

# Pre y probióticos en patología digestiva

Luis Peña Quintana

Unidad de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica. Complejo Hospitalario Universitario Insular - Materno-Infantil. Las Palmas. Universidad de Las Palmas de Gran Canaria.

## Resumen

Los probióticos son microorganismos vivos que, al ser administrados en cantidades adecuadas, ejercen una acción benéfica sobre la salud del huésped.

Los principales probióticos son los *Lactobacilos*, las *Bifidobacterias* y algunos hongos.

Sus mecanismos de acción varían desde competir en la luz intestinal por el espacio y los nutrientes, producir antibióticos naturales, adherirse competitivamente a los receptores intestinales o modular la respuesta inmune.

Las posibilidades terapéuticas en patología digestiva son variadas, siendo las más demostradas en la infancia la prevención y el trata-

miento de la diarrea aguda y la inducida por antibióticos. Se necesitan más estudios para verificar su utilidad en otras patologías.

El término prebiótico se refiere a un ingrediente alimentario no digerible que afecta beneficiosamente al huésped mediante la estimulación selectiva del crecimiento y/o actividad de una o un número limitado de bacterias en el colon, tratando de influir positivamente en la microflora intestinal mediante la dieta, mejorando la salud del huésped. La eficacia de los prebióticos está ligada a su capacidad de resistir la digestión en el intestino delgado y alcanzar el colon.

Los principales prebióticos son los fructooligosacáridos y los galactooligosacáridos, incluyendo los oligosacáridos de la leche materna.

En la actualidad la investigación y el uso en la práctica clínica tanto de los probióticos como de los prebióticos es un importante campo de la Pediatría.

**Palabras claves:** *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Probióticos*, *Prebióticos*, *Simbióticos*, *Saccharomyces*

Los probióticos son definidos por la FAO como "microorganismos vivos que, al ser administrados en cantidades adecuadas, ejercen una acción benéfica sobre la salud del huésped", debiendo reunir una serie de condiciones para ser considerados como tales (tabla 1).

Los principales probióticos, entre otros, son los *Lactobacilos*, las *Bifidobacterias* y algunos hongos<sup>(1)</sup> (tabla 2).

Sus mecanismos de acción varían, entre otros, desde competir en la luz intestinal por el espacio y los nutrientes, producir antibióticos naturales, adherirse competitivamente a los receptores intestinales o modular la respuesta inmune<sup>(2)</sup>.

Las posibilidades terapéuticas en patología

**Tabla 1.**  
**Condiciones de los probióticos**

- Procedencia humana
- No poseer patogenicidad
- Supervivencia a su paso por el intestino (alta resistencia) y poder recuperarse en las heces:
  - Resistencia proteolítica
  - Estable frente ácidos y bilis
  - No conjugarse con las sales biliares
- Viabilidad y estabilidad al llegar a su lugar de acción en el intestino (supervivencia en el ecosistema intestinal)
- Capacidad para adherirse a la superficie de las mucosas y prevenir la colonización y adhesión de microorganismos patógenos
- Efectos positivos sobre la respuesta inmune y sobre la salud humana
- Capacidad para ser preparado de forma viable durante su utilización, almacenamiento y a gran escala (poder ser utilizados tecnológicamente)

... digestiva son variadas (tabla 3), siendo las más demostradas en la infancia la prevención y el tratamiento de la diarrea aguda y la inducida por antibióticos. Se necesitan más estudios para verificar su utilidad en otras patologías<sup>(3,4)</sup>.

Recientemente el autor ha realizado una revisión de los probióticos<sup>(5)</sup> en esta misma revista, a la que remitimos al lector.

## Prebióticos

### Concepto

El término prebiótico fue introducido en 1995 por Gibson y Roberfroid<sup>(6)</sup>, que definieron como prebiótico a “un ingrediente alimenticio (natural o sintético) que beneficia al huésped actuando selectivamente en el crecimiento y/o actividad de su flora bacteriana colónica”.

