

Conferencia de Clausura. Nutrición sinérgica para el lactante

Más allá de los HMOs. La leche materna como modelo

J.J. DÍAZ MARTÍN

Sección de Gastroenterología y Nutrición pediátrica. Profesor asociado de Pediatría. Área de Gestión clínica de la infancia y la adolescencia. Hospital Universitario Central de Asturias. Universidad de Oviedo.

RESUMEN

Introducción. La leche humana (LH) es el alimento ideal para los lactantes. A corto plazo, reduce infecciones respiratorias y otitis media, y a largo plazo, mejora el desarrollo cognitivo y reduce el riesgo de enfermedades metabólicas como la obesidad. La LH es, además, crucial para el desarrollo de la microbiota del recién nacido. Mientras que una microbiota equilibrada se asocia con mejores resultados de salud, la existencia de disbiosis se asocia al desarrollo de enfermedades crónicas y disfunciones del sistema inmune.

Desarrollo. Dos componentes fundamentales de la LH son su propia microbiota y los oligosacáridos (HMOs). Los HMOs varían en cantidad y composición a lo largo de la lactancia y entre sus numerosas funciones, destaca su papel como prebióticos. Dependiendo de la diferente capacidad de las bacterias para metabolizar los HMOs, estos inducen selectivamente el desarrollo de especies bacterianas concretas, entre las que destaca *Bifidobacterium infantis*. La LH aporta tanto HMOs como *B. infantis*, lo que la convierte en un simbiótico. Ambos componentes aportan efectos beneficiosos de forma individual, pero además aportan efectos sinérgicos.

Conclusiones. La LH es el mejor alimento que puede recibir un lactante por sus múltiples beneficios, alguno de los cuales están basados en su efecto sobre la microbiota intestinal del mismo. La presencia de HMOs y la propia microbiota de la LH, con bacterias como *B. infantis*, son determinantes en la consecución de dichos beneficios.

Palabras clave: Leche humana; Microbiota; Disbiosis; Simbióticos.

BEYOND HMOs. BREAST MILK AS A MODEL

ABSTRACT

Introduction. Human milk (HM) is the ideal food for infants. In the short term it reduces respiratory infections and otitis media, and in the long term it improves cognitive development and reduces the risk of metabolic diseases such as obesity. HM is also critical for the development of the newborn's microbiota. While a balanced microbiota is associated with better health outcomes, the presence of dysbiosis is associated with the development of chronic disease and immune dysfunction.

Development. Two fundamental components of HM are its own microbiota and oligosaccharides (HMOs). HMOs vary in quantity and composition throughout lactation, and among their many functions, their role as prebiotics stands out. Depending on the ability of bacteria to metabolise HMOs, they selectively induce the development of specific bacterial species, among which *Bifidobacterium infantis* stands out. HM could be considered a synbiotic, as it provides both HMOs and *B. infantis*. Both components have beneficial effects individually, but they also have synergistic effects.

Conclusions. HM is the best food an infant can receive due to its multiple benefits, some of which are based on

Correspondencia: diazmjuan@uniiovi.es

© 2024 Sociedad de Pediatría de Asturias, Cantabria, Castilla y León

Este es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la licencia Reconocimiento-No Comercial de Creative Commons (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/deed.es>), la cual permite su uso, distribución y reproducción por cualquier medio para fines no comerciales, siempre que se cite el trabajo original.

its effect on the infant's gut microbiota. The presence of HMOs and the HM microbiota itself, with bacteria such as *B. infantis*, are critical in achieving these benefits.

Keywords: Human milk; Microbiota; Dysbiosis; Synbiotics.

INTRODUCCIÓN

La leche humana (LH) es el mejor alimento que puede recibir un lactante. De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud, los lactantes deben recibir lactancia materna exclusiva durante los primeros 6 meses de vida debido a los múltiples efectos beneficiosos que supone. No solo suponen efectos beneficiosos a corto plazo, con una menor prevalencia de infecciones respiratorias y otitis media en los primeros años de vida, sino también a largo plazo, con efectos beneficiosos sobre el desarrollo cognitivo y un menor riesgo de enfermedades metabólicas como la obesidad⁽¹⁾.

