



---

Licenciatura en Nutrición

**TRABAJO FINAL INTEGRADOR**

**Efecto de los prebióticos en las  
fórmulas para lactantes  
comercializadas en Argentina y su  
utilización en la práctica médica**

Elaborado Por:  
María Belén Suárez

Docentes: Lic. Romina Diaz y Lic. Gustavo Bareilles  
Última corrección por: Lic. Eleonora Zummer

Año 2010

## Agradecimientos

Agradezco a mi mamá, por haber sido mi ejemplo siempre y gracias a eso saber quién quiero ser hoy. Gracias por haberme ayudado tanto en todos estos años de estudio.

Agradezco a Esteban, mi amor, por apoyarme en todas y cada una de mis decisiones y por haberme acompañado en este camino de búsqueda y aprendizaje de mi profesión.

Agradezco a la Lic. Romina Diaz, Lic. Gustavo Bareilles y Lic. Eleonora Zummer por su colaboración en la corrección y armado de este trabajo.

Agradezco a todos los profesores y personas que conocí a lo largo de mi carrera, con quienes aprendí no sólo contenidos académicos, sino también a creer y luchar por lo que uno sueña.

## EFFECTO DE LOS PREBIÓTICOS EN LAS FÓRMULAS PARA LACTANTES COMERCIALIZADAS EN ARGENTINA Y SU UTILIZACIÓN EN LA PRÁCTICA MÉDICA

Suarez, MB. Universidad Isalud. Buenos Aires, Argentina.  
Correo electrónico: mbelensuarez@gmail.com

### **Resumen**

**Introducción.** Los lactantes alimentados con fórmulas presentan una carga de bifidobacterias y lactobacilos mucho menor que en aquellos alimentados a pecho. Estas bacterias han demostrado ser beneficiosas en el desarrollo del sistema inmune, efecto antibacteriano, producción de vitaminas, entre otros. Un importante promotor del desarrollo de estas bacterias son los prebióticos presentes en la leche materna. Actualmente, existen fórmulas fortificadas con prebióticos similares a los de la leche materna, como los galactooligosacáridos y fructooligosacáridos.

**Objetivos.** Investigar (a) acerca de la adición de prebióticos en las fórmulas para lactantes en la Argentina y (b) analizar esa práctica conforme a las investigaciones realizadas acerca del efecto de los prebióticos a nivel gastrointestinal y a las recomendaciones nacionales vigentes para la alimentación infantil.

**Metodología.** Estudio cualitativo, observacional, retrospectivo, transversal, exploratorio. Se realizaron entrevistas a representantes de las empresas que elaboran las fórmulas fortificadas con prebióticos para obtener la fuente de la producción. Se entrevistaron a médicos pediatras y neonatólogos para indagar acerca de la prescripción de dichas fórmulas. Se realizó una entrevista a un representante de la Sociedad Argentina de Pediatría (SAP) para investigar si existen recomendaciones en el uso de estos productos.

**Resultados.** Existen tres fórmulas de inicio fortificadas con prebióticos disponibles en el mercado argentino. Los médicos están al tanto de los beneficios pero tienen en cuenta para la recomendación el poder socioeconómico de la familia por su costo más elevado. La SAP no ha incluido en sus recomendaciones el uso de prebióticos.

**Conclusiones.** Los prebióticos adicionados a las fórmulas de inicio resultan beneficiosos para asemejar el efecto de los oligosacáridos de la leche humana. Sin embargo, será necesario contar con el aval de la SAP para fomentar su consumo.

**Palabras clave:** *fórmula de inicio, prebióticos, bifidobacteria, lactantes.*

### **Abstract**

**Background.** Formula fed infants present a much lower amount of *Bifidobacteria* and *Lactobacilli* than breast-fed infants. These bacteria have demonstrated to be beneficial at immune system development, antibacterial effect, vitamin production, among others. An important promoter of the bacteria growth are the prebiotics in human milk. Nowadays, there are fortified formulas with prebiotics similar to human milk's, like galacto-oligosaccharides and fructo-oligosaccharides.

**Objectives.** To investigate (a) about the addition of prebiotics to infant formulas available in Argentina and (b) to analyze that practice according to the investigations made about the effect of prebiotics at gastrointestinal level and to the national recommendations in force for infant nutrition.

**Methods.** Qualitative, observational, retrospective, transverse, exploratory study. There were made interviews to representatives of the laboratories producers of the fortified formulas with prebiotics to obtain the source of the production. Pediatricians and neonatologists were interviewed as to investigate their prescription with these formulas. There was made an interview to a representative of the Argentina Society of Pediatrics (ASP) to inquiry about their recommendations to these types of products.

**Results.** There are three infant formulas fortified with prebiotics available in the Argentinean market. Doctors are aware of the benefits of prebiotics but for its indication they have into account the socioeconomic level of the family because of its higher price. The ASP has not included into their recommendations the use of prebiotics in formulas.

**Conclusions.** Prebiotics additional to infant formulas are beneficial to resemble the effect of the oligosaccharides in human milk. However, it will be necessary to have a reference from the ASP to promote its consumption.

**Key words.** *Infant formula, Prebiotics, Bifidobacteria, term infants.*

## ÍNDICE

I.	Introducción .....	5
II.	Marco Teórico .....	7
1.	La Alimentación infantil .....	7
1.1	Recuerdo histórico .....	7
1.2	Maduración morfológica y funcional del tubo digestivo del niño .....	7
1.3	Alimentación en la primera infancia .....	9
2.	Beneficios de la leche materna .....	10
2.1	Oligosacáridos de la leche humana (OLH) .....	11
3.	Fórmulas infantiles .....	12
3.1	Consideraciones generales .....	12
3.2	Componentes de las fórmulas .....	13
4.	Bifidobacterias .....	14
4.1	Descubrimiento e historia .....	14
4.2	Morfología, fisiología y metabolismo .....	14
5.	Flora intestinal humana .....	15
5.1	Adquisición de la microbiota del intestino por los neonatos .....	15
5.2	Desarrollo de la flora intestinal y factores influyentes .....	16
5.3	Bifidobacterias y sus efectos beneficiosos en la salud humana .....	17
6.	Alimentos funcionales .....	17
7.	Prebióticos .....	18
7.1	Definición y criterios que debe cumplir un prebiótico .....	18
7.2	Galactooligosacáridos (GOS) .....	19
7.3	Fructooligosacáridos (FOS) .....	21
8.	Prebióticos en la alimentación infantil .....	23
9.	Estado del arte .....	24
10.	Objetivos .....	27
11.	Aspectos Metodológicos .....	28
12.	Población y muestra .....	28
III.	Resultados.....	29
1.	Fórmulas de inicio con prebióticos disponibles en Argentina.....	29
1.1	Nutrilón Premium 1 .....	29
1.2	Crecer 1 .....	31
1.3	Enfamil 1 con Lipidil .....	32
2.	Recomendaciones vigentes de la Sociedad Argentina de Pediatría .....	33
3.	Práctica médica .....	34
IV.	Conclusiones .....	36
V.	Bibliografía .....	38

## I. INTRODUCCIÓN

La Organización Mundial de la Salud señala que la lactancia materna exclusiva es la alimentación ideal desde el nacimiento hasta los seis meses de edad en el recién nacido a término sano<sup>1</sup>. Cuando una madre no puede amamantar a su hijo, las fórmulas infantiles comerciales constituyen la mejor alternativa como fuente de alimentación. El diseño de las fórmulas infantiles sigue el modelo de la leche humana ya sea en su composición o imitando los efectos funcionales que proporciona.

En el momento del nacimiento, el intestino del recién nacido es prácticamente estéril. La colonización comienza después del nacimiento y depende de la carga bacteriana del ambiente, de la microflora materna, del tipo de parto, de la nutrición durante las primeras semanas de vida y de la medicación. Los lactantes alimentados a pecho presentan una flora intestinal con predominio de bifidobacterias desde los 6 a 7 días de vida. En cambio, en los lactantes alimentados con fórmulas lácteas, dichos microorganismos son menos abundantes y prevalecen otras bacterias, características de la flora intestinal adulta<sup>2</sup>.

Hay claros indicios de que los lactantes alimentados a pecho se benefician de este predominio en el contenido de bifidobacterias, dado que se les han atribuido diversos efectos beneficiosos como la mejor resistencia del huésped a la acción de los patógenos e infecciones, gracias a la activación del sistema inmunitario; la excreción de productos finales de metabolismo que inhiben directamente las bacterias patógenas; el efecto antibacteriano gracias a la disminución del pH del colon, debido a la producción de ácido láctico y ácidos grasos de cadena corta, entre otros<sup>3</sup>.

Además de la influencia de otros factores, como el tipo de parto, el predominio de las bifidobacterias en el intestino de los lactantes alimentados con lactancia materna se debe a los componentes propios de la leche que sirven como promotores del crecimiento de dichas bacterias. Un importante grupo de estos promotores son los oligosacáridos de la leche materna (prebióticos).

Los prebióticos son ingredientes de la dieta que no son digeridos en el intestino delgado y que pueden afectar de una forma beneficiosa al huésped estimulando el crecimiento y/o la actividad selectiva de una o un número determinado de bacterias. Esa acción está mediada fundamentalmente

---

<sup>1</sup> Organización Mundial de la Salud. Código Internacional de comercialización de sucedáneos de la leche materna. Ginebra; 1981

<sup>2</sup> Harmsen HJ, Wildeboer-Veloo AC, Raangs GC, Wagendorp AA, Klinj N, Bindels JG. Analysis of intestinal flora development in breast-fed infants by using molecular identification and detection methods. *J Pediatric Gastroenterology Nutr.* 2000; 30:61-7

<sup>3</sup> Ormaetxea Goiri V, Alimentos funcionales en nutrición pediátrica [Revisión temática]. *Boletín S Vasco* 2009; 41:53-56

por su fermentación por las bacterias del colon. La leche materna es rica en oligosacáridos (8-12 g/L), con más de 130 especies conocidas, constituyendo el tercer componente principal de la leche<sup>4</sup>.

A causa de esta variedad y complejidad de los oligosacáridos de la leche materna no es posible añadir oligosacáridos similares a las fórmulas infantiles y, como alternativa, se añaden otros, fundamentalmente fructooligosacáridos (FOS) y galactooligosacáridos (GOS). La adición de entre 4 y 8 g/L de una combinación de GOS (90%) y FOS (10%) a las fórmulas infantiles se ha demostrado segura y produce un aumento significativo en la población de bifidobacterias y lactobacilos en las heces<sup>4</sup>.

Desde el punto de vista clínico se ha demostrado que la adición de estos prebióticos produce un aumento en el número de deposiciones y una reducción en el pH y la consistencia de las heces. Tienen, por tanto, un papel beneficioso en el grupo de lactantes con heces duras y estreñimiento. Recientes trabajos señalan que pueden tener un efecto sobre la prevención de infecciones respiratorias y gastrointestinales en los primeros meses de vida así como en la prevención de la alergia<sup>5,6</sup>.

### Justificación

Los lactantes alimentados con fórmulas infantiles presentan una carga de bifidobacterias y lactobacilos mucho menor que en aquellos alimentados a pecho. Estas bacterias han demostrado ser muy beneficiosas en el desarrollo del sistema inmune, efecto antibacteriano por disminución de pH en la luz intestinal, producción de vitaminas y enzimas digestivas, entre otros. Un importante promotor del desarrollo de este tipo de bacterias son los prebióticos presentes en la leche materna. Actualmente, existen fórmulas infantiles para lactantes fortificadas con un grupo de prebióticos similares a los de la leche materna, como los galactooligosacáridos y fructooligosacáridos, que ejercerían los mismos efectos que en el lactante alimentado a pecho.

---

<sup>4</sup> ESPGHAN Committee on Nutrition. Prebiotic Oligosaccharides in Dietetic Products for Infants - Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition 2004; 39:465-473

<sup>5</sup> Dominguez Vergara AM, et al. Revisión del papel de los oligosacáridos prebióticos en la prevención de infecciones gastrointestinales. Archivos Latinoamericanos de Nutrición 2009; 59(4): 358-368

<sup>6</sup> Arslanoglu S, et al. Early Dietary Intervention with a mixture of prebiotic oligosaccharides reduced the incidence of allergic manifestations and infections during the first two years of life. The Journal of Nutrition 2008; 138:1091-1095

## II. MARCO TEÓRICO

### 1. LA ALIMENTACIÓN INFANTIL

#### 1.1. Recuerdo histórico

Hasta comienzos del siglo XX la lactancia materna se prolongaba hasta los 2 años de edad e incluso más tarde, y en ocasiones se enriquecía mediante la administración de cereales y algunas semillas. Sin embargo, es a partir del momento del destete cuando la alimentación ha estado y sigue estando en dependencia del contexto sociocultural de cada país. Fue la revolución industrial, con la incorporación de la mujer al trabajo, la que causó una disminución en la lactancia materna. La sustitución de ésta por productos heterólogos condujo a un aumento paralelo de la mortalidad infantil.