El término prebiótico se refiere, por tanto, a un ingrediente alimentario no digerible que afecta beneficiosamente al huésped mediante la estimulación selectiva del crecimiento y/o actividad de una o un número limitado de bacterias en el colon, tratando de influir positivamente en la microflora intestinal mediante la dieta, mejorando la salud del huésped.

La eficacia de los prebióticos está ligada a su capacidad de resistir la digestión en el intestino delgado y alcanzar el colon.

Debemos tener en cuenta que la leche humana posee una concentración importante de oligosacáridos (OSLH) con efecto prebiótico, que suponen cuantitativamente el tercer componente de la misma, tras la lactosa y los lípidos.

### Características y funciones

Para ser considerado como prebiótico el componente alimenticio debe poseer una serie de características que se exponen en la tabla 4.

Para que un ingrediente alimentario se considere prebiótico no debe ser hidrolizado ni absorbido en el tracto digestivo superior; tiene que ser un sustrato selectivo de uno o un número limitado de bacterias colónicas beneficiosas; debe modificar el equilibrio de la microflora a favor de una composición mejor, y debe producir efectos beneficiosos sistémicos o luminales.

**Tabla 2.**  
**Principales probióticos usados en la clínica**

<b>Lactobacillus</b>
<i>L. rhamnosus GG</i>
<i>L. acidophilus</i>
<i>L. acidophilus Lat 11/83</i>
<i>L. bulgaricus</i>
<i>L. casei</i>
<i>L. casei Shirota</i>
<i>L. salivarius</i>
<i>L. johnsonii La1</i>
<i>L. reuteri</i>
<i>L. plantarum</i>
<i>L. lactis cremoris</i>
<i>L. kefir</i>
<i>L. brevis</i>
<i>L. buchneri</i>
<i>L. gasseri</i>
<i>L. sakei</i>
<i>L. fermentum</i>
<i>L. crispatus</i>
<i>L. cellobiosus</i>
<i>L. curvatus</i>
<b>Bifidobacterium</b>
<i>B. infantis</i>
<i>B. longum</i>
<i>B. lactis</i>
<i>B. breve</i>
<i>B. bifidum</i>
<i>B. adolescentes</i>
<b>Enterococcus</b>
<i>E. Faecium</i>
<i>E. faecalis</i>
<b>Streptococcus</b>
<i>S. thermophilus</i>
<i>S. salivarius</i>
<b>Saccharomyces</b>
<i>S. boulardii</i>
<i>S. cerevisiae.</i>
<b>Otros</b>
<i>Lactococcus lactis, cremoris, diacetyllactis</i>
<i>Bacillus subtilis, coagulans</i>
<i>Leuconostoc spp</i>
<i>Escherichia coli Nissle 1917</i>
<i>Pediococcus acidilactici</i>
<i>Propionibacterium freudenreichii</i>

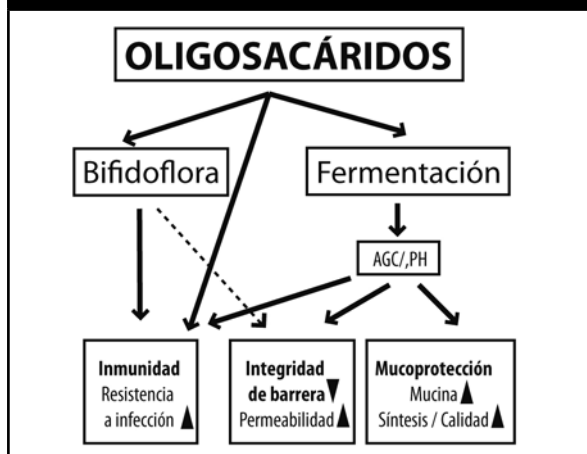
**Tabla 3.**  
**Efectos beneficiosos de los Probióticos en patología gastrointestinal**

Diarrea Aguda
Diarrea del viajero
Diarrea asociada a antibióticos
<i>Helicobacter Pylori</i>
<i>Cryptosporidium</i> y <i>Giardia Lamblia</i>
Enterocolitis necrotizante
Colon Irritable
Enfermedad Inflamatoria Intestinal
Sobrecrecimiento bacteriano intestinal
Encefalopatía hepática
Hígado graso no alcohólico
Pancreatitis
Intolerancia a la lactosa
Estreñimiento
Prevención del cáncer