La LH es una matriz muy compleja que contiene gran cantidad de elementos bioactivos⁽²⁾, con lo que es muy difícil poder achacar dichos efectos beneficiosos a un componente determinado. No obstante, sabemos que la LH es uno de los principales determinantes del desarrollo de la microbiota del recién nacido⁽³⁾. Por otro lado, sabemos que el establecimiento de una microbiota equilibrada se asocia a múltiples resultados de salud para el lactante y que, por el contrario, el establecimiento de una microbiota desequilibrada (disbiosis), se asocia al desarrollo de enfermedades crónicas no comunicables y a una disfunción del sistema inmune, con mayor probabilidad de desarrollar alergias y enfermedades autoinmunes⁽⁴⁾.

Dentro de los componentes de la LH, hay dos que son fundamentales a la hora de dirigir el establecimiento adecuado de una microbiota saludable: la propia microbiota de la LH y los oligosacáridos de la LH (HMOs).

MICROBIOTA DE LA LH

Aunque durante un tiempo se pensó que la LH era un líquido estéril, actualmente se sabe que contiene un número significativo de bacterias. Se estima que la LH contiene entre 10^4 y 10^6 ufc/ml, procedentes de más de 700 especies diferentes. Los géneros predominantes en la misma son *Streptococcus* y *Staphylococcus* y su composición determina la composición de la microbiota del neonato. Aproximadamente el 28% de las bacterias que recibe el neonato en el primer mes de vida proceden de la LH mientras que el 10% restante, procede de la piel de la areola mamaria⁽⁵⁾.

TABLA I. Funciones de la microbiota de la LH.

Establecimiento de la microbiota del lactante
Inhibición de desarrollo de patógenos: <ul style="list-style-type: none"> – Exclusión competitiva – Producción de sustancias de efecto antibacteriano – Aumento de la función barrera
Maduración adecuada del sistema inmune del neonato
Efectos metabólicos: digestión de hidratos de carbono y proteínas, producción de ácidos grasos de cadena corta (acetato, butirato)
Efectos sobre el hábito intestinal: aumento en volumen y frecuencia de las heces

Las funciones de la microbiota de la LH se resumen en la [tabla I](#).

OLIGOSACÁRIDOS DE LA LH

Los HMOs son el tercer componente sólido de la LH. Aunque su composición es variable en cantidad a lo largo de la lactancia, se encuentran en la LH en una concentración de entre 5 y 15 g/L⁽⁶⁾. Se ha identificado la presencia de más de 200 HMOs, aunque solo se ha podido cuantificar la concentración de alrededor de 30. Existen dos tipos fundamentales de HMO en función de si contienen o no residuos de ácido siálico: ácidos o sialilados y no ácidos. Estos últimos, en función de si contienen o no residuos de fucosa, se clasifican a su vez en fucosilados o no fucosilados. La composición de HMOs es notablemente diferente de una mujer a otra, pudiendo decirse que constituye una especie de “huella digital”. La principal fuente de variación depende de la propia genética de la madre, en función de la presencia o ausencia de genes secretor y/o Lewis. Además existen diferencias que dependen de razones geográficas, dietéticas, de salud materna y del momento de la gestación en el que haya producido el parto⁽⁷⁾.

Como ya se ha comentado, la cantidad de HMOs varía a lo largo de la lactancia, siendo los niveles más elevados en las primeras etapas de la misma. Además, la propia composición de HMOs también cambia a lo largo de la lactancia en la misma madre. Se ha observado que mientras que los niveles de algunos HMOs como la 2'fucosillactosa (2'FL) y la Lacto N-tetraosa (LNT) disminuyen a lo largo de la lactancia, los de 3'fucosillactosa (3'FL) aumentan^(8,9).

Los HMOs tienen múltiples funciones. Entre otras, actúan como señuelos solubles a los que se unen los patógenos, impidiendo su fijación a la mucosa digestiva y dificultando la infección. También tienen efectos sobre el sistema inmune, efectos sobre la maduración de la barrera epitelial digestiva,

etc.⁽¹⁰⁾. Sin embargo, la función más importante a la hora de determinar el efecto de la LH sobre el establecimiento de una microbiota saludable, radica en su efecto prebiótico.