A fines del siglo XIX se comenzaron a utilizar preparados como el “babeurre” (alimento de origen holandés), que consistía en una leche fermentada y parcialmente descremada. Fue el inicio de lo que podría llamarse “la era científica de la alimentación infantil”. Más tarde, durante la primera guerra mundial, comenzaron a consumirse leches con alto contenido de albúmina obtenidas a partir de caseinatos y “babeurre”<sup>7</sup>.

Sin embargo, hasta 1941 no aparecieron las leches acidificadas, propuestas por Marriot, seguidas más tarde de las leches humanizadas o maternizadas. Posteriormente a partir de 1977 este término se sustituyó por el de “fórmulas adaptadas”, una vez que el Comité de Nutrición de la Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (ESPGHAN) estableció las normas para su composición<sup>8</sup>.

#### 1.2. Maduración morfológica y funcional del tubo digestivo del niño

En el nacimiento, la diferencia anatómica más llamativa con el individuo adulto en el sistema digestivo es la ausencia de dientes, que no aparecen hasta el quinto ó sexto mes, lo que indica que antes que esto suceda el niño sólo está preparado para recibir alimentos líquidos que no necesitan masticación.

Entre las diferencias funcionales que existen en el lactante y el adulto, hay que destacar la falta de madurez de la actividad motora del estómago que facilita un acelerado vaciamiento gástrico. La actividad peristáltica comienza en las etapas finales del desarrollo fetal y se completa en el octavo

---

<sup>7</sup> Sánchez Valverde F, Olivera JE. Alimentación complementaria: revisión histórica 1990; 3: 5-9

<sup>8</sup> ESPGHAN Comitee on Nutrition. Guidelines on infant nutrition. I Recommendations for the composition of an adapted formula 1977; 262: 1-20

mes de embarazo; en consecuencia, el recién nacido prematuro tiene una actividad peristáltica incompleta y menos eficiente que el bebé nacido a término<sup>9</sup>.

En los neonatos, aunque el grado de desarrollo de la mucosa y de las glándulas gástricas no se ha completado, su maduración es mayor que la de los músculos, que todavía es deficiente. El factor intrínseco es el que madura más rápido, alcanzándose valores normales a partir del tercer mes. En cambio, tanto la secreción de ácido clorhídrico como de pepsina, solo son similares a los del adulto a partir de los dos años de edad. Este menor grado de acidez, condiciona una digestión gástrica insuficiente de las proteínas, que durante las primeras semanas es más acentuada y facilita la absorción de proteínas intactas<sup>10</sup>.

Sin embargo, el ácido clorhídrico secretado por dichas glándulas es suficiente para que se aumente la formación de complejos solubles de hierro, facilitando la absorción intestinal de este elemento. La pepsina coagula las proteínas de la leche e inicia la hidrólisis de la caseína, generando polipéptidos, que a su vez son potentes estímulos para la secreción gástrica y pancreática, pero no intervienen sobre la lactoalbúmina ni sobre la lactoglobulina. El bajo nivel de producción de ácido y pepsinógeno por el estómago en las primeras etapas de la vida, puede ser importante para que no se inactiven las inmunoglobulinas ingeridas con la leche materna y para que los antígenos sean reconocidos en el tubo digestivo favoreciendo el desarrollo inmunitario. La lipólisis gástrica representa el 10-30% y puede compensar los bajos niveles de lipasa pancreática en el recién nacido. Las concentraciones de gastrina son muy altas en el periodo neonatal, lo que probablemente contribuya a la maduración de la función gastrointestinal y participe en la aceleración del crecimiento de la mucosa.

En los primeros estadios de la lactancia el 50% de la amilasa intraduodenal es de origen salival, su maduración espontánea se completa entre el segundo y tercer año. Su producción es muy escasa por la carencia de almidón en la dieta; sin embargo la leche humana y especialmente el calostro compensan esta deficiencia ya que son ricos en esta enzima, y en el intestino hay glucoamilasa responsable de la hidrólisis de los polímeros de glucosa.

En el jugo intestinal, tiene gran interés la existencia de disacaridasas, que situadas en el borde en cepillo de las vellosidades intestinales completan la hidrólisis de los azúcares: la lactasa actúa sobre la lactosa, la sacarasa sobre la sacarosa y la maltasa sobre la maltosa. En las células intestinales existen además oligopeptidasas para hidrolizar péptidos de bajo peso molecular, especialmente

---

<sup>9</sup> Hernández Rodríguez M. Alimentación en la primera infancia. En: Hernández Rodríguez M, Sastre Gallego A. Tratado de Nutrición. Madrid, España: Ediciones Díaz de Santos; 1999; 52: 809-829

<sup>10</sup> Chevalier B. Fisiología nutricional. En: Chevalier B. Nutrición infantil. Barcelona, España: Masson; 1997. p: 19-48

dipéptidos, en sus aminoácidos constituyentes, y también lipasas que hidrolizan los monoglicéridos absorbidos.

En el intestino grueso se absorbe gran cantidad de agua y sales biliares y se forman jabones. Se producen fenómenos fermentativos sobre los restos de hidratos de carbono no absorbidos, y de putrefacción sobre los restos de las proteínas no absorbidas en tramos superiores, que originan distintos gases: indol, escatol, amoniaco, etcétera. La motilidad del colon consiste fundamentalmente en movimientos de segmentación, el flujo es lento y potentes contracciones peristálticas desplazan las heces hacia el recto. El principal estímulo fisiológico de la motilidad del colon parece ser la ingestión de alimentos y probablemente está mediada por sustancias colinérgicas y encefalinas.<sup>11</sup>

### **1.3. Alimentación en la primera infancia**

La infancia constituye probablemente el período de vida con una mayor demanda nutricional, pues el peso corporal del niño se duplica entre el cuarto y el sexto mes de vida y se triplica al finalizar el año<sup>12</sup>.

La investigación debe orientarse hacia una mejora de la salud y la calidad de vida de los niños, no sólo para la obtención de beneficios inmediatos sino para conseguirles una nutrición óptima<sup>13</sup>.

Las decisiones con respecto a la alimentación del niño durante el primer año de vida suponen una oportunidad única e irrecuperable para alcanzar un crecimiento y desarrollo óptimo y una larga vida saludable<sup>14</sup>.

La leche humana es el alimento ideal durante los seis primeros meses, ya que cubre todas las necesidades nutritivas del lactante y evita riesgos innecesarios. Sin embargo, en situaciones de alteraciones anatómicas o graves enfermedades que entrañen un riesgo para la madre o el niño está indicada la lactancia artificial. En estos casos, el empleo de leches industriales destinadas al lactante elaboradas a partir de leche de vaca constituyen un sustituto adecuado, pero debido a que son sensiblemente diferentes a la leche materna, es necesario modificarlas para hacerlas similares al modelo humano<sup>15</sup>.

---

<sup>11</sup> Molina JA, Maldonado J. Características de la digestión y metabolismo en el lactante. En: Cruz Hernández M. Tratado de pediatría. Barcelona, España: Ed. Espaxs; 1993. p: 655-663

<sup>12</sup> Milner JA. Functional foods: the US perspective. American Journal of Clinical Nutrition 2000; 71: 1654S-1659S

<sup>13</sup> Splett PL, Story M. Child nutrition: objectives for the decade. American Journal of Clinical Nutrition 2001; 91: 665-668

<sup>14</sup> Johnson DB. Nutrition in infancy: evolving views on recommendations. Nutrition today 2007; 32(2): 63-68

<sup>15</sup> Tojo R, Leis R, Pavón P y col. Leche humana y fórmulas infantiles: comparación nutricional. En: Bermejo E, López M, Morán. Nuevas perspectivas en nutrición infantil. Madrid: Ergón; 1995. p: 23-28

La leche humana tiene un menor contenido proteico y mineral que la leche de vaca debido a la menor velocidad de crecimiento del recién nacido humano. La relación albúmina/caseína, mayor en la leche humana, tiene como consecuencia una mejor digestibilidad de la leche, ya que la caseína produce una masa de cuajo mal digerido en el estómago del lactante. Así mismo, la leche materna tiene un contenido llamativamente superior en nitrógeno no proteico que la de vaca debido a una mayor presencia de nucleósidos y nucleótidos, sustancias de especial importancia en la maduración del intestino y desarrollo inmunitario<sup>16</sup>.

La leche de vaca tiene un contenido muy escaso de ácidos grasos esenciales, una cantidad menor de ácidos grasos monoinsaturados (oleico y palmitoleico) y la estructura de los triglicéridos también es diferente. Esto hace que el coeficiente de absorción de las grasas de la leche de vaca sea menor del 60% en la primera semana y menor del 90% en etapas posteriores, mientras que en la leche humana es siempre mayor del 90%. La leche humana tiene un contenido mayor en lactosa para mantener el equilibrio osmótico y hacerla isotónica con el plasma sin aumentar el contenido en sales minerales; además tiene otros hidratos de carbono que apenas existen en la de vaca.<sup>17</sup>

## **2. BENEFICIOS DE LA LECHE MATERNA**

La industria láctea ha realizado innumerables esfuerzos por alcanzar una adaptación de la composición de las fórmulas infantiles a la de la leche humana, debido a que los niños alimentados con lactancia materna durante el primer año de vida parecen tener una menor incidencia de infecciones gastrointestinales y respiratorias, o éstas son menos severas que las padecidas por los niños alimentados con lactancia artificial, independientemente del grado de desarrollo del país. Más recientemente, este efecto protector de la lactancia materna ha sido sugerido también frente a las infecciones del aparato urinario. Además de los componentes inmunológicos, principales responsables de este efecto, hay muchos factores no inmunológicos en la leche humana que se consideran agentes antiinfecciosos para el recién nacido. Entre estos hay que destacar una serie de sustancias que por su estructura química actúan como homólogos de los compuestos presentes en la pared celular de los microorganismos patógenos, y que interaccionan con los receptores de las superficies celulares, de esta manera pueden inhibir la unión del patógeno a sus receptores celulares. Entre estas sustancias homólogas se encuentran los glicolípidos, glicoproteínas, mucinas, glicosaminoglicanos y los oligosacáridos.

---

<sup>16</sup> Blanco A, Tellería JJ. Factores inmunológicos en la leche humana. En: Bermejo E, López M, Morán. Nuevas perspectivas en nutrición infantil. Madrid: Ergón; 1995. p: 39-49

<sup>17</sup> Fomon SJ. Nutrición del Lactante. Madrid: Mosby/ Doyma Libros; 1995

Moro en 1900 observó que la leche materna debía contener un factor de crecimiento para bacterias del tipo bifidus. En 1926 se describió que este factor debía de ser una fracción no proteica de la leche humana. Posteriormente en 1954 György y col. usando un microorganismo mutante llamado *B. bifidum* subespecie *Pennylvanicum*, encontraron que la “gynolactose”, una mezcla de alrededor de 10 oligosacáridos, era el factor de promoción del crecimiento de las bifidobacterias. A estos hallazgos hay que sumar los descritos por Kuhn que en 1958 demostró que la incorporación de oligosacáridos de leche humana mejoraron el crecimiento de *B. bifidum* subsp. *Penn.*, efecto debido a la presencia de N-acetilglucosamina.

Todos estos hallazgos han motivado que se lleven a cabo muchos intentos por mejorar las fórmulas infantiles con el fin de inducir una colonización lo más parecida a la encontrada en los niños alimentados con lactancia materna. Estos intentos han incluido el enriquecimiento con lactosa para alcanzar los niveles de la leche humana, la adición de almidón, lactoferrina o nucleótidos, oligosacáridos no digeribles y la reducción del contenido graso y la búsqueda de un ratio proteico óptimo caseína:suero<sup>18</sup>.

### **2.1. Oligosacáridos de la leche humana (OLH)**

Los oligosacáridos son el componente más variable de la leche humana. Su concentración es de 7-12 g/l, constituyendo el tercer componente de mayor concentración en la leche, después de la lactosa y los lípidos. Su síntesis depende de la herencia genética de la madre, del período de lactancia y del momento del día, pero no se afecta por la dieta materna.<sup>19</sup>

Los niveles de OLH son más elevados en el calostro (20-22g/l) que en la leche madura. Aumentan los primeros cinco días para luego descender a lo largo de los tres meses siguientes<sup>20</sup>.