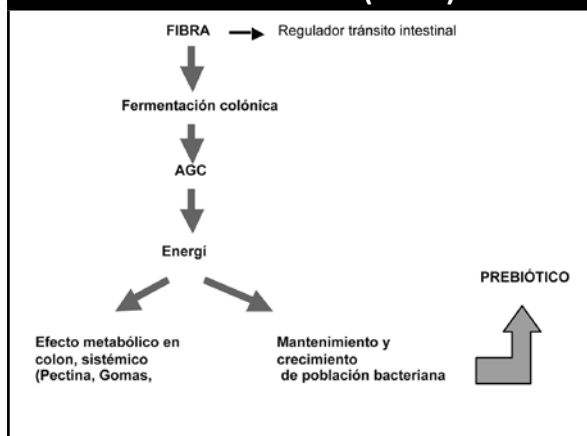
**Tabla 4.**  
**Características de los prebióticos**

- Resisten a la digestión por las hidrolasas en el intestino delgado
- No son absorbidos en la parte superior del tracto digestivo
- Sustratos selectivos de una o de un grupo reducido de bacterias colónicas beneficiosas, mediante estimulación de su número o de su actividad metabólica
- Mantienen el equilibrio de la flora colónica a favor de una composición mejor
- Producen efectos beneficiosos luminales y sistémicos en el huésped que lo ingiere mediante la producción de energía, sustratos metabólicos y micronutrientes útiles

**Figura 1.**  
**Efectos de los oligosacáridos de leche humana (OSLH).**  
**Modificado de Boehm G et al (7)**



**Figura 2.**  
**Efectos de los ácidos grasos de cadena corta (AGCC)**



La utilización de los prebióticos por las bacterias colónicas conlleva la producción de energía (se ha calculado en 1.5 Kcal/g), L-lactato, ácidos grasos de cadena corta (AGCC: acetato, propionato y butirato en una proporción molar de 60:25:15, respectivamente) y otros compuestos como CO<sub>2</sub>, H<sub>2</sub>, H<sub>2</sub>O y CH<sub>4</sub>. No son excretados en las deposiciones, lo que demuestra una fermentación por la flora colónica.

Los AGCC poseen unos efectos muy importantes en el intestino grueso, el metabolismo de macronutrientes y la prevención de enfermedades (Figura 1 y 2)<sup>(7)</sup>, representando el 60-70% de la energía del epitelio colónico.

Los AGCC se absorben rápidamente por la mucosa colónica y pueden utilizarse como fuente de energía entre comidas, aunque su eficiencia es sólo del 69%. Pueden actuar directa o indirectamente sobre las células intestinales, además de participar en el control de diversos procesos como la proliferación mucosa, la inflamación, reduciendo la actividad enzimática colónica implicada en la carcinogénesis colo-rectal, la absorción de minerales y la eliminación de compuestos nitrogenados. Específicamente disminuyen el pH del lumen intestinal a valores más ácidos (potenciado por la producción de ácido láctico), incrementan la absorción de minerales como el calcio, el magnesio, el zinc y el hierro y estimulan la reabsorción de agua y sodio aumentando la consistencia y el tamaño del bolo fecal (efecto laxante). El butirato es el principal fuel para el colonocito frente a otros sustratos como la glucosa y la glutamina, estimulando el crecimiento y la mejora de la función de la mucosa intestinal, sirviendo por otra parte como precursor de la síntesis hepática de cuerpos cetónicos, glutamato y glutamina, que a su vez es el principal combustible para el enterocito. El propionato interviene a nivel hepático en la neoglucogénesis y en la síntesis de colesterol. El acetato interviene a nivel hepático en la producción de cuerpos cetónicos, glutamato, glutamina y en la síntesis de lípidos.

## Productos prebióticos

Teóricamente cualquier alimento que llegue al colon sin ser degradado, como la fibra dietética, el almidón resistente, algunos péptidos o proteínas pudiera ser considerado como prebiótico, aunque en la práctica queda delimitado a los oligosacáridos no digeribles (NDOs).

