se han añadido prebióticos a las nuevas fórmulas de inicio y probióticos en las fórmulas de continuación y algunas fórmulas especiales y se están haciendo ensayos en Japón con fórmulas suplementadas con probióticos para prematuros.

La leche humana tiene mas de 130 oligosacáridos con efecto prebiótico que favorecen el crecimiento de las bifidobacterias, de manera que añadir probióticos, prebióticos o ambos (simbióticos) va a ser una cuestión de tiempo para saber hacia donde irán las nuevas formulas infantiles. Según la actual normativa de la CEE solo se pueden añadir probióticos previamente evaluados y demostrando su beneficio y seguridad. En concreto solo esta permitido añadir probióticos a las formulas de continuación si se demuestra su estabilidad, supervivencia en el colon, efectos beneficiosos y seguros y a concentraciones de 10^6 - 10^8 UFC/g.⁷

Fórmulas infantiles con Probióticos

- Nativa 2 Premium – *L. rhamnosus* GG; *B. longum*
- Nidina 2 Premium – *L. rhamnosus* GG; *B. longum*
- Nidina 2 Confort – *L. lactis*; *S. thermophilus*
- Blemil Plus 2 AE – *L. rhamnosus* GG; *B. infantis*
- Hero Baby Lactum 2 – *B. longum*, *B. bifidum*
- Hero Baby 2 Probiotica – *B. longum*, *B. bifidum*
- Damira Atopy – *Bifidobacterium* 12 (*Bb* 12)
- Nutramigen 2 – *L. rhamnosus* GG
- Nutriben simbiotic – *B. longum*; *S. thermophilus*

Productos farmacéuticos con Probióticos

- Ultralevura polvo – *S. boulardii*
- Casenfilus sobres – *L. acidophilus*
- Reuteri gotas – *L. reuteri*
- Rotagermine frasco – *L. acidophilus*, *B. bifidum*, *S. termophilus*, *L. bulgaris*
- VSL#3 sobres – *L. casei*, *L. plantarum*, *L. acidophilus*, *L. bulgaris*, *B. longum*, *B. brevis*, *B. infantis*, *S. termophilus*

CUESTIONES SIN ACLARAR CON LOS ALIMENTOS FUNCIONALES

El comité de Nutrición de la ESPGHAN en un comentario sobre probióticos en las formulas infantiles publicado en 2004 marcó las pautas iniciales para su uso en Pediatría, sin embargo finaliza con la recomendación de que se deben seguir realizando estudios sobre las cepas utilizadas, dosis adecuadas, duración y edad de las ingestas, beneficios y seguridad a corto, medio y largo plazo del uso de Probióticos con especial atención en prematuros y/o niños con especiales circunstancias (Ej. inmunodeficiencias)

Se debe ser prudente con el empleo de probióticos por el peligro de ampliar el espectro a cepas no tradicionales en las que puede existir un potencial para la transferencia génica. Sabemos que algunos genes resistentes a los antibióticos pueden ser transferidos a través de la codificación de los plásmidos. Se debe tener en cuenta que los probióticos son microorganismos vivos y pueden ser responsables de efectos adversos como infecciones, inmunomodulación y transferencia de genes. El riesgo cero con microorganismos no existe.

BIBLIOGRAFÍA

- Arslanoglu S, Moro GE, Boehm G. Early supplementation of prebiotic oligosaccharides protects formula-fed infants against infections during the first 6 months of life. *J Nutr.* 2007 Nov;137(11):2420-4.
- Bakker-Zierikzee AM, Alles MS, Knol J, Kok FJ, Tolboom JJ, Bindels JG. Effects of infant formula containing a mixture of galacto- and fructo-oligosaccharides or viable *Bifidobacterium animalis* on the intestinal microflora during the first 4 months of life. *Br J Nutr.* 2005 Nov;94(5):783-90.
- Boehm G, Lidestri M, Casetta P, Jelinek J, Negretti F, Stahl B, Marini A. Supplementation of a bovine milk formula with an oligosaccharide mixture increases counts of faecal bifidobacteria in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2002 May;86(3):F178-81
- Boehm G, Stahl B, Jelinek J, Knol J, Miniello V, Moro GE. Prebiotic carbohydrates in human milk and formulas. *Acta Paediatr Suppl.* 2005 Oct;94(449):18-21.
- Cumming JH, Macfarlane GT, Englyst HN. Prebiotic digestion and fermentation. *Am J Clin Nutr* 2001; 73(suppl):415S-20S
- ESPGHAN Committee on Nutrition: Probiotic bacteria in dietetic products for infants: A commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004; 38:365-74
- ESPGHAN Committee on Nutrition: Prebiotic Oligosaccharides in Dietetic Products for Infants: A commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004; 39:465-73
- Fuller R. Probiotics in humane medicine. *Gut* 1991;32:439-42
- Gibson GR, Roberfroid MB. Dietary modulation of the human colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics. *J Nutr* 1995;125:1401-1412
- Gibson GR, Fuller R. Aspects of in vitro and in vivo research approaches directed toward identifying probiotics and prebiotics for human use. *J Nutr.* 2000 Feb;130(2S Suppl):391S-395S
- Knol J, Scholtens P, Kafka C, Steenbakkers J, Gro S, Helm K, Klarczyk M, Schöpfer H, Böckler HM, Wells J. Colon microflora in infants fed formula with galacto- and fructo-oligosaccharides: more like breast-fed infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2005 Jan;40(1):36-42.
- Lidestri M, Agosti M, Marini A, Boehm G. Oligosaccharides might stimulate calcium absorption in formula-fed preterm infants. *Acta Paediatr Suppl.* 2003 Sep;91(441):91-2.
- Moro G, Minoli I, Mosca M, Fanaro S, Jelinek J, Stahl B, Boehm G. Dosage-related bifidogenic effects of galacto- and fructooligosaccharides in formula-fed term infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2002 Mar;34(3):291-5.
- Moro G, S Arslanoglu, B Stahl, J Jelinek, U Wahn and G Boehm. A mixture of prebiotic oligosaccharides reduces the incidence of atopic dermatitis during the first six months of age. *Arch. Dis. Child.* 2006;91;814-819;
- Peña Quintana L. Probióticos: situación actual y líneas de investigación. *An Pediatr, Monogr.* 2006;4(1):42-53
- Rodríguez JM, Dalmau J. Probióticos para el binomio madre-hijo (I). *Acta Pediatr Esp* 2007; 65(9):452-457
- Rodríguez JM, Dalmau J. Probióticos para el binomio madre-hijo (y II). *Acta Pediatr Esp* 2007; 65(10):513-518



- Salminen S, Bouley C, Boutron-Ruault MC, Contor L, Cummings JH, Franck A, Gibson GR, Isolauri E, Moreau MC, Roberfroid M, Rowland I. Functional food science and gastrointestinal physiology and function. Br J Nutr 1998;80:S147-171
- Sanz Y, Collado MC, Dalmau J. Prebióticos: Criterios de calidad y orientaciones para el consumo. Acta Pediatrica Española 2003, vol 61, num 9: 476-482
- Tormo Carnicer R. Probioticos. Concepto y mecanismos de acción. An Pediatr, Monogr. 2006;4(1):30-41
- Vitoria Miñana I. Prebióticos, prebioticos y simbióticos. Pediatr integral 2007;XI(5):1-9
- Vitoria Miñana I. Oligosacaridos en la Nutrición Infantil: formulas infantil, alimentación complementaria y del adolescente. Acta Pediatr Esp 2007; 65(4):175-179