La estructura de los oligosacáridos se compone principalmente por D-galactosa, N-acetilglucosamina, L-fucosa y ácido siálico.

Los oligosacáridos de la leche no sólo mejoran el crecimiento de la flora bifidogénica, sino también juegan un papel importante en la defensa frente a varios patógenos. Las superficies celulares contienen un gran número de glucolípidos y glucoproteínas que funcionan en la comunicación

---

<sup>18</sup> Pérez Conesa D. Adición de probióticos y prebióticos a fórmulas infantiles y su efecto sobre la biodisponibilidad mineral [tesis] España: Universidad de Murcia; 2003

<sup>19</sup> McVeagh P, Brand Miller J. Human milk oligosaccharides: Only the breast. *J. Pediatric Child Health* 1997; 33: 281-285

<sup>20</sup> Newburg DS, Neubauer SH. Carbohydrates in milk. En: Jensen RG. *Handbook of milk composition*. Estados Unidos: Academic Press; 1995. p:273-349

intracelular y como receptores específicos extracelulares para muchos patógenos en el duodeno (E. coli, C. jejuni, Shigella spp., Vibrio cholerae y Salmonella spp.)<sup>21</sup>.

Debido a que los oligosacáridos de la leche parecen ser sintetizados por glucotransferasas similares a aquellas que sintetizan las glucoproteínas y glucolípidos de los componentes de las superficies celulares, es razonable asumir que algunos de estos oligosacáridos podrían tener estructura homóloga a los hidratos de carbono superficiales. Estos podrían actuar como análogos u homólogos de los receptores celulares superficiales de los patógenos, y por lo tanto inhibiendo la habilidad del patógeno para unirse al glucoconjugado homólogo de la superficie celular. Como el estómago de los niños no es tan ácido como el de los adultos y su sistema inmune no está del todo desarrollado, este mecanismo actúa como una protección adicional frente a los patógenos entéricos.<sup>22</sup>

### **3. FÓRMULAS INFANTILES**

Las fórmulas adaptadas para lactantes, aparecidas en los años 70, se centraron principalmente en la modificación de la proporción de proteínas suero-caseína, la reducción del contenido en minerales, así como la adición de hierro.<sup>23</sup>

#### **3.1 Consideraciones generales**

Las fórmulas para lactantes son productos a base de leche de vaca o de otros animales, o de mezcla de ellos, o productos vegetales que se ha demostrado que son idóneos para la alimentación de los lactantes.<sup>24</sup>

Estas fórmulas o preparados deben ser nutricionalmente adecuados para favorecer el crecimiento normal y desarrollo del niño, solo deberán contener nutrientes en cantidades tales que sirvan para un propósito nutricional u otro beneficio, contemplando que un exceso o la inclusión de nutrientes innecesarios, pueden sobrecargar las funciones fisiológicas del lactante.<sup>25</sup>

El Codex Alimentarius establece mediante normas los requisitos de composición y calidad que deben cumplir estos productos, especificando para diferentes nutrientes, las cantidades mínimas y máximas que podrán contener. Además, se podrán agregar otros nutrientes que se encuentren normalmente en la leche materna, para esto deberá estar demostrada científicamente la idoneidad e

---

<sup>21</sup> Op. cit, 5, pág 6

<sup>22</sup> Op. cit, 19, pág 11

<sup>23</sup> Fomon S. Infant feeding in the 20th Century: Formula and Beikost. Journal of Nutrition 2001; 131:409S-420S

<sup>24</sup> Codex Alimentarius. Norma del Codex para Fórmula para Lactantes. Codex Stan 72 1981 (Enmendada en 1983, 1985, 1987. Rev. 2007)

<sup>25</sup> Isely MB. Fórmulas Infantiles. En: Lorenzo J, Nutrición del Niño Sano. Argentina: Ed. Malon; 2002. p: 109-116

inocuidad de los mismos y se agregarán para lograr el efecto deseado, sobre la base de las cantidades presentes en la leche humana.

La norma del Codex para Fórmulas para Lactantes se revisó por última vez en el año 2007. Como parte de este proceso de revisión, los organismos internacionales y gobiernos fueron convocados para relevar la información científica disponible y sobre la base de estos conocimientos, realizaron propuestas de recomendaciones de nutrientes que contribuyeron a esta revisión. Es así que se propusieron valores mínimos y máximos de nutrientes con el objeto de proveer productos nutricionalmente adecuados y seguros, para la alimentación de los lactantes.

En este proyecto de norma revisada para preparados para lactantes se establece para estos productos la siguiente definición:

*“El preparado para lactantes\* es un sucedáneo de la leche materna especialmente fabricado para satisfacer, por sí solo, las necesidades nutricionales de los lactantes durante los primeros meses de vida, hasta la introducción de una alimentación complementaria apropiada.”<sup>26</sup>*

\*Se entiende por lactantes a los niños no mayores de 12 meses de edad.

En Argentina, la evaluación y aprobación de los productos para lactantes se realiza en el marco del Código Alimentario Argentino (CAA), dentro del capítulo XVII y las normas Codex. Para los preparados ó fórmulas para lactantes se toma como referencia la norma STAN 72 del Codex Alimentarius y para los preparados complementarios (para niños entre 6 y 36 meses) o alimentos complementarios, la STAN 156 y el Código de Sucedáneos de la leche materna FAO/OMS. Estos preparados son formulaciones diferentes a las fórmulas para lactantes.

En nuestro país, las fórmulas y leches modificadas disponibles en el mercado en la actualidad, suelen identificarse con el nombre comercial del producto y los números 1, 2 y 3, estableciendo a su vez a qué edad correspondería la administración de cada una. También se las nombra como “fórmula de inicio” para los primeros 6 meses de vida, o “fórmula de continuación” a partir de los 6 meses hasta el año.

### **3.2 Componentes de las fórmulas**

A continuación se describen algunos de los componentes esenciales y facultativos definidos para estos productos.

---

<sup>26</sup> Op. cit, 24, pág 12

Tabla 1. Componentes de fórmulas y leches modificadas para lactantes en Argentina

Energía	Proteínas	Lípidos	Hidratos de Carbono
60-70 Kcal/ 100ml (mitad de las kcal deberán ser aportadas por lípidos)	1,8-3 g/ 100kcal	4,4-6 g/ 100kcal (40-55% del total de energía)	Mín. 9 g/ 100kcal (principal lactosa) Máx. 14 g/ 100kcal

Fuente: Codex Alimentarius, Norma STAN 72

## 4. BIFIDOBACTERIAS

### 4.1. Descubrimiento e historia

En 1899, el Doctor Henry Tissier, del Instituto Pasteur (Francia), observó y aisló de las heces de lactantes alimentados a pecho, una bacteria inusual, y hasta entonces desconocida, que denominó *Bacillus bifidus communis*. Tissier postulaba que las bifidobacterias desplazarían a las bacterias proteolíticas que provocan la diarrea y recomendó la administración de bifidobacteria a lactantes que padecían de este síntoma.<sup>27</sup>

Al mismo tiempo, pero en Italia, Moro (1900) descubrió en condiciones similares una bacteria que reconoció como diferente de la de Tissier y que identificó como perteneciente al género *Lactobacillus*. A pesar de las diferencias entre estas dos bacterias, Holland (1920) propuso un nombre común: *Lactobacillus bifidus*.<sup>28</sup>

### 4.2. Morfología, fisiología y metabolismo

Las bifidobacterias se caracterizan por ser gram positivas, anaeróbicas, no esporuladas, inmóviles y con frecuencia están ramificadas. Son uno de los mayores géneros de bacterias saprófitas de la flora intestinal, que residen en el colon.

Todas las bifidobacterias de origen humano son capaces de utilizar, además de la glucosa, la galactosa, lactosa y comúnmente la fructosa como fuentes de carbono. Las bifidobacterias también son capaces de fermentar en algunos casos hidratos de carbono complejos como lo demuestra un

<sup>27</sup> Tissier H. Rechercher sur la flore intestinale des nourissons (etat normal et pathologique). Thèse de médecine de l'université de Paris, 1900

<sup>28</sup> Moro G, et al. Dosage-related bifidogenic effects of galacto- and fructooligosaccharides in formula-fed term infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2002; 34: 291-295

estudio realizado por Crociani y col. con 290 cepas de 29 especies de bifidobacterias de origen humano y animal.<sup>29</sup>

En la bibliografía científica han sido descritas numerosas sustancias que pueden actuar como factores de crecimiento de las bifidobacterias. En 1953 György, describió en la leche humana una serie de derivados del N-acetilglucosamina que hoy día se sabe que son necesarios para el crecimiento de las bifidobacterias y se denominan factores bifidogénicos.<sup>30</sup>

Además, se ha investigado que determinados oligosacáridos estimulan el crecimiento de las bifidobacterias. Los fructooligosacáridos (FOS) son metabolizados por las bifidobacterias, además de por otro tipo de bacterias, y no son degradados por las enzimas digestivas humanas ni por bacterias patógenas dentro del tracto digestivo.<sup>31</sup>

Las bifidobacterias son microorganismos de gran importancia en el tracto intestinal de los humanos. Están distribuidos en varios nichos ecológicos en el tracto gastrointestinal y genitourinario, y su proporción está determinada principalmente por la edad y la dieta.

Se ha afirmado que un elevado número de bifidobacterias en el colon es positivo para la salud humana, puesto que puede prevenir la colonización de patógenos, y podría tener efectos positivos sobre el peristaltismo intestinal, el sistema inmune, la prevención del cáncer y el metabolismo del colesterol e hidratos de carbono en el colon.<sup>32</sup>

## **5. FLORA INTESTINAL HUMANA**

El cuerpo humano está formado por aproximadamente 10<sup>14</sup> células, de las cuales el 90% son bacterias y sólo un 10% son de origen mamífero. Cada persona alberga unos 100 billones de bacterias de unas 400 especies distintas.<sup>33</sup>

### **5.1. Adquisición de la microbiota del intestino por los neonatos**

En el momento del nacimiento el feto está rodeado de un ambiente completamente estéril. Tras el nacimiento, el tracto digestivo rápidamente es colonizado por las bacterias. La hipótesis de que la colonización se produce a partir de la flora vaginal o fecal de la madre, está basada en la observación de que la invasión del tracto digestivo del neonato ocurre más rápidamente tras el

---

<sup>29</sup> Crociani F. Degradation of complex carbohydrates by *Bifidobacterium* spp. *Int. J. Food Microbiol.* 1994; 24:199-210

<sup>30</sup> György P. Bifidus factor I. A variant of *Lactobacillus bifidus* requiring a special growth factor. *Arch. Biochem. Biophys.* 1953; 48:193-201

<sup>31</sup> Mitsuoka T y col. Effect of fructooligosaccharides on intestinal microflora. *Die Nahrung* 2007; 32:427-436

<sup>32</sup> Op. cit, 28, pág 14

<sup>33</sup> Salminen S y col. Functional food science and gastrointestinal physiology and function. *British Journal of Nutrition* 1998; 80:147S-171S

nacimiento por vía genital que por cesárea. Después del nacimiento, los microorganismos del ambiente, y los orales y cutáneos de la madre serán transferidos mecánicamente al recién nacido mediante varios procesos incluyendo el amamantamiento, y el contacto corporal. Los recién nacidos también están expuestos a nuevos microorganismos provenientes de la leche materna (hasta 109 m.o./L). Los géneros más frecuentes son estafilococos, estreptococos, orynebacterias, lactobacilos, micrococos, propionibacterias y bifidobacterias, ya que todos ellos tienen su origen en el pezón y alrededor de la piel, así como en los conductos galactóforos de la mama.<sup>34</sup>

## 5.2. Desarrollo de la flora intestinal y factores influyentes

Todos los niños al nacer son colonizados inicialmente por bacterias aerobias y anaerobias facultativas, sobre todo por grandes cantidades de *E. coli*, estreptococos, estafilococos y otras enterobacterias, a menudo alcanzando 10<sup>8</sup>-10<sup>10</sup>/g heces.<sup>35</sup>

Estas bacterias son responsables de la creación de un ambiente reducido, favorable para el establecimiento de géneros anaerobios estrictos como *Bacteroides*, *Bifidobacterium* y *Clostridium* en los primeros días. En los niños alimentados a pecho se reduce el número de *E. coli* y estreptococos, así como los de bacteroides y clostridios, en relación a la microbiota fecal dominada por bifidobacterias. Una vez que comienza la alimentación complementaria, el perfil de bacterias de los niños alimentados a pecho se asemeja a la de los alimentados con fórmula, en los que las bifidobacterias no son el grupo dominante.<sup>36</sup>