Los oligosacáridos presentes en la dieta difieren en su estructura química: por el número (de 2 a 20) o el tipo de anillo principal (ej: glucosil, fructosil, galactosil, xiloxil etc.), la posición y conformación de los grupos ( $\alpha$ -, $\beta$ -, etc.). Estas características no sólo repercuten en las propiedades físicas de los oligosacáridos sino en la utilidad como ingredientes alimentarios y en su papel en el tracto gastrointestinal.

En la tabla 5 se muestran los hidratos de carbono que pueden cumplir estos requisitos y que son objeto de investigación. Entre ellos, la inulina y sus derivados, los fructo-oligosacáridos (FOS), son los oligosacáridos con mayor evidencia de efecto prebiótico por su efecto estimulador sobre las bifidobacterias y, en menor grado sobre los lactobacilos.

Dentro de los prebióticos de origen lácteo destacan los galacto-oligosacáridos (GOS).

En los últimos años la lactosa ha sido uno de los substratos utilizados para la producción de factores bifidogénicos, aunque en menor número de estudios que los anteriores<sup>(8-14)</sup>, destacando:

- La lactulosa.
- El lactitol.
- La lactosacarosa.

### Fructo oligosacáridos (FOS)

Son oligosacáridos lineales, de cadena media o corta, formados por moléculas de fructosa unidas con enlaces glucosídicos  $\beta$ -1,2 unidos o no a una molécula de glucosa y con diferentes grados de polimerización, de 2-20 unidades en el caso de los FOS y de 2-60 unidades en el caso de la inulina.

Debido a la  $\beta$  configuración del anomérico C2 en los monómeros de fructosa, los fructanos tipo inulina son resistentes a la hidrólisis por las enzimas digestivas (alfa-glucosidasa, maltasa – isomaltasa, sacarasa) que son específicas de las uniones alfa-oxídicas, siendo resistentes a la digestión en la parte superior del tracto gastrointestinal, por lo que se ha propuesto que se les clasifique como “alimento colónico”<sup>(11-17)</sup>.

Los FOS se pueden obtener a partir de la sucrosa, utilizando la actividad trans-fructosilación de la enzima  $\beta$ -fructosil-furanosidasa, derivada del aspergillus Níger.

**Tabla 5.**  
Composición química y características de los carbohidratos prebióticos

Componente	Composición	GP*
Inulina	$\beta$ (2-1) fructano	2-65
Fructo-oligosacárido	$\beta$ (2-1) fructano	2-8
Galacto-oligosacárido	Oligogalactosa (85%)	
Oligosacárido de soja	Rafinosa/Estaquiosa	2-3
Xilo-oligosacáridos	Xilosa con uniones $\beta$ (1-4)	2-4
Isomalto-oligosacárido	Oligómeros de glucosa con uniones $\alpha$ (1-6)	2-8
Oligosacáridos Transgalactosilados	6' galactosil-lactosa	2-8
Lactulosa	Galactosil $\beta$ (1-4) fructosa	

Tanto la inulina como los FOS se fermentan completamente en la parte inferior del colon y preferentemente por las bifidobacterias y en menor proporción por los lactobacilos. Si inicialmente están ausentes la bifidobacterias los FOS ingeridos de forma habitual no inducen una colonización de las mismas.

Las fuentes más habituales que contienen fructanos tipo inulina y FOS se encuentran en cantidades significativas en una amplia variedad de verduras y frutas: espárragos, ajo, puerro, cebolla, alcachofa, raíces de achicoria, trigo, plátano y se conocen como “oligosacáridos no digeribles”.

### Galacto oligosacáridos (GOS)

Son oligosacáridos presente en la leche materna (LM), que están formados por moléculas lineales de galactosa unidas a moléculas de glucosa mediante enlaces glucosídicos  $\beta$ -1,4.

Los GOS se pueden producir a partir de la lactosa utilizando la actividad galactosiltransferasa derivada de aspergillus oryzae, streptococcus termophilus y crytococcus laurenti.