De acuerdo con la definición de la *International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics* (ISAPP), se denomina prebiótico a un ingrediente que es fermentado selectivamente y produce cambios específicos en la composición y/o actividad de la microbiota gastrointestinal, confiriendo así beneficios a la salud del anfitrión⁽¹¹⁾.

Existen múltiples estudios que demuestran que los HMOs producen cambios significativos en la composición de la microbiota intestinal del lactante. Es conocido que los HMOs fucosilados, presentes en madres con genotipo secretor, inducen una microbiota enriquecida en Bifidobacterias y empobrecida en *Streptococcus*⁽¹²⁾. Además, debido a la diferente capacidad de metabolización de los HMOs por diferentes especies de Bifidobacterias, estos inducen específicamente el crecimiento de aquellas especies que son capaces de metabolizarlos eficazmente⁽¹³⁾. Así, la administración de HMOs, induce fundamentalmente el crecimiento de especies como *Bifidobacterium bifidum* y sobre todo de *Bifidobacterium infantis*.

La metabolización de los HMOs por las Bifidobacterias de la microbiota genera ácidos grasos de cadena corta (AGCC), como acetato, lactato y formato. Estos, son a su vez transformados en AGCC como propionato y butirato por otros componentes de la microbiota intestinal⁽¹⁴⁾. El butirato, además de ser el principal combustible utilizado por los colonocitos, puede ser absorbido y ejercer efectos sistémicos sobre el sistema inmunitario a través de mecanismos epigenéticos⁽¹⁵⁾. Por otro lado, especies concretas de Bifidobacterias como *B. infantis*, son capaces de metabolizar el triptófano de la dieta y transformarlo en ácido indol-3-láctico, que al igual que sucede con el butirato, puede ser absorbido y ejercer efectos beneficiosos sobre el sistema inmune⁽¹⁴⁾.

LA LH ES UN SIMBIÓTICO

Inicialmente, se denominaba simbióticos a una combinación de prebióticos y probióticos. Siguiendo esa definición, la LH es claramente un simbiótico. No obstante, recientemente, la ISAPP ha modificado el concepto de simbiótico para distinguir dos categorías: complementarios y sinérgicos⁽¹⁶⁾. Se denomina simbiótico complementario a una mezcla de probióticos y prebióticos que se utilizan con una dosis que se ha demostrado que proporciona un beneficio para la salud, efecto que pueden ejercer ambos por separado. Se denominan simbióticos sinérgicos a aquellos que contienen una mezcla de bacterias vivas, que utilizan específicamente un

sustrato coadministrado y producen los beneficios para la salud de forma conjunta, sin que sea necesario que cumplan de forma independiente los criterios para ser definidos como probióticos y prebióticos respectivamente.

La LH es un simbiótico que puede encajar en ambas categorías. Por un lado es un simbiótico complementario, ya que aporta tanto prebióticos (HMOs) como su propia microbiota, con múltiples especies bacterianas que son consideradas probióticos. Por otro lado, es un simbiótico sinérgico, ya que aporta bacterias como el *B. infantis* que son capaces de utilizar específicamente un sustrato administrado de forma simultánea como son los HMOs.

La administración de antibióticos en el primer año de vida es uno de los principales factores que inducen disbiosis en el lactante, lo que favorece el desarrollo posterior de enfermedades alérgicas como el asma⁽¹⁷⁾. Recientemente se ha publicado un estudio que demuestra que aquellos lactantes que toman LH durante la administración de antibióticos, desarrollan significativamente menos asma a los 5 años de vida que aquellos que reciben antibióticos y se alimentan con fórmulas para lactantes. Ese efecto se ha demostrado que se produce mediado por un efecto sinérgico: los HMOs fucosilados de la LH inducen el desarrollo de *B. infantis*, el cual equilibra la disbiosis inducida por la toma del antibiótico⁽¹⁸⁾.

En conclusión, la LH es el principal determinante postparto de la composición de la microbiota intestinal del lactante. No solo aporta su propia microbiota sino que también contiene HMOs que inducen el desarrollo de especies concretas de bifidobacterias, como el *B. infantis*. Aunque ambos componentes tienen efectos beneficiosos por separado, su administración tiene además efectos sinérgicos como equilibrar la disbiosis inducida por antibióticos.