En los niños alimentados con lactancia materna existe un predominio de bifidobacterias respecto a las enterobacterias, clostridios y bacteroides en la flora intestinal, relacionado con el alto contenido de oligosacáridos de la leche materna. Éstos estimulan el crecimiento de las bifidobacterias que fermentan la lactosa hasta producir ácido láctico y ácido acético dando lugar a un medio ácido (pH 5-5,5) muy adecuado para su crecimiento y desarrollo.<sup>37</sup>

En cambio, los niños alimentados con fórmulas infantiles desarrollan una flora intestinal más compleja, rica en enterobacterias y bacterias anaerobias gram negativas (bacteroides), clostridios y estreptococos debido al desarrollo de un medio más alcalino.<sup>38</sup>

---

<sup>34</sup> Tannock GW. The acquisition of the normal microflora of the gastrointestinal tract. En: Gibson S. Human health: the contribution of microorganisms. Londres: Springer-Verlag; 1994. p. 1-16

<sup>35</sup> Yoshioka H y col. Development of the normal intestinal flora and its clinical significance in infant and children. *Pediatrics* 2000; 72:317-321

<sup>36</sup> Yoshioka H y col. Development and differences of intestinal flora in the neonatal period in breast-fed and bottle-fed infants. *Pediatrics* 1997; 10:11-17

<sup>37</sup> Op. cit, 34

<sup>38</sup> Newburg DS. Oligosaccharides in human milk and bacterial colonization. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2000; 30:8S-17S

### 5.3. Bifidobacterias y sus efectos beneficiosos en la salud humana

Las bifidobacterias producen ácidos orgánicos (acetato y lactato) como productos metabólicos finales de la fermentación de los hidratos de carbono no digeribles que llegan al colon. Como consecuencia se produce un descenso del pH del medio que puede ejercer además un efecto antibacteriano.

Posteriores trabajos han indicado que las bifidobacterias son capaces de excretar un producto metabólico final que es directamente inhibidor de un rango de bacterias patógenas gram-positivas y gram-negativas.<sup>39</sup>

Las bifidobacterias también producen vitaminas, en gran parte del grupo B, y en especial vitamina B9, así como enzimas digestivas como la fosfatasa caseína y lisozima.<sup>40</sup>

También se ha investigado que ciertos componentes celulares de las bifidobacterias actúan como “inmunomoduladores”, destacando entre ellos los que promueven el ataque inmunológico contra células malignas.<sup>41</sup>

## 6. ALIMENTOS FUNCIONALES

En la actualidad el énfasis de la nutrición se acentúa en la potencialidad de los alimentos para la promoción de la salud, mejorar el bienestar y reducir el riesgo de enfermedades. Así, en el concepto de nutrición óptima, aparecen los alimentos funcionales, denominación no muy acertada, pues a juicio de Palou y Serra “todos los alimentos y sus componentes tienen una función”.<sup>42</sup>

Se considera un alimento funcional a “cualquier alimento en forma natural o procesada, que además de sus componentes nutritivos contiene componentes adicionales que favorecen a la salud, la capacidad física y el estado mental de una persona. El calificativo de funcional se relaciona con el concepto bromatológico de "propiedad funcional", o sea la característica de un alimento, en virtud de sus componentes químicos y de los sistemas fisicoquímicos de su entorno, sin referencia a su valor nutritivo”.

En Europa se define alimento funcional a “aquel que satisfactoriamente ha demostrado afectar benéficamente una o mas funciones específicas en el cuerpo, mas allá de los efectos nutricionales

---

<sup>39</sup> Gibson GR, Wang X. Inhibitory effects of bifidobacteria. J. Appl. Bacteriol. 1996; 77: 412-420

<sup>40</sup> Kawase K. Efecto de los nutrientes en la microflora intestinal de infantes. Jpn. J. Dairy Food Sci. 1992; 31: 241-243

<sup>41</sup> Sanz Y, Collardo MC, Dalmau J. Contribución de la microbiota intestinal y del género *Bifidobacterium* a los mecanismos de defensa del huésped frente a patógenos gastrointestinales. Acta Pediatr. Esp. 2006; 64: 74-78

<sup>42</sup> Palou A, Serra F. Perspectivas europeas sobre los alimentos funcionales. Alimentación, Nutrición y Salud 2000; 7(3): 76-90

adecuados en una forma que resulta relevante para el estado de bienestar y salud o la reducción de riesgo de una enfermedad”.<sup>43</sup>

Todo ello permite a las industrias alimentarias el desarrollo de nuevos productos con un valor potencial añadido en el mercado, siendo uno de sus aspectos más notables el desarrollo de alimentos de diseño, es decir de productos con funciones adicionales a las del alimento original.<sup>44</sup>

## **7. PREBIÓTICOS**

### **7.1. Definición y criterios que debe cumplir un prebiótico**

Un prebiótico es un ingrediente alimenticio no digerible que afecta beneficiosamente al huésped mediante la estimulación selectiva del crecimiento y/o actividad de una ó un número limitado de bacterias en el colon, es decir, se trata de influir positivamente en la microflora intestinal mediante la dieta, mejorando la salud del huésped.<sup>45</sup>

La eficacia de los prebióticos está ligada a su capacidad de resistir la digestión en el intestino delgado y alcanzar el colon. Es decir, un grupo restringido de microorganismos, fundamentalmente bifidobacterias y lactobacilos, los utilizaría de un modo selectivo.

Para que un ingrediente alimentario se considere prebiótico debe cumplir según Gibson los siguientes criterios:

- 1- No ser hidrolizado ni absorbido en el tracto digestivo superior.
- 2- Ser un sustrato selectivo para una o un número limitado de bacterias colónicas beneficiosas, y estimular su número o actividad metabólica.
- 3- Modificar la composición de la flora del colon, facilitando el equilibrio y desarrollo de especies beneficiosas.
- 4- Producir efectos beneficiosos sistémicos o lumbales en el organismo que los ingiere.<sup>46</sup>

Los hidratos de carbono no digeribles (oligosacáridos y polisacáridos), algunos péptidos y proteínas, y ciertos lípidos (ésteres y éteres) son considerados prebióticos. Debido a su estructura química, estos compuestos no son absorbidos en la parte superior del tracto gastrointestinal o no son

---

<sup>43</sup> Roberfroid MB. Concepts and strategy of functional food science: the European perspective. *Am. J. Clin. Nutr.* 2000; 71(6): 1669S-1674S

<sup>44</sup> Cantor CR. Biotechnology in the 21<sup>st</sup> century. *TIBTECH* 2000; 18: 6-7

<sup>45</sup> Gibson GR, Roberfroid MB. Dietary modulation of the human colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics. *J.Nutr.* 1995; 125: 1401-1412

<sup>46</sup> Gibson GR. Dietary modulation of the human gut microflora using the prebiotics oligofructose and inulin. *J. Nutr.* 1999; 129: 1438S-1441S

hidrolizados por enzimas digestivas humanas. Estos compuestos se podrían llamar "alimentos del colon", dado que entran en el colon y sirven como sustratos para las bacterias endógenas del mismo; así indirectamente proporcionan al huésped energía, sustratos metabólicos y micronutrientes esenciales.<sup>47</sup>

Los oligosacáridos no digeribles que proporcionan la mejor evidencia de los efectos prebióticos en humanos son los galactooligosacáridos (GOS), fructooligosacáridos (FOS) y sojaoligosacáridos (SOS).<sup>48</sup>

Los que se describirán a continuación serán los GOS y FOS por su amplia utilización en los productos en estudio.

## **7.2. Galactooligosacáridos (GOS)**

El establecimiento de una microflora de bifidobacterias en el intestino de los niños alimentados a pecho se ha atribuido a la presencia de oligosacáridos no digeribles que contienen galactosa en la leche humana. Por lo tanto, la incorporación de GOS como ingrediente alimenticio prebiótico ha atraído un interés comercial considerable, y varias empresas están actualmente implicadas en su producción. Son producidos comercialmente a partir de la lactosa usando la actividad galactosiltransferasa, que es la principal enzima en la hidrólisis de lactosa en elevadas concentraciones de la misma.

Los GOS se producen por la acción de las galactosidasas con actividad de transgalactosilación. Las uniones glicosídicas entre dos unidades de galactosa principalmente son uniones del tipo beta 1,4; y del tipo beta 1,6.

Normalmente más del 55% de la lactosa que se emplea como sustrato se convierte en GOS. Aunque los principales productos de la reacción son desde tri- hasta hexasacáridos con dos a cinco unidades de galactosa, también se producen en la reacción disacáridos transgalactosilados formados por una molécula de galactosa y otra de glucosa con un enlace glicosídico diferente al de la lactosa.

Los GOS son estables a altas temperaturas, ya que permanecen sin alteración tras un tratamiento de 160 °C durante 10 min. a pH neutro. Sin embargo, a 120 °C durante 10 min. a pH 3 ó 100 °C durante 10 min. a pH 2 alrededor de la mitad o más, la sacarosa es degradada. También son bastante

---

<sup>47</sup> Op. cit, 45, pág 18

<sup>48</sup> Op. cit, 4, pág 6

estables durante un almacenamiento a largo plazo a temperatura ambiente incluso en condiciones de acidez. La estabilidad por lo tanto de los GOS es mayor que la de los FOS.<sup>49</sup>

### 7.2.1. Efectos de los GOS

Los GOS han sido estudiados ampliamente por su papel fisiológico sobre la flora intestinal, derivado principalmente de sus características fisicoquímicas. Los principales efectos descritos por los GOS sobre la salud humana se detallan a continuación:

- Indigestibilidad en el tracto gastrointestinal superior y valor energético. Ha sido demostrado en varios experimentos in vitro la indigestibilidad y la estabilidad de los GOS a la hidrólisis por la amilasa de la saliva humana y páncreas, y el jugo gástrico humano. Además, la actividad de la lactasa localizada en el ribete en cepillo de la mucosa del intestino delgado, que tiene el potencial para digerir GOS, es normalmente débil o a menudo deficiente.<sup>50</sup>

El valor calórico de los oligosacáridos no digeribles tales como GOS, FOS y lactulosa ha sido estimado en 1,0-2,0 kcal/g.<sup>51</sup>

- Utilización de los GOS por las bacterias intestinales. Este efecto ha sido ampliamente estudiado ya que el compuesto GOS es selectivamente utilizado por todas las cepas de *Bifidobacterium* evaluadas en comparación con la lactulosa y rafinosa, cuya especificidad es menor.
- Actividad bifidogénica. El hecho de que los niños alimentados a pecho tengan una flora intestinal con un número significativamente superior de bifidobacterias que los niños alimentados con fórmula, ha dirigido a muchos investigadores a estudiar y aislar los factores bifidogénicos que exclusivamente promueven el crecimiento de bifidobacterias en el intestino.

Su administración a adultos sanos en dosis de 10 g/día es suficiente para detectar un efecto bifidogénico. Sin embargo, cuando el número inicial de bifidobacterias autóctonas es bajo, la ingestión diaria de 2,5 g/día de GOS es suficiente para producir un incremento en las bifidobacterias fecales.<sup>52</sup>

- Metabolismo en el colon. Los productos finales de la fermentación de los hidratos de carbono por las bacterias del colon son AGCC, tales como ácido acético, propiónico y

---

<sup>49</sup> Voragen AGJ. Technological aspects of functional food-related carbohydrates. *Trends Food Sci. Technol.* 1998; 9: 328-335

<sup>50</sup> Ito M, Deguchi Y y col. Influence of galactooligosaccharides on the human fecal microflora. *J. Nutr. Sci. Vitaminol.* 1993; 39: 635-640

<sup>51</sup> Op. cit, 43, pág 18

<sup>52</sup> Op. cit, 28, pág 14

butírico, y los gases H<sub>2</sub> y CO<sub>2</sub>. Se piensa que los AGCC eficientemente absorbidos y utilizados por las células epiteliales del colon humano estimulan la absorción de sales y agua, el crecimiento de las células epiteliales y la motilidad intestinal.