Son fermentados en la parte superior del colon preferentemente por bifidobacterias y ciertos lactobacilos. Los estudios de digestibilidad de los GOS realizados in vitro demuestran que son estables en pH ácido y la lactasa y otras enzimas digestivas no los hidrolizan<sup>(18)</sup>.

Se han realizado numerosos estudios clínicos tanto en adultos como en niños para valorar el efecto prebiótico de FOS y GOS. Todos han demostraron que los FOS-GOS son oligosacáridos prebióticos y que poseen el potencial de incrementar el índice de bifidobacterias y en menor medida de lactobacilos en el colon tanto en modelos animales in vitro e in vivo, así como en humanos<sup>(19-21)</sup>. La intensidad del efecto bifidogénico se correlaciona inversamente con la cantidad inicial de Bifidobacterias en heces.

### Oligosacáridos de leche humana (OSLH)

La leche humana (LH) contiene un 1% de oligosacáridos neutros y un 0,1 % de oligosacáridos ácidos, con una concentración de 15-23 grs./L. en leche calostroal (170 mg/kg) y de 8-12 grs./L. en leche transicional y madura (20 mg/kg).

Se han detectado hasta 130 especies moleculares distintas del tipo Galacto-oligosacáridos (GOS) y Fructo-oligosacáridos (FOS) en LH, distinguiéndose más de 1.200 isómeros por espectrometría de masas.

Los oligosacáridos neutros presentes en la LH, incluyendo los que contienen lactosa en el terminal reductor, la N-acetil-glucosamina, el ácido siálico y los oligómeros de glucosa, galactosa y fructosa influyen de forma importante para que la microflora intestinal esté dominada por bifidobacterias y lactobacilos. La mayoría de estos oligosacáridos no se absorben y llegan al colon donde son fermentados por la flora intestinal.

Su distribución varía según la procedencia materna, probablemente determinada por los determinantes genéticos Se y Le.

La función de los OSLH son:

- Convertirse en fuente de energía.
- Proporcionar monosacáridos a las glucoproteínas o glucolípidos de las membranas celulares.
- Competir con los receptores de membrana en el epitelio intestinal de bacterias y virus patógenos (poder antiinfeccioso).
- Proporcionar ácido siálico a los gan-

gliósidos.

- Acción bifidogénica: Principal fuente de energía y de carbono para las bacterias del género bifidobacterium bifidus (efecto prebiótico).
- Interacción directa con las células inmunitarias, mediante la producción de citocinas y activación de linfocitos T (estudios in vitro en derivados de la sangre de cordón umbilical humano)<sup>(18-19)</sup>.

### Posibilidades terapéuticas

Los posibles efectos beneficiosos y las potenciales áreas de acción de los prebióticos son múltiples y quedan especificadas en las tablas 6 y 7<sup>(8-11)</sup>, siendo uno de sus objetivos principales el incremento de Lactobacillus y Bifidobacterium, reduciendo otras bacterias potencialmente patógenas como Bacteroides, Clostridium y Enterobacteriaceae.

Con respecto a las fórmulas infantiles y teniendo como base la LH, parece razonable diseñar una mezcla de FOS y GOS con una distribución similar a la de los oligosacáridos de la leche materna, que consiga un efecto prebiótico semejante. La adición de prebióticos en fórmulas infantiles ha permitido imitar los efectos de la LH en la flora de los lactantes, aunque no hay datos suficientes para establecer unos contenidos máximos o mínimos en las fórmulas infantiles. Se ha desarrollado una mezcla prebiótica compuesta en un 90% por GOS de cadena corta y en un 10% de FOS de cadena larga adicionada a las fórmulas infantiles que consigue parecerse a los oligosacáridos de la LH en tamaño y distribución molecular, realizándose nuevos estudios para comprobar otras concentraciones de GOS en exclusiva o combinados con FOS<sup>(19-22)</sup>. Sin embargo aún permanece en controversia<sup>(23,24)</sup> y son necesarias nuevas investigaciones sobre todo de coste-eficacia.