CONFLICTO DE INTERESES

JJD ha recibido invitaciones para asistir a congresos, honorarios por participar en *advisory boards*, y honorarios por impartir ponencias por empresas de alimentación infantil.

BIBLIOGRAFÍA

1. ESPGHAN Committee on Nutrition; Agostoni C, Braegger C, Decsi T, Kolacek S, Koletzko B, Michaelsen KF, et al. Breast-feeding: A commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2009; 49(1): 112-25.
2. Szyller H, Antosz K, Batko J, Mytych A, Dziedzic M, Wrzesniewska M, et al. Bioactive components of human milk and their impact on child's health and development, literature review. *Nutrients.* 2024; 16(10): 1487.

3. Jeong S. Factors influencing development of the infant microbiota: from prenatal period to early infancy. *Clin Exp Pediatr.* 2022; 65(9): 439-447.
4. Sekirov I, Russell SL, Antunes LC, Finlay BB. Gut microbiota in health and disease. *Physiol Rev.* 2010; 90(3): 859-904.
5. Pannaraj PS, Li F, Cerini C, Bender JM, Yang S, Rollie A, et al. Association between breast milk bacterial communities and establishment and development of the infant gut microbiome. *JAMA Pediatr.* 2017; 171(7): 647-6=54.
6. Zivkovic AM, German JB, Lebrilla CB, Mills DA. Human milk glycomiome and its impact on the infant gastrointestinal microbiota. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011; 108(Suppl 1): 4653-8.
7. McGuire MK, Meehan CL, McGuire MA, Williams JE, Foster J, Sellen DW, et al. What's normal? Oligosaccharide concentrations and profiles in milk produced by healthy women vary geographically. *Am J Clin Nutr.* 2017; 105(5): 1086-100.
8. Plows JF, Berger PK, Jones RB, Alderete TL, Yonemitsu C, Najera JA, et al. Longitudinal changes in human milk oligosaccharides (HMOs) over the course of 24 months of lactation. *J Nutr.* 2021; 151(4): 876-82.
9. Thum C, Wall CR, Weiss GA, Wang W, Szeto IM-Y, Day L. Changes in HMO concentrations throughout lactation: Influencing factors, health effects and opportunities. *Nutrients.* 2021; 13(7): 2272.
10. Ray C, Kerketta JA, Rao S, Patel S, Dutt S, Arora K, et al. Human milk oligosaccharides: The journey ahead. *Int J Pediatr.* 2019; 2019: 2390240.
11. Hill C, Guarner F, Reid G, Gibson GR, Merenstein DJ, Pot B, et al. Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2014; 11(8): 506-14.
12. Lewis ZT, Totten SM, Smilowitz JT, Popovic M, Parker E, Lemay DG, et al. Maternal fucosyltransferase 2 status affects the gut bifidobacterial communities of breastfed infants. *Microbiome.* 2015; 3: 13.
13. Ward RE, Niñonuevo M, Mills DA, Lebrilla CB, German JB. In vitro fermentability of human milk oligosaccharides by several strains of bifidobacteria. *Mol Nutr Food Res.* 2007; 51(11): 1398-405.
14. Davis EC, Castagna VP, Sela DA, Hillard MA, Lindberg S, Mantis NJ, et al. Gut microbiome and breast-feeding: Implications for early immune development. *J Allergy Clin Immunol.* 2022; 150(3): 523-34.
15. Berni Canani R, Di Costanzo M, Leone L. The epigenetic effects of butyrate: potential therapeutic implications for clinical practice. *Clin Epigenetics.* 2012; 4(1): 4.
16. Swanson KS, Gibson GR, Hutkins R, Reimer RA, Reid G, Verbeke K, et al. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of synbiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2020; 17(11): 687-701.
17. McDonnell L, Gilkes A, Ashworth M, Rowland V, Harries TH, Armstrong D, et al. Association between antibiotics and gut microbiome dysbiosis in children: systematic review and meta-analysis. *Gut Microbes.* 2021; 13(1): 1-18.
18. Dai DLY, Petersen C, Hoskinson C, Del Bel KL, Becker AB, Moraes TJ, et al. Breastfeeding enrichment of *B. longum* subsp. *infantis* mitigates the effect of antibiotics on the microbiota and childhood asthma risk. *Med.* 2023; 4(2): 92-112.e5.