- Mejora de la defecación. En distintos estudios se ha demostrado que la administración de GOS tiene efectos beneficiosos sobre individuos afectados de constipación. En el estudio de Deguchi y col., 75 mujeres mejoraron la frecuencia de la defecación cuando ingirieron diariamente durante una semana 5 g de GOS. El motivo que justifica este hecho puede estar basado en la producción de AGCC, contribuyendo al incremento de la presión osmótica y a la estimulación del peristaltismo.<sup>53</sup>
- Eliminación del amoniaco. Los mecanismos que están bajo este efecto probablemente se deban al incremento de las bifidobacterias y al descenso de ciertas bacterias autóctonas tales como Bacteroides que tienen potencial para producir NH<sub>3</sub>. Deguchi y col. demostraron que algunas bifidobacterias tienen la habilidad de asimilar NH<sub>3</sub> como fuente de N.

Por tanto, la reducción del NH<sub>3</sub> en sangre es atribuida al consumo de NH<sub>3</sub> intestinal por las bifidobacterias incrementadas en número, además de la supresión de las bacterias productoras de NH<sub>3</sub>.

- Prevención del cáncer de colon. Se ha sugerido que varias enzimas bacterianas, tales como glucuronidasa, glucosidasa y nitroreductasa, podrían jugar un papel importante en la carcinogénesis del colon convirtiendo pre-carcinógenos en carcinógenos.
- Aplicaciones como ingredientes alimenticios. Hay que destacar la estabilidad de los GOS en condiciones de acidez y elevada temperatura, lo que facilita que éstos sean aplicados sin que se descompongan posteriormente en una amplia variedad de alimentos. Actualmente los GOS se emplean como edulcorantes y adicionados a alimentos como leches fermentadas, panes, mermeladas, productos de panadería, bebidas, etc. Durante la fermentación con levadura y en el horneado del pan los GOS no son destruidos, proporcionando un sabor y una textura excelentes a los productos de panadería.<sup>54</sup>

### 7.3. Fructooligosacáridos (FOS)

Es uno de los principales oligosacáridos no digeribles bifidogénicos en cuanto a volumen de producción. Se elaboran mediante dos procesos que resultan en productos finales ligeramente

---

<sup>53</sup> Deguchi Y y col. Effects of B1-4 galactooligosaccharides administration on defecation of healthy volunteers with constipation tendency. Jpn. J. Nutr. 1997; 55: 13-22

<sup>54</sup> Op. cit, 49, pág 20

diferentes. En el primer método, los FOS se producen a partir del disacárido sacarosa usando la actividad transfructosilación de la enzima fructofuranosidasa. Al igual que sucede en la producción de GOS, se necesita una elevada concentración de producto inicial para una eficaz transglucosilación. Los FOS formados de esta manera contienen entre 2 y 4 unidades de fructosa unidas con enlaces beta 2,1. El segundo método es la hidrólisis enzimática o química de la inulina. La mezcla de FOS formada por este proceso se parece a la mezcla producida por el proceso de transfructosilación. A este producto se le conoce como oligofructosa.<sup>55</sup>

### 7.3.1 Efectos de los FOS

Los efectos fisiológicos de los fructooligosacáridos se pueden clasificar en:

- Producción de ácidos grasos de cadena corta y efectos asociados. La fermentación en el colon de FOS produce AGCC, lactato, y determinados gases. Todos los hidratos de carbono que son fermentados en el colon humano deberían dar un valor calórico de 1,5 kcal/g (6,3 KJ/g).
- Efecto sobre el metabolismo de los lípidos. La mayoría de los estudios que muestran efectos de los oligosacáridos no digeribles sobre los lípidos sanguíneos, tanto en animales como en humanos han sido realizados con FOS.<sup>56</sup>
- Efecto sobre la uremia y eliminación de nitrógeno/urea. Los FOS incrementan eficazmente la excreción fecal de N y reducen la excreción renal de N. Este efecto ocurre porque estos hidratos de carbono fermentables sirven como fuente de energía para las bacterias intestinales, que durante el crecimiento también requieren de una fuente de N para la síntesis proteica. Además, su efecto osmótico en el intestino delgado acelera el tránsito de urea al íleon distal y al intestino grueso donde puede proliferar una amplia microflora ureolítica.
- Debido al efecto osmótico, pueden transferir agua al intestino grueso, y por su elevada tasa de fermentación y producción de gases, altas dosis de FOS podrían causar malestar intestinal o incluso diarrea. La estimación de una dosis aceptable es difícil porque cada individuo tiene su propia sensibilidad sobre la molestia intestinal aceptable y no aceptable.<sup>57</sup>

---

<sup>55</sup> Park YK, Almeida MM. Production of fructooligosaccharides from sucrose by a transfructosylase from *Aspergillus niger*. World J. Microbiol. Biotechnol. 1991; 7: 331-334

<sup>56</sup> Delzenne N, Kok N. Effects of fructans type prebiotics on lipid metabolism. J Clinical Nutr 2001; 73: 456S-458S

<sup>57</sup> Hernandez Carranza P, Jimenez Mungia MT. Propiedades funcionales de los fructo-oligosacáridos. Temas selectos de Ingeniería de Alimentos 2010; 4: 1-8

## 8. PREBIÓTICOS EN LA ALIMENTACIÓN INFANTIL

El hecho de que las bifidobacterias lleguen a ser predominantes en los bebés alimentados con lactancia materna, como anteriormente se ha descrito, ha provocado que la industria esté evaluando los métodos que hacen que la flora gastrointestinal de los bebés alimentados con fórmula sea comparable a la de los alimentados a pecho.

En la industria alimentaria, la composición y estructura de los oligosacáridos de la leche humana no pueden ser reproducidas, y por lo tanto no están disponibles comercialmente. Por ello se emplea otro tipo de oligosacáridos de origen animal y vegetal (como FOS y GOS) en la alimentación infantil, tratando de obtener los efectos potencialmente beneficiosos de los oligosacáridos de la leche humana.<sup>58</sup>

Algunos laboratorios intentan imitar el patrón de colonización gastrointestinal de los bebés alimentados con lactancia materna mediante la adición de lactobacilos y/o bifidobacterias (probióticos) a las fórmulas infantiles, mientras que otras tratan de imitar a la leche materna y añaden oligosacáridos a la fórmula para obtener el mismo efecto que la leche materna tiene en la colonización gastrointestinal durante los primeros meses de vida.<sup>59</sup>

Existen productos en el mercado que contienen FOS y GOS en su composición y se venden dentro del campo pediátrico, como fórmulas infantiles de inicio, de continuación o los alimentos infantiles basados en los cereales.

Las fórmulas de inicio fortificadas con prebióticos disponibles en el comercio argentino son:

- Nutrilón Premium 1, de Laboratorio Nutricia Bagó.
- Crecer 1, de La Serenísima
- Enfamil 1 con Lipil, de Mead Johnson

Se ha demostrado que la adición de GOS y FOS a las fórmulas infantiles da lugar a un efecto similar al del lactante en la colonización gastrointestinal, convirtiéndose las bifidobacterias en la flora predominante. El número absoluto de bifidobacterias y la proporción de las mismas en el porcentaje de microorganismos totales se incrementa con fórmulas complementadas con prebióticos. Consecuentemente se ha observado que el número de lactobacilos también se incrementa significativamente. La combinación más habitual es de 9:1 (GOS:FOS), tratando de conseguir un peso molecular semejante a los oligosacáridos de la leche materna.

---

<sup>58</sup> Vandenplas Y. Oligosaccharides in infant formula. Br. J. Nutr. 2002; 87: 293S-296S

<sup>59</sup> Boehm G y col. Supplementation of a bovine milk formula with an oligosaccharide mixture increases counts of faecal bifidobacteria in preterm infants. Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed. 2002; 86(3): F178-181

Debido a que los oligosacáridos no se encuentran de forma natural en los alimentos infantiles (excepto los oligosacáridos de la leche materna), resulta primordial evaluar los aspectos de seguridad de los oligosacáridos presentes en las fórmulas infantiles, aunque estos ya hayan sido reconocidos de forma general como sustancias seguras.<sup>60</sup>

## 9. ESTADO DEL ARTE

A la hora de considerar la incorporación de un oligosacárido o de una mezcla de oligosacáridos en las fórmulas, el primer efecto medido debe ser la confirmación de su efecto bifidogénico.

Los primeros estudios en humanos datan de mediados de la década de 1990, en sujetos adultos en los que se demostró que la adición de 15 g diarios de oligofruktosa o inulina causaba un aumento significativo de bifidobacterias en las heces.<sup>61</sup>

Con posterioridad numerosos estudios han confirmado ese efecto tanto en recién nacidos pretérmino como en lactantes nacidos a término.<sup>62</sup>

La duración media de la suplementación para demostrar diferencias significativas en el recuento de bacterias fue de cuatro semanas. Este aumento en el recuento de bifidobacterias se correlacionó con un aumento en la actividad metabólica de dicha flora (cambios en la producción de ácidos grasos de cadena corta, lactato y pH), similares a las que ocurrieron en el grupo de lactantes alimentados a pecho. Cuando se utilizan técnicas de biología molecular (por ejemplo, reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa en tiempo real) se ha observado que el patrón de subespecies de bifidobacterias es similar en los lactantes que recibieron fórmula suplementada con un mezcla de GOS + FOS que en los alimentados con leche materna y significativamente diferente del que se encontró en lactantes que recibían fórmulas no suplementadas.<sup>63</sup>

Estos efectos no se han podido demostrar si se incorporaba exclusivamente un solo tipo de oligosacáridos. Euler et al. no encontraron diferencias significativas en la flora fecal tras la suplementación con 1,5 a 3 g/l de FOS.<sup>64</sup>

---

<sup>60</sup> Boehm G y col. Prebiotic concept for infant nutrition. *Acta Paediatr.* 2003; 91: 557-564

<sup>61</sup> Gibson GR, Beatty ER, Wang X, Cummings JH. Selective stimulation of bifidobacteria in the human colon by oligofruktosa and inulin. *Gastroenterology* 1995; 108: 975-982

<sup>62</sup> Bakker-Zierikzee AM, et al. 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;94:783-790

<sup>63</sup> Arman M, Knol J. Quantitative real-time PCR assays to identify and quantify fecal *Bifidobacterium* species in infants receiving a prebiotic infant formula. *Applied Environmental Microbiology* 2005; 71: 2318-2324

<sup>64</sup> Euler AR, Mitchell DK, Kline R, Pickering LK. Prebiotic effect of fructo-oligosaccharide supplemented term infant formula at two concentrations compared with unsupplemented formula and human milk. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2005; 40: 157-164

El efecto bifidogénico de la suplementación depende de la dosis; los mejores resultados se encuentran cuando la concentración de GOS + FOS estaba alrededor de 0,8-1 g/dl. Ese efecto beneficioso se acompañaba de una mejoría en las características de las deposiciones (más blandas y suaves).<sup>65</sup>

La incorporación de oligosacáridos ácidos procedentes de hidrolizado de pectina (0,2 g/dl durante 6 semanas en 16 lactantes nacidos a término en un estudio prospectivo, aleatorio y doble ciego), no modificó la microecología intestinal.<sup>66</sup>

El efecto de la mezcla de prebióticos sobre la flora intestinal se acompaña de una reducción en el recuento de microorganismos patógenos (especies de *Staphylococcus*, gram negativos, *Clostridium difficile*, *Bacillus subtilis* y *Acinetobacter*) durante el período que reciben suplementación.