Saavedra y Tschernia<sup>(8)</sup> han apuntado una disminución en la incidencia de diarrea de origen viral y en las infecciones respiratorias de vías altas de lactantes que recibieron cereales suplementados con oligofructosa (1,1 g/día) entre los 4 y 24 meses de edad.

Se encuentran en investigación su uso para la prevención y tratamiento de problemas alérgicos en la infancia<sup>(25,26)</sup>.

\*\*\* En adultos Hanai H y cols.<sup>(27)</sup> refieren cierto beneficio en el mantenimiento de la remisión en Colitis Ulcerosa, no existiendo suficiente evidencia científica en la actualidad.

También se ha señalado su posible efecto en la prevención o disminución de procesos cancerígenos<sup>(26)</sup>; aunque no existen estudios en humanos.

Los estudios en la prevención de la Diarrea Aguda asociada a antibióticos usando Inulina y FOS tampoco son concluyentes<sup>(28)</sup>.

Se ha demostrado su eficacia en las soluciones de rehidratación oral<sup>(29)</sup>.

### Normativas y seguridad del uso de prebióticos

La Comunidad Europea define a los GOS como ingredientes alimentarios y no como aditivos y a los FOS como alimentos o ingredientes alimentarios naturales, ya que de forma natural se hayan presentes en muchos alimentos habituales de la dieta del adulto.

El Comité Científico de Alimentación de la Comunidad Europea<sup>(30)</sup> considera que:

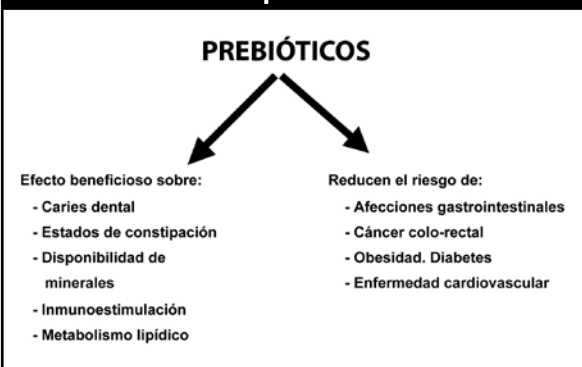
- Una mezcla de 90 % de GOS / 10% de FOS y en una concentración de hasta 0,8 gr/100 ml. es segura tanto en las fórmulas de inicio como en las de continuación.
- No se deben usar otros fructanos.
- Inducen un relativo beneficio en la constipación.
- El Comité no emite información en la prevención de infecciones y fenómenos alérgicos.
- Indica que se precisan más estudios sobre sus efectos beneficiosos en lactantes.

En la revisión del contenido de nutrientes de las fórmulas infantiles realizado por el Comité de expertos de la Sociedad Americana de Ciencias de la Nutrición, se señala que hasta el momento no hay datos suficientes para establecer unos contenidos máximos o mínimos en las fórmulas infantiles. Lo mismo ocurre para las fórmulas de pretérmino.

**Tabla 6.**  
**Efectos beneficiosos de los prebióticos**

- Estimulan la absorción de minerales (calcio, zinc, hierro, magnesio)
- Estimulan la función inmune
- Papel protector del cáncer de colon
- Reducen las infecciones intestinales
- Reducen las infecciones del tracto genitourinario
- Acción laxante
- Sustrato energético para los colonocitos
- Al fermentar producen AGCC, se acidifica el medio (baja el Ph) y disminuye la proliferación de bacteroides tipo Clostridium

**Tabla 7.**  
**Áreas potenciales de acción de los prebióticos**



La Sociedad Europea de Gastroenterología Hepatología y Nutrición Pediátrica<sup>(31)</sup> en un reciente informe indica que aún no existen datos suficientes para recomendar la adición de prebióticos ni probióticos de forma sistemática a las fórmulas infantiles, aconsejándose nuevos estudios.

El Comité de Nutrición de la ESPGHAN en un comunicado sobre oligosacáridos prebióticos en productos dietéticos para niños<sup>(32)</sup>, indica que existen pocos estudios hasta la actualidad, no recomendándolos para la prevención o el tratamiento, que es claro el aumento en el número total Bifidobacterias, que no existen publicaciones sobre otros beneficios, que no inducen efectos adversos y que deben ser evaluados en prematuros y en la inmunodeficiencia.

La última directiva de la Comunidad Europea<sup>(33)</sup> emite el siguiente comunicado:

- Las fórmulas de inicio y de continuación deben poseer una concentración inferior a 0.8 g/100 ml con una proporción de 90% GOS/10% FOS.
- Podrán utilizarse diferentes combinaciones y niveles máximos de FOS y GOS según los análisis de los datos disponibles de beneficios esperados y seguridad, así como de los estudios pertinentes.

Dosis elevadas de prebióticos pueden inducir síntomas abdominales con dolor y diarrea osmótica como consecuencia de la fermentación colónica.

## Simbióticos

Un simbiótico es la asociación de un probiótico con un prebiótico con el objetivo de lograr un alargamiento de la supervivencia y una mayor eficacia del probiótico.

Debemos recalcar que el primer simbiótico que recibe el niño es la LH ya que contiene OSHL con efecto prebiótico y bacterias probióticas.

Las combinaciones pueden ser múltiples siendo las más utilizadas: FOS y Bifidobacterias; FOS y Lactobacilos; Lactitol y Lactobacilos (leches fermentadas) o GOS y Bifidobacterias.

Existen algunas evidencias que sugieren que los efectos más beneficiosos de los simbióticos a nivel clínico se obtienen suministrando diversas bacterias ácido lácticas cuidadosamente seleccionadas y varios tipos de fibras como sustrato para la fermentación.

Es conocido que las bacterias ácido lácticas que crecen en las plantas tienen una mayor capacidad de fermentar la fibra que las que consumimos con los alimentos.

## Bibliografía

1. Moreno Villares JM. Flora bacteriana intestinal. *An Pediatr Monog* 2006; 4: 12-9.
2. Ortiz-Andrellucchi A, Sánchez-Villegas A, Rodríguez-Gallego C, Lemes A, Molero T, Soria A, et al. Immunomodulatory effects of the intake of fermented milk with *Lactobacillus casei* DN114001 in lactating mothers and their children. *Br J Nutr*. 2008; 17:1-12.
3. Peña Quintana L, Serra Majem L. Uso de probióticos, prebióticos y simbióticos en patología humana: Efectos preventivos y terapéuticos. *Pediátrika* 2000; 20:279-289.
4. Peña Quintana L. Probióticos: Situación actual y líneas de investigación. *An Pediatr Monog* 2006; 4: 42-53
5. Peña Quintana L. Probióticos en la edad pediátrica. *Can Pediat* 2011; 35: 33-39.
6. Gibson GR, Roberfroid MB. Dietary modulation of human colonic microbiota. Introducing the concept of prebiotics *J Nutr* 1995;125:1401-1412.
7. Boehm G, Stahl B, Garssen J, Bruzzese E, Moro G. Prebiotics in infant formulas. Immune modulators during infancy. *Nutrafoods* 2005; 4: 51-57.
8. Saavedra JM, Tschernia A. Human studies with probiotics and prebiotics: clinical implications. *Br J Nutr* 2002;87 (Suppl 2): 241-246.
9. Yamashiro Y, Castaneda C, Davidson G, Gibson G, Penna FJ, Mack D et al. Biotherapeutic and nutraceutical agents: Working Group Report of the Second World Congress of Pediatrics Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004;39 (Suppl 2): 596- 600.
10. Agget PJ, Agostoni C, Axelsson N, Edwards CA, Goulet O, Hernell O et al. Nondigestible carbohydrates in the diets of infants and young children: A commentary by ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003; 36:329-37.
11. Conway PL. Prebiotics and human health: the state of the art and future perspectives. *Scand J Nutr* 2001;45:58-75.
12. Guarner F. Enteric flora in health and disease. *Digestion* 2006; 73 (Suppl 1): 5-12.
13. Cummings JH, Macfarlane GT, Englyst HN. Prebiotic digestion and fermentation. *Am J Clin Nutr* 2001; 73 (Suppl 2): 415-420.
14. MacFarlane S, MacFarlane GT, Cumings JH. Review article: Prebiotics in the gastrointestinal tract. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24:701-714.