Los prebióticos se toleran bien, aunque si se administran en cantidades excesivas también pueden tener efectos indeseados: flatulencia, borborigmos, dolor abdominal y diarrea. Dosis diarias inferiores a 20 g/día se toleran bien.<sup>67</sup>

El Comité de Nutrición de la Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (ESPGHAN) publicó en 2004 y por primera vez, un comentario sobre el uso de oligosacáridos prebióticos en productos para alimentación de lactantes. Señalaba que con los escasos estudios publicados hasta entonces no podía hacerse ninguna recomendación sobre su uso con fines terapéuticos o preventivos. Sin embargo comentaban que durante su administración se encontró un aumento en el número de bifidobacterias en heces y que tenían un efecto positivo sobre la consistencia de las heces; que no se habían demostrado efectos adversos con su uso y recomendaban, por una parte la realización de estudios prospectivos, aleatorios, bien diseñados encaminados a demostrar beneficios clínicos; y, por otra, una evaluación más exhaustiva para el caso de los prematuros y para lactantes con condiciones clínicas especiales, por ejemplo, situaciones de inmunodeficiencia.<sup>68</sup>

Los estudios realizados con fecha posterior a ese comentario se describen a continuación:

---

<sup>65</sup> Op. cit, 28, pág 14

<sup>66</sup> Fanaro S, Jelinek J, Stahl B, Boehm G, Kock R, Vigi V. Acidic oligosaccharides from pectin hydrolisate as new component for infant formulae: effect on intestinal flora, stool characteristics, and pH. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2005; 41: 186-190

<sup>67</sup> Marteau P, Seksik P. Tolerance of probiotics and prebiotics. *J Clin Gastroenterol.* 2004; 38 Suppl 2: S67-69

<sup>68</sup> Op. cit, 4, pág 6

Tabla 2. Resumen de investigaciones realizadas con posterioridad al comentario de ESPGHAN

Autores (año)	Nº de Lactantes	Tipo de OS	Duración del estudio	Resultados
Brunser (2006) <sup>69</sup>	110	Oligofruktosa + inulina 0,45/dl	3 semanas	Aumento bifidobacterias en heces después de recibir tratamiento con amoxicilina oral
Moro (2006) <sup>70</sup>	259	GOS + FOS 0,8 g/dl	6 meses	Aumento de bifidobacterias en heces Disminución de la incidencia de dermatitis atópica Disminución de episodios de diarrea aguda (0,15 frente a 0,28 episodios/niño)
Bruzzese (2006) <sup>71</sup>	281	GOS + FOS 0,8 g/dl	12 meses	Disminución de cant. niños con diarrea (17 frente al 34 %) Disminución de infecciones de vías respiratorias (19 frente al 35 % niños con 3 o más episodios) Disminución de cant. de niños que necesitaran más de dos ciclos de antibióticos (30 frente a 49%)
Mihatsch (2006) <sup>72</sup>	20 (prematuros)	GOS + FOS 1 g/dl	14 días	Mejoría de la viscosidad de las deposiciones y del tiempo de tránsito

**Fuente:** Moreno Villares JM. Prebióticos en las fórmulas para lactantes. Unidad de Nutrición Clínica. Departamento de Pediatría. Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España. 2008; 68(3): 268-294

En conclusión, se puede afirmar que los datos experimentales iniciales permitieron poner de manifiesto que los oligosacáridos prebióticos pueden modular el sistema de defensa natural frente a la infección en el lactante. La interacción entre estos oligosacáridos y el sistema inmune es muy compleja. Muchos de los efectos están mediados por su influencia sobre la microflora intestinal,

<sup>69</sup> Brunser O, Gotteland M, Cruchet S, Figueroa G, Garrido D, Steenhout P. Effect of milk formula with prebiotics on the intestinal microbiota of infants after an antibiotic treatment. *Pediatr Res.* 2006; 59: 451-456

<sup>70</sup> Moro G, Arslanoglu S, Stahl B, Jelinek J, Wahn U, Boehm G. A mixture of prebiotic oligosaccharides reduces the incidence of atopic dermatitis during the first six months of age. *Arch Dis Child.* 2006;91:814-819

<sup>71</sup> Bruzzese E, Volpicelli M, Salvini F, Bisceglia M, Lionetti P, Conquetti M, et al. Effect of early administration of GOS/FOS on the prevention of intestinal and extra-intestinal infections in healthy infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2006;42:e95

<sup>72</sup> Mihatsch WA, Hoegel J, Pohlandt F. Prebiotic oligosaccharides reduce stool viscosity and accelerate gastrointestinal transport in preterm infants. *Acta Paediatr.* 2006; 95: 843-848

pero puede haber una acción directa sobre las células inmunes. Más recientemente se comienza a disponer de datos procedentes de ensayos clínicos bien diseñados que muestran que la adición de una mezcla determinada de oligosacáridos puede contribuir a disminuir la incidencia de infecciones intestinales y respiratorias en el primer año de vida. Aunque el conocimiento de los mecanismos moleculares que explican estas acciones no se conoce por completo, se abren perspectivas interesantes para su aplicación en la alimentación del lactante, al considerar que su administración durante los primeros meses de vida podría imitar la función inmunomodulador de los oligosacáridos de la leche materna.

### Problema de Investigación

En Argentina existen tres fórmulas de inicio disponibles en el mercado que están fortificadas con prebióticos. En consecuencia, ¿los médicos pediatras y neonatólogos están al tanto de los beneficios de estos alimentos?, ¿los recomiendan en casos de alimentación con fórmula? Por otro lado, ¿la Sociedad Argentina de Pediatría avala el consumo de estos productos?

## **10. OBJETIVOS**

### 10.1 Objetivos generales

1. Investigar acerca de la adición de prebióticos en las fórmulas para lactantes en la Argentina.
2. Analizar esa práctica conforme a las investigaciones realizadas acerca del efecto de los prebióticos a nivel gastrointestinal y a las recomendaciones nacionales vigentes para la alimentación infantil.

### 10.2 Objetivos Específicos

1. Analizar las composiciones de las fórmulas fortificadas con prebióticos disponibles en el mercado argentino.
2. Investigar el tipo de prebióticos que utiliza la industria para la elaboración de las fórmulas y los estudios que han realizado para comprobar su eficacia.
3. Investigar cuáles son las recomendaciones que realizan los médicos pediatras a las madres de los bebés que deben consumir fórmulas y en qué criterios se basan para esa prescripción.

4. Analizar las investigaciones realizadas acerca del uso de prebióticos en fórmulas comerciales para lactantes.
5. Describir las recomendaciones vigentes de la Sociedad Argentina de Pediatría para el uso de prebióticos en fórmulas para lactantes.

## **11. ASPECTOS METODOLÓGICOS**

Se abordará la investigación con énfasis en lo *cualitativo, observacional, exploratorio, retrospectivo y transversal*.

Para la recolección de datos se utilizó un cuestionario de 15 preguntas cerradas y abiertas que se aplicaron mediante entrevistas personales semiestructuradas lo que permitió introducir preguntas adicionales para precisar conceptos o profundizar la información y obtener una retroalimentación mucho mayor de cada interlocutor.

Por otro lado, se realizó una amplia búsqueda bibliográfica para crear una sólida base de información en la materia a investigar.

## **12. POBLACIÓN Y MUESTRA**

Las *unidades de observación* del presente trabajo son los médicos pediatras y neonatólogos con práctica profesional en el hospital Zonal General de Agudos “Magdalena Villegas de Martínez”, sito en la ciudad bonaerense de General Pacheco y el hospital Municipal de Tigre, sito en esa localidad.

- Criterios de inclusión: médicos pediatras y neonatólogos.
- Criterios de exclusión: médicos con otras especialidades.

El *objeto de estudio* fueron las fórmulas infantiles fortificadas con prebióticos para lactantes de 0 a 6 meses comercializadas en la República Argentina.

### III. RESULTADOS

#### 1. FÓRMULAS DE INICIO CON PREBIÓTICOS DISPONIBLES EN ARGENTINA

Para el estudio de las fórmulas con prebióticos disponibles en la República Argentina, se realizó una investigación de mercado recorriendo las principales farmacias y supermercados en la Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Luego de la recorrida se verificó que las fórmulas de inicio que cumplían con la condición del presente trabajo son: Nutrilón Premium 1, de Nutricia-Bagó; Crecer 1, de La Serenísima; y Enfamil 1 con Lipil, de Mead Johnson.

A través de entrevistas con los tres laboratorios, se indagó acerca de la procedencia de los prebióticos utilizados en cada producto y cómo se logró definir su utilización en los mismos. A continuación se describirán los datos obtenidos para cada uno.

##### 1.1 Nutrilón Premium 1

Nutricia-Bagó es un laboratorio que se originó a partir de la fusión de Nutricia Holanda y Laboratorio Bagó de Argentina. A partir de esta unión, la empresa se dedica exclusivamente a la nutrición especializada.

Nutrilón Premium 1 es una leche modificada para lactantes entre 0 y 6 meses de vida y está fortificada con una exclusiva mezcla de prebióticos desarrollada por Nutricia, llamada “Inmunofortis”, nombre comercial que fue aprobado por el congreso de la Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (Directiva 2006/141/CE). Esta mezcla de prebióticos en las fórmulas de Nutricia-Bagó, contiene una mezcla de galactooligosacáridos (GOS) de cadena corta y fructooligosacáridos (FOS) de cadena larga, que juntos asemejan la mezcla de oligosacáridos de la leche materna, con respecto al contenido en galactosa y distribución del peso molecular.<sup>73</sup>

La mezcla de prebióticos comprende 5,20g de GOS y 0,60g de FOS cada 100g de producto en polvo, representando 0,72g y 0,08g respectivamente cada 100ml con reconstitución al 13,8%, considerando la relación habitual 9:1 (GOS:FOS). La Licenciada en Nutrición Débora Cedro, responsable del área de fórmulas infantiles de Nutricia-Bagó, afirma que “los estudios microbiológicos indican que la mezcla prebiótica con 90% de galactooligosacáridos y 10% de fructooligosacáridos puede estimular el crecimiento de bifidobacterias y promover un ecosistema intestinal similar al que se genera en lactantes alimentados a pecho”.

---

<sup>73</sup> Boehm G, Stahl B. Oligosaccharides. En: Mattila-Sandholm T (ed): Functional dairy products. Woodhead Publ Cambridge, 2003; 203–43

La Lic. Cedro informa que los GOS que utilizan “se sintetizan enzimáticamente a partir de la lactosa y tienen gran similitud con la molécula central de los oligosacáridos de la leche materna. Asimismo, los FOS se sintetizan a partir de sacarosa.”

Cuando se inquirió acerca de los estudios realizados para lograr dichas fórmulas, refirieron haber concluido investigaciones propias en varios países del mundo, como Holanda e Italia, realizados por colaboradores del laboratorio Nutricia. Además, el departamento de desarrollo cuenta con las últimas actualizaciones publicadas por los organismos internacionales más importantes en la materia, como la ESPGHAN, Sociedad Iberoamericana de Información Científica, Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition, British Journal of Nutrition, Acta Paediatrica y Journal of Clinical Gastroenterology.

Uno de los estudios realizados por Boehm G. y col. en 2004 para Nutricia, se basó en un experimento de fermentación con la finalidad de evaluar la acción de la mezcla GOS/FOS sobre el metabolismo de la flora intestinal de lactantes. Para ello se recogió materia fecal de niños sanos alimentados a pecho o con fórmulas lácteas. Las muestras fueron transferidas a cámaras anaeróbicas y se diluyeron en medio de fermentación. Luego del agregado de las sustancias de prueba (mezcla de GOS/FOS o fracción de oligosacáridos de leche humana), las muestras fueron incubadas 24 horas en condiciones anaeróbicas. En ese momento, el proceso de fermentación se detuvo y se determinó el nivel de ácidos grasos de cadena corta. El patrón de producción en lactantes que recibieron la mezcla GOS/FOS fue similar al que se observa con los oligosacáridos de la leche humana. Más aún, en lactantes alimentados con la mezcla GOS/FOS hubo predominio de acetato, mientras que la concentración de butirato y propionato fue significativamente más alta en los que recibieron las fórmulas control sin prebióticos.

De esta manera, los datos demostraron que las fórmulas lácteas con suplementos de GOS/FOS estimulan la flora completa y la producción fisiológica de metabolitos bacterianos importantes y de un pH fecal similar al que se registra en lactantes alimentados a pecho. También existen indicios de que las bacterias estimuladas por los prebióticos juegan un papel importante en el desarrollo posnatal del sistema inmunitario. Dado que el estímulo equilibrado del sistema inmune durante los primeros meses de vida es crucial en la aparición de enfermedades alérgicas en etapas posteriores, es razonable suponer que los prebióticos podrían contribuir con la prevención de patologías alérgicas. Sin embargo, este aspecto requiere más investigación que el laboratorio aún no ha concluido.<sup>74</sup>

---

<sup>74</sup> Boehm G y col. Prebiotics in infant formulas. Journal of Clinical Gastroenterology 2004; 38(supl. 2): 76-79

La Lic. Cedro comenta que “los prebióticos que utiliza Nutricia-Bagó en sus fórmulas han demostrado ser efectivos en los cuatro principales componentes del sistema inmune: defensa mecánica, defensa química, defensa biológica y defensa inmunológica.”

Para la defensa mecánica se cree que el patrón de AGCC similar al patrón de los bebés alimentados a pecho refuerza la capa mucosa. Esto se explica porque bacterias saludables como las bifidobacterias, ayudan a reforzar la barrera intestinal mediante la producción de AGCC, que son utilizados como fuente energética por las células que revisten el intestino. Esto significa que estas células pueden producir más moco con mayor consistencia, reforzando la barrera intestinal y disminuyendo el riesgo de infecciones.<sup>75</sup>

En cuanto a la defensa química, se ha concluido que el patrón de AGCC de niños alimentados con fórmulas con prebióticos es similar a lactantes alimentados a pecho y disminuye el crecimiento de patógenos; el pH fecal ácido semejante a bebés alimentados a pecho que se origina a partir de la producción de acetato y lactato, se considera importante para la supresión del crecimiento de patógenos.

En el estudio de la defensa biológica se ha demostrado que los niños que consumen fórmulas con prebióticos tienen la flora bífido dominante como en lactantes alimentados a pecho; patrones fisiológicos de subespecies de bifidobacterias altamente comparables con el patrón encontrado en bebés alimentados a pecho; nuevo número de patógenos para prevención de infecciones intestinales; menor predominio de bifidobacterias *adolescentis* similar a lactantes alimentados a pecho, indicando una menor propensión en el desarrollo de alergia.

La mezcla de prebióticos utilizada en Nutrilón Premium 1 contribuye con la defensa inmunológica del lactante, ya que produce una menor incidencia de infecciones respiratorias altas; además de producir una reducción de la incidencia de enfermedades atópicas.

## **1.2 Crecer 1**

La Serenísima es la empresa argentina líder en productos lácteos. La leche larga vida especial para lactantes Crecer 1 está fortificada con prebióticos FOS en 0,5g cada 100ml de producto (el mismo se comercializa únicamente en forma fluida).

La Lic. Gabriela Olagnero, asesora externa en nutrición para las empresas Danone y Mastellone Hnos. comenta “ya que tanto ahora como en el futuro cercano no se cuenta con análogos de los oligosacáridos de la leche materna, se tiene como objetivo el asemejar el efecto prebiótico de la

---

<sup>75</sup> Salminen S *et al.* Functional food science and gastro-intestinal physiology and function. Br J Nutr 1998; 80 (Suppl 1): S147-71

leche materna por medio de oligosacáridos de fuentes disponibles. Para eso fortificamos las leches Crecer con fructooligosacáridos”.

Sin embargo, la leche no cumple con la mezcla de oligosacáridos propuesta en diversos estudios mencionados en el presente trabajo. Ante esta inquietud, la Lic. Olagnero afirma que “aún están en investigación las cantidades de oligosacáridos en las leches para potenciar los beneficios de los mismos en los lactantes sanos nacidos a término, para ello nuestros laboratorios está realizando estudios e investigaciones en diferentes hospitales muestreando materia fecal de los lactantes alimentados con leche humana y con los diferentes tipos de fórmulas”.

La nutricionista informa que la empresa no tiene realizadas tablas de crecimiento propias para niños alimentados exclusivamente con fórmula, y utilizan las tablas vigentes de la Organización Mundial de la Salud.

### **1.3 Enfamil 1 con Lipidil**

La empresa Mead Johnson Nutrition de origen estadounidense desarrolló la fórmula infantil de inicio Enfamil que está adicionada con prebióticos GOS, que denominan como “fibras naturales presentes en la leche materna”.

En una entrevista con el representante de Marketing de la empresa local, comenta que los prebióticos adicionados a Enfamil “disminuyen el riesgo de estreñimiento e incrementan la absorción de minerales.”

La cantidad de GOS presentes en la fórmula es de 2,9g cada 100g de polvo representando 0,3g cada 100ml de fórmula reconstituida al 13,8%.

La fórmula es elaborada en la planta de Mead Johnson México, que forma parte de Bristol-Myers Squibb y es importada en nuestro país por Mead Johnson Nutrition SRL Argentina, por lo tanto, no se pudo comprobar en qué estudios e investigaciones se basa la empresa para poder determinar esa composición de prebióticos en sus fórmulas.

Finalmente, los tres laboratorios entrevistados recalcaron la importancia que tiene la lactancia materna exclusiva durante los primeros 6 meses de vida. Por ese motivo, y conforme a lo solicitado y reglamentado en el Código Alimentario Argentino, Capítulo XVII, Artículo 1359 bis, las tres compañías colocan en sus productos la siguiente leyenda:

*“La lactancia materna es la mejor forma de alimentación para el lactante. La introducción parcial de la alimentación con biberón puede conducir al abandono de la lactancia natural y la posibilidad de revertir esta decisión es limitada; de ahí que la alimentación en base a fórmulas lácteas debe*

*llevarse a cabo sólo ante la dificultad real de suministrar al lactante leche materna. El uso de sucedáneos de leche materna en forma inadecuada y/o innecesaria repercute en el estado de salud del lactante y afecta los aspectos sociales y económicos de la alimentación. Mantener la práctica de la lactancia natural como medio de mejorar la salud y la nutrición de lactantes y niños de corta edad es preocupación prioritaria de la Organización Mundial de la Salud (O.M.S.) y del Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia (U.N.I.C.E.F). El Código Internacional de Comercialización de Sucédáneos de la Leche Materna (OMS-1981) tiene como objetivo contribuir a proporcionar a los lactantes una nutrición segura y suficiente, protegiendo y promoviendo la lactancia natural y asegurando el uso correcto de los sucedáneos de la leche materna, cuando estos son necesarios.”*

## **2. RECOMENDACIONES VIGENTES DE LA SOCIEDAD ARGENTINA DE PEDIATRÍA**

Con el propósito de investigar acerca de las recomendaciones vigentes de la Sociedad Argentina de Pediatría (SAP), se realizó una entrevista a la Dra. Patricia Sosa, miembro del Comité de Nutrición de la asociación.

En primer lugar, la Dra. Sosa explica que “las recomendaciones de la SAP son el producto del trabajo de profesionales del área de la Nutrición, pertenecientes a instituciones de distintas zonas del país convocados por el Comité de Nutrición de la asociación. En las mismas se explica que la lactancia materna cuenta con diferencias insuperables entre la leche de vaca o fórmulas, tanto en las propiedades nutricionales, sus características inmunológicas para la protección de infecciones y contenido de factores de crecimiento como su posible efecto protector en el síndrome de muerte súbita, enfermedades atópicas, diabetes tipo I y otras enfermedades crónicas como la hipercolesterolemia.”

En cuanto a las fórmulas de inicio la doctora afirma que “en aquellas circunstancias en las que esté absolutamente justificado indicar un sucedáneo de la leche materna, el equipo de salud deberá elegir la opción más adecuada para el lactante, teniendo en cuenta la edad, condiciones socio-económicas, y la disponibilidad local. El diseño nutricional de las fórmulas se ha ido modificando a medida que se fue profundizando en el conocimiento de las propiedades de la leche humana. Sin embargo, muchas de las propiedades que tratan de homologarse no alcanzan a tener los beneficios insuperables de un tejido vivo como es la leche humana para su especie.”

Luego concluye que “a pesar de no haber incluido el uso de prebióticos en dichas fórmulas en nuestras recomendaciones, se han realizado diversos estudios que confirman que una mezcla de 90% de galactooligosacáridos de cadena corta y 10% de fructooligosacáridos de cadena larga

pueden ser beneficiosos interfiriendo en la mayor susceptibilidad a infecciones, síndrome de respuesta inflamatoria, enterocolitis necrotizante y atopía. En el último Congreso Argentino de Pediatría realizado el pasado septiembre de 2009, mi colega Dra. Susana de Grandis, presentó un trabajo de investigación en el que se realizaron tres estudios multicéntricos con fórmula de inicio suplementada con GOS/FOS con 8 o 9 gr/l y demostraron que aumentan el número de bifidobacterias, disminuyen la viscosidad de las deposiciones y aceleran el vaciamiento gástrico y transporte gastrointestinal, mejoran la tolerancia alimentaria, favorecen la función inmunológica y no muestran efectos adversos ni interferencias en el peso hasta el momento.”<sup>76</sup>

Por último, se consultó acerca de las guías de crecimiento vigentes y si las mismas son modificadas para los lactantes alimentados con fórmulas. Ante esta consulta, la Dra. Sosa contesta que “las curvas de crecimiento que se utilizan actualmente fueron adoptadas por el Ministerio de Salud desde octubre de 2007 y son las que la Organización Mundial de Salud ha difundido en el año 2006. Estas curvas internacionales de crecimiento son para niñas y niños de 0 a 5 años y se crearon a partir de mediciones tomadas a niños entre esas edades, de diversos países en distintos continentes, pero todos siguieron estrictos criterios, entre ellos los de alimentación, como la lactancia materna exclusiva o predominante hasta al menos los cuatro meses de edad. Ni la OMS ni la SAP han realizado curvas de crecimiento con otro criterio de alimentación ya que ese es el patrón que debemos seguir y querer lograr. Cualquier otra alimentación de los lactantes, ya sea con fórmula con o sin prebióticos, deberían lograr un estándar de crecimiento similar a los que definen las curvas utilizadas.”

### **3. PRÁCTICA MÉDICA**

A efectos de concluir lo anteriormente investigado, se necesitaba contar con la opinión de los médicos pediatras y neonatólogos para determinar cuál es la práctica que se lleva a cabo en los pacientes que necesitan alimentarse con sucedáneos de leche materna.

Se realizaron entrevistas de muy corta duración y preguntas específicas a la Dra. Teresa Calarco, Jefa de la Unidad de Neonatología del Hospital de Tigre, y a la Dra. Paola García, y Dra. Silvia Cabrera, Médicas Pediatras del Hospital de General Pacheco.

---

<sup>76</sup> Indrio J et al. Prebiotics Improve Gastric Motility and Gastric Electrical Activity in Preterm Newborns. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition 2009; 49: 258-261

Las tres médicas dijeron conocer qué son los prebióticos, su uso en las fórmulas de inicio y cuales son los que se utilizan en las mismas. Cuando se inquirió si conocían las fórmulas adicionadas con prebióticos disponibles en el mercado, mencionaron la de Nutricia-Bagó, Nutrilón Premium 1, la de La Serenísima Crecer 1 y la fórmula de Nestlé, NAN1, aunque la misma no posee prebióticos en su fórmula de inicio y sí los adicionan en las que son para los lactantes desde los 6 meses de edad.

La Dra. Calarco, informó que “a la hora de prescribir una fórmula, se tiene en cuenta si el bebé nació a término, el peso y la condición socio económica de la familia. Sé que las fórmulas Premium son más costosas y no tengo conclusiones claras que favorezcan el desarrollo del lactante de manera muy diferencial con el resto. Sí se busca que sean de marcas confiables, que se hayan elaborado en concordancia con las normas de diseño que determinan los organismos internacionales y que sean nutricionalmente completas”.

Por otro lado, la Dra. García refirió haber prescrito la leche maternizada Crecer 1, ya que no sólo está adicionada con prebióticos como FOS, sino también están fortificadas con hierro y taurina. Estos casos especiales fueron niños nacidos pretérmino o con bajo peso al nacer. De lo contrario, recomienda la fórmula Vital infantil 1, de Nutricia-Bagó, ya que le parece buena teniendo en cuenta “costo beneficio”.

La Dra. Cabrera dijo que cuando tiene que prescribir una fórmula infantil en neonatos, recurre a las más económicas pero que a su vez sean nutricionalmente completas. A modo de ejemplo nombró la Sancor Bebé 1 y Vital Infantil 1. Mencionó estar al tanto de los avances en las investigaciones para el uso de prebióticos en las fórmulas, pero por el alto precio del mercado no las suele recomendar, ya que la mayoría de los pacientes que atiende son de muy bajos recursos económicos y sin cobertura social que cubra los gastos.

#### IV. CONCLUSIONES

En la presente investigación, se ha concluido que los prebióticos adicionados a las fórmulas para lactantes de 0 a 6 meses de edad resultan beneficiosos para asemejar el efecto de los oligosacáridos de la leche materna, dando lugar al lactante a un efecto similar en la colonización gastrointestinal.

Luego de varios estudios y experimentos en niños que consumían fórmula fortificada y no fortificada, se determinó que los prebióticos en concentraciones de 9:1 (GOS:FOS) han resultado seguros y producen un aumento significativo de un determinado número de bacterias como bifidobacterias y lactobacilos en las heces. Estas bacterias han demostrado ser muy beneficiosas en el desarrollo del sistema inmune, efecto antibacteriano por disminución del pH en la luz intestinal, producción de vitaminas y enzimas digestivas, entre otros.

En la actualidad, existen sólo 3 fórmulas de inicio fortificadas con prebióticos disponibles en el mercado argentino; y sólo 2 de ellas son elaboradas en el país.