15. Rombeau J. Investigations of short-chain fatty acids in humans. *Clin Nutr* 2004; 1 (Suppl 2):19-23.
16. Meier R, Gassull MA. Effects and benefits of fibre in clinical practice. *Proceeding of a Consensus Conference. Clin Nutr* 2004; 1 (Suppl 2): 1- 80.
17. Polvorosa A. Oligosacáridos prebióticos utilizados en formulas infantiles. Estudio comparativo entre las diferentes fórmulas comercializadas. *Pediatrics* 2004; 24 (Suppl 1):18-24.
18. Vandenplas Y. Oligosaccharides in infant formula. *Br J Nutr* 2002; 87 (Suppl 2):293-296.
19. Oliveros Leal L, Moreno Villares JM. Prebióticos en fórmulas infantiles. *An Pediatr Monogr* 2006;4:20-29.
20. Moro G, Minoli I, Mosca M, Fanaro S, Jelinek J, Stahl J et al. Dosage-related bifidogenic effects of galacto-and fructo-oligosaccharides in formula fed infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002; 34:291-295.
21. Boehm G, Jelinek J, Stahl B, Van Laere K, Knol J, Fanaro S et al. Prebiotics in infant formulas. *J Clin Gastroenterol* 2004;38 (Suppl 2): 76-9.
22. Fanaro S, Marten B, Bagna R, Vigi V, Fabris C, Peña-Quintana L, et al. Galacto-oligosaccharides are Bifidogenic and Safe at Weaning: a Double Blind Randomized Multicenter Study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2009;48:82-8.
23. Mugambi MN, Musekiwa A, Lombard M, Young T, Blaauw R. Synbiotics, probiotics or prebiotics in infant formula for full term infants: a systematic review. *Nutr J.* 2012 ;11:81.
24. Mugambi MN, Musekiwa A, Lombard M, Young T, Blaauw R. Probiotics, prebiotics infant formula use in preterm or low birth weight infants: a systematic review. *Nutr J.* 2012;11:58.
25. Thomas DW, Greer FR; American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition; American Academy of Pediatrics Section on Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. Probiotics and prebiotics in pediatrics. *Pediatrics.* 2010;126:1217-31.
26. Foisy M, Boyle RJ, Chalmers JR, Simpson EL, Williams HC. Overview of Reviews The prevention of eczema in infants and children: an overview of Cochrane and non-Cochrane reviews. *Evid Based Child Health.* 2011;6:1322-1339.
27. Hanai H, Kanauchi O, Mitsuyama K, Andoh A, Takeuchi K, Takayuki I, et al. Germinated barley foodstuff prolongs remission in patients with ulcerative colitis. *Int J Mol Med.* 2004;13:643-7.
28. ESPGHAN Working Group on Probiotics and Prebiotics, Szajewska H, Weizman Z, Abu-Zekry M, Kekez AJ, Braegger CP, Kolacek S, et al. Inulin and fructo-oligosaccharides for the prevention of antibiotic-associated diarrhea in children: report by the ESPGHAN Working Group on Probiotics and Prebiotics. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012 ;54:828-9.
29. Frohna JG. Oral rehydration solution with zinc and prebiotics decreases duration of acute diarrhea in children. *J Pediatr.* 2011;159:166-7.
30. EC Scientific Committee on Food. Report of the Scientific Committee on Food on the Revision of Essential Requirements of Infant Formulae and Follow-on Formulae. Brussels, 18 may 2003.
31. Braegger C, Chmielewska A, Decsi T, Kolacek S, Mihatsch W, Moreno L, et al. ESPGHAN Committee on Nutrition. Supplementation of infant formula with probiotics and/or prebiotics: a systematic review and comment by the ESPGHAN committee on nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2011 ;52:238-50.
32. ESPGHAN. Committee on Nutrition. Prebiotic oligosaccharides in dietetic products in infant: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004; 39:465-73.
33. Directiva 2006/141/CE de la comisión 22/12/2006 relativa a los preparados para lactantes y preparados de continuación.