Los tres laboratorios cuentan con información fehaciente acerca del uso de los prebióticos en esas fórmulas y dicen estar realizando investigaciones propias para seguir mejorando las composiciones y asemejarlas aún más a la leche materna. Sin embargo, sólo el producto de Nutricia-Bagó cumple con las cantidades propuestas en la bibliografía consultada y adiciona a su fórmula con los dos tipos de prebióticos oligosacáridos estudiados hasta el momento. Las publicidades y folletos realizados por esta empresa hacen énfasis en esta fortificación y sus beneficios, mientras que los otros dos laboratorios hacen incapié en las fortificaciones de minerales y sólo mencionan que tienen oligosacáridos similares a la leche humana, pero no profundizan en los efectos beneficiosos de los mismos.

Por otro lado, la Sociedad Argentina de Pediatría no ha incluido formalmente en sus recomendaciones la adición de prebióticos en las fórmulas de inicio. A pesar de tener estudios realizados y contar con la información disponible realizada en otros países, no es clara la posición de la asociación y tampoco ha promovido hasta el momento la utilización de este tipo de fórmulas. Las publicaciones que realizaron son muy escasas y sólo se puede tener acceso a las mismas siendo miembro de la organización.

A pesar de los productos disponibles, la práctica médica demuestra que no son altamente utilizados, al menos en los hospitales municipales visitados, y los costos de las fórmulas parecen influenciar en la decisión del equipo de salud.

Si bien los médicos entrevistados refirieron tener conocimiento en este tipo de alimento, es necesaria una capacitación más profunda en el tema para dar a conocer ampliamente los beneficios y poder recomendarlos en pacientes críticos y sanos para un mejor desarrollo gastrointestinal, así como para reforzar el desarrollo del sistema inmune en los casos en que la lactancia materna no fuera posible.

Además, es necesario contar con el aval de la Sociedad Argentina de Pediatría, así como del Ministerio de Salud de la Nación, para fomentar esta práctica y esparcir el conocimiento en todos los lugares de atención pediátrica y de esta manera poder aprovechar los avances que los laboratorios han realizado para poder consumir un producto lo más parecido a la leche materna.

## V. BIBLIOGRAFÍA

- Arman M, Knol J. Quantitative real-time PCR assays to identify and quantify fecal *Bifidobacterium* species in infants receiving a prebiotic infant formula. *Applied Environmental Microbiology* 2005; 71: 2318-2324
- Arslanoglu S, et al. Early Dietary Intervention with a mixture of prebiotic oligosaccharides reduced the incidence of allergic manifestations and infections during the first two years of life. *The Journal of Nutrition* 2008; 138:1091-1095
- Bakker-Zierikzee AM, et al. 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;94:783-790
- Blanco A, Tellería JJ. Factores inmunológicos en la leche humana. En: Bermejo E, López M, Morán. *Nuevas perspectivas en nutrición infantil.* Madrid: Ergón; 1995. p: 39-49
- Boehm G y col. Prebiotic concept for infant nutrition. *Acta Paediatr.* 2003; 91: 557-564
- Boehm G y col. Prebiotics in infant formulas. *Journal of Clinical Gastroenterology* 2004; 38(supl. 2): 76-79
- Boehm G y col. Supplementation of a bovine milk formula with an oligosaccharide mixture increases counts of faecal bifidobacteria in preterm infants. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* 2002; 86(3): F178-181
- Boehm G, Stahl B. Oligosaccharides. En: Mattila-Sandholm T (ed): *Functional dairy products.* Woodhead Publ Cambridge, 2003; 203-43
- Brunser O, Gotteland M, Cruchet S, Figueroa G, Garrido D, Steenhout P. Effect of milk formula with prebiotics on the intestinal microbiota of infants after an antibiotic treatment. *Pediatr Res.* 2006; 59: 451-456
- Bruzzese E, Volpicelli M, Salvini F, Bisceglia M, Lionetti P, Conquetti M, et al. Effect of early administration of GOS/FOS on the prevention of intestinal and extra-intestinal infections in healthy infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2006;42:e95
- Cantor CR. Biotechnology in the 21st century. *TIBTECH* 2000; 18: 6-7
- Chevalier B. Fisiología nutricional. En: Chevalier B. *Nutrición infantil.* Barcelona, España: Masson; 1997. p: 19-48
- Codex Alimentarius. Norma del Codex para Fórmula para Lactantes. *Codex Stan 72* 1981 (Enmendada en 1983, 1985, 1987. Rev. 2007)

- Crociani F. Degradation of complex carbohydrates by *Bifidobacterium* spp. *Int. J. Food Microbiol.* 1994; 24:199-210
- Deguchi Y y col. Effects of B1-4 galactooligosaccharides administration on defecation of healthy volunteers with constipation tendency. *Jpn. J. Nutr.* 1997; 55: 13-22
- Delzenne N, Kok N. Effects of fructans type prebiotics on lipid metabolism. *J Clinical Nutr* 2001; 73: 456S-458S
- Dominguez Vergara AM, et al. Revisión del papel de los oligosacáridos prebióticos en la prevención de infecciones gastrointestinales. *Archivos Latinoamericanos de Nutrición* 2009; 59(4): 358-368
- ESPGHAN Comitee on Nutrition. Guidelines on infant nutrition. I Recommendations for the composition of an adapted formula 1977; 262: 1-20
- ESPGHAN Committee on Nutrition. Prebiotic Oligosaccharides in Dietetic Products for Infants. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2004; 39:465–473
- Euler AR, Mitchell DK, Kline R, Pickering LK. Prebiotic effect of fructo-oligosaccharide supplemented term infant formula at two concentrations compared with unsupplemented formula and human milk. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2005; 40: 157-164
- Fanaro S, Jelinek J, Stahl B, Boehm G, Kock R, Vigi V. Acidic oligosaccharides from pectin hydrolysate as new component for infant formulae: effect on intestinal flora, stool characteristics, and pH. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2005; 41: 186-190
- Fomon S. Infant feeding in the 20th Century: Formula and Beikost. *Journal of Nutrition* 2001; 131:409S-420S
- Fomon SJ. *Nutrición del Lactante*. Madrid: Mosby/ Doyma Libros; 1995
- Gibson GR, Beatty ER, Wang X, Cummings JH. Selective stimulation of bifidobacteria in the human colon by oligofructose and inulin. *Gastroenterology* 1995; 108: 975-982
- Gibson GR, Roberfroid MB. Dietary modulation of the human colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics. *J.Nutr.* 1995; 125: 1401-1412
- Gibson GR, Wang X. Inhibitory effects of bifidobacteria. *J. Appl. Bacteriol.* 1996; 77: 412-420
- Gibson GR. Dietary modulation of the human gut microflora using the prebiotics oligofructose and inulin. *J. Nutr.* 1999; 129: 1438S-1441S
- György P. Bifidus factor I. A variant of *Lactobacillus bifidus* requiring a special growth factor. *Arch. Biochem. Biophys.* 1953; 48:193-201
- Harmsen HJ, Wildeboer-Veloo AC, Raangs GC, Wagendorp AA, Klinj N, Bindels JG. Analysis of intestinal flora development in breast-fed infants by using molecular identification and detection methods. *J Pediatric Gastroenterology Nutr.* 2000; 30:61-7

- Hernandez Carranza P, Jimenez Mungia MT. Propiedades funcionales de los fructooligosacáridos. *Temas selectos de Ingeniería de Alimentos* 2010; 4: 1-8
- Hernández Rodríguez M. Alimentación en la primera infancia. En: Hernández Rodríguez M, Sastre Gallego A. *Tratado de Nutrición*. Madrid, España: Ediciones Díaz de Santos; 1999; 52: 809-829
- Indrio J. et al. Prebiotics Improve Gastric Motility and Gastric Electrical Activity in Preterm Newborns. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2009; 49: 258-261
- Isely MB. Fórmulas Infantiles. En: Lorenzo J, *Nutrición del Niño Sano*. Argentina: Ed. Malon; 2002. p: 109-116
- Ito M, Deguchi Y y col. Influence of galactooligosaccharides on the human fecal microflora. *J. Nutr. Sci. Vitaminol.* 1993; 39: 635-640
- Johnson DB. Nutrition in infancy: evolving views on recommendations. *Nutrition today* 2007; 32(2): 63-68
- Kawase K. Efecto de los nutrientes en la microflora intestinal de infantes. *Jpn. J. Dairy Food Sci.* 1992; 31: 241-243
- Marteau P, Seksik P. Tolerance of probiotics and prebiotics. *J Clin Gastroenterol.* 2004; 38 Suppl 2: S67-69
- McVeagh P, Brand Miller J. Human milk oligosaccharides: Only the breast. *J. Pediatric Child Health* 1997; 33: 281-285
- Mihatsch WA, Hoegel J, Pohlandt F. Prebiotic oligosaccharides reduce stool viscosity and accelerate gastrointestinal transport in preterm infants. *Acta Paediatr.* 2006; 95: 843-848
- Milner JA. Functional foods: the US perspective. *American Journal of Clinical Nutrition* 2000; 71: 1654S-1659S
- Mitsuoka T y col. Effect of fructooligosaccharides on intestinal microflora. *Die Nahrung* 2007; 32:427-436
- Molina JA, Maldonado J. Características de la digestión y metabolismo en el lactante. En: Cruz Hernández M. *Tratado de pediatría*. Barcelona, España: Ed. Espaxs; 1993. p: 655-663
- Moro G, Arslanoglu S, Stahl B, Jelinek J, Wahn U, Boehm G. A mixture of prebiotic oligosaccharides reduces the incidence of atopic dermatitis during the first six months of age. *Arch Dis Child.* 2006;91:814-819
- Moro G, et al. Dosage-related bifidogenic effects of galacto- and fructooligosaccharides in formula-fed term infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2002; 34: 291-295
- Newburg DS, Neubauer SH. Carbohydrates in milk. En: Jensen RG. *Handbook of milk composition*. Estados Unidos: Academic Press; 1995. p:273-349

- Newburg DS. Oligosaccharides in human milk and bacterial colonization. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2000; 30:8S-17S
- Organización Mundial de la Salud. Código Internacional de comercialización de sucedáneos de la leche materna. Ginebra; 1981
- Ormaetxea Goiri V, Alimentos funcionales en nutrición pediátrica [Revisión temática]. *Boletín S Vasco* 2009; 41:53-56
- Palou A, Serra F. Perspectivas europeas sobre los alimentos funcionales. *Alimentación, Nutrición y Salud* 2000; 7(3): 76-90
- Park YK, Almeida MM. Production of fructooligosaccharides from sucrose by a transfructosylase from *Aspergillus niger*. *World J. Microbiol. Biotechnol.* 1991; 7: 331-334
- Pérez Conesa D. Adición de probióticos y prebióticos a fórmulas infantiles y su efecto sobre la biodisponibilidad mineral [tesis] España: Universidad de Murcia; 2003
- Roberfroid MB. Concepts and strategy of functional food science: the European perspective. *Am. J. Clin. Nutr.* 2000; 71(6): 1669S-1674S
- Salminen S y col. Functional food science and gastrointestinal physiology and function. *British Journal of Nutrition* 1998; 80:147S-171S
- Sánchez Valverde F, Olivera JE. Alimentación complementaria: revisión histórica 1990; 3: 5-9
- Sanz Y, Collardo MC, Dalmau J. Contribución de la microbiota intestinal y del género *Bifidobacterium* a los mecanismos de defensa del huésped frente a patógenos gastrointestinales. *Acta Pediatr. Esp.* 2006; 64: 74-78
- Splett PL, Story M. Child nutrition: objectives for the decade. *American Journal of Clinical Nutrition* 2001; 91: 665-668
- Tannock GW. The acquisition of the normal microflora of the gastrointestinal tract. En: Gibson S. *Human health: the contribution of microorganisms*. Londres: Springer-Verlag; 1994. p. 1-16
- Tissier H. Rechercher sur la flore intestinale des nourissons (etat normal et pathologique). Thèse de médecine de l'université de Paris, 1900
- Tojo R, Leis R, Pavón P y col. Leche humana y fórmulas infantiles: comparación nutricional. En: Bermejo E, López M, Morán. *Nuevas perspectivas en nutrición infantil*. Madrid: Ergón; 1995. p: 23-28
- Vandenplas Y. Oligosaccharides in infant formula. *Br. J. Nutr.* 2002; 87: 293S-296S
- Voragen AGJ. Technological aspects of functional food-related carbohydrates. *Trends Food Sci. Technol.* 1998; 9: 328-335
- Yoshioka H y col. Development and differences of intestinal flora in the neonatal period in breast-fed and bottle-fed infants. *Pediatrics* 1997; 10:11-17

- Yoshioka H y col. Development of the normal intestinal flora and its clinical significance in infant and children. *Pediatrics* 2000; 72:317-321