

Revisión de tema

Prebióticos, su efecto en pacientes con alteraciones gastrointestinales.

Prebiotics, their effect in patients with gastrointestinal diseases.

Katerine Rojas-Renjifo^{1,a}, Lisbeth-Melissa Urrego-Restrepo^{1,a}, Juan-Sebastián Ramírez-Navas^{2,b,c}

1. Nutricionista Dietista.
 2. Ingeniero Químico, Doctor en Ingeniería, Profesor Escuela de Ingeniería de Alimentos, Profesor Departamento de Alimentación y Nutrición.
- a. Facultad de Salud y Rehabilitación, Escuela Nacional del Deporte Cali (Colombia).
 - b. Facultad de Ingeniería de la Universidad del Valle (Colombia).
 - c. Facultad de Ciencias de la Salud de la Pontificia Universidad Javeriana Cali (Colombia).

CORRESPONDENCIA

Katerine Rojas-Renjifo
ORCID ID <https://orcid.org/0000-0003-2789-4107>
Facultad de Salud y Rehabilitación
Escuela Nacional del Deporte Cali (Colombia).
E-mail: katerine.rojas@endeporte.edu.co

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores del artículo hacen constar que no existe, de manera directa o indirecta, ningún tipo de conflicto de intereses que pueda poner en peligro la validez de lo comunicado.

RECIBIDO: 26 de enero del 2022.

ACEPTADO: 02 de agosto de 2022.

RESUMEN

Introducción: Las alteraciones gastrointestinales AGI se dan por irregularidades morfológicas y fisiológicas, impactando la flora intestinal. En la literatura científica se reporta, que, por medio de estudios in vivo e in vitro, los prebióticos pueden ayudar a mejorar algunas de estas sintomatologías, disminuyendo el tiempo de afectación y/o evitando contraer la enfermedad. **Objetivo:** Describir los efectos del uso de prebióticos en pacientes que sufren de AGI, principalmente diarrea, a través de evidencia científica. **Materiales y métodos:** Se realizó una búsqueda en diversas bases de datos empleando operadores booleanos y la estructuración de ecuaciones de búsqueda combinando descriptores en salud. De los artículos identificados, se seleccionaron los que cumplieran con los criterios de inclusión. **Resultados:** Se encontró que los prebióticos con mejores efectos sobre la recuperación de pacientes con AGI son los FOS, GOS y FOS/GOS, dado que permiten un mejor desarrollo de la microbiota intestinal y cumplen con diversas funciones, por ejemplo, de barrera intestinal. **Conclusión:** Los prebióticos, con mayor evidencia científica reportada en la literatura, que permiten un mejor desarrollo de la microbiota intestinal son FOS, GOS e Inulina. Los prebióticos pueden reducir la morbilidad y la supervivencia de la microbiota intestinal después de infecciones por rotavirus, Salmonella, E. coli, entre otros. Sin embargo, no se encontraron recomendaciones específicas en la literatura científica para el uso de prebióticos para el manejo de la enfermedad diarreica.

Palabras clave: Fructooligosacáridos, galactooligosacáridos, inulina, oligofructosa, oligosacáridos de la leche humana.

ABSTRACT

Background: gastrointestinal diseases GID occur due to morphological and physiological irregularities, affecting the intestinal flora. In the scientific literature, it is reported that, through in vivo and in vitro studies, prebiotics can help improve some of these symptoms, reducing the time of involvement and/or avoiding contracting the disease. **Aim:** The effects of prebiotics in patients suffering from GID, mainly diarrhea, are described through scientific evidence. **Materials and methods:** A search was carried out in various databases using Boolean operators and the structuring of search equations combining health descriptors. Of the articles identified, those that met the inclusion criteria were selected. **Results:** The prebiotics FOS, GOS, and FOS/GOS were found to have the best impact on the recovery of patients with GID since they allow better development of the intestinal microbiota and fulfill various functions, for example, the intestinal barrier. **Conclusion:** The prebiotics, with the most significant scientific evidence reported in the literature, that allow better development of the intestinal microbiota are FOS, GOS, and Inulin. Prebiotics can reduce morbidity and survival of intestinal microbiota after infections of rotavirus, Salmonella, E. coli, and others. However, no specific recommendations were found in the scientific literature for using prebiotics to manage the diarrheal disease.

Key words: Fructooligosaccharides, galactooligosaccharides, inulin, oligofruuctose, human milk oligosaccharides.

Rojas-Renjifo K, Urrego-Restrepo LB, Ramírez-Navas JS. Prebióticos, su efecto en pacientes con alteraciones gastrointestinales. *Salutem Scientia Spiritus* 2022; 8(3):99-111.



La Revista *Salutem Scientia Spiritus* usa la licencia Creative Commons de Atribución – No comercial – Sin derivar:

Los textos de la revista son posibles de ser descargados en versión PDF siempre que sea reconocida la autoría y el texto no tenga modificaciones de ningún tipo.

INTRODUCCIÓN

Las alteraciones gastrointestinales (AGI)¹ se dan por irregularidades tanto morfológicas como fisiológicas, en las que impactan la flora intestinal, alterando tanto la microbiota intestinal y la función como el sistema nervioso central, así como también la hipersensibilidad visceral.² Las AGI implican un grupo de síntomas, tales como: náuseas, diarrea, dolor abdominal, vómito, estreñimiento, entre otros. Estas alteraciones pueden manifestarse desde la etapa de lactancia, hasta la adultez. En casos extremos se derivan en Enfermedad Diarreica Aguda (EDA); ésta es una de las enfermedades más comunes en niños y es una de las primeras causas de morbi-mortalidad a nivel mundial en países en vías de desarrollo, nombrándola como una principal alerta de atención sanitaria.³ La condición sanitaria, a nivel de Colombia es precaria en las zonas endémicas como la costa pacífica y la guajira, en donde existe carencia de servicios públicos y es más factible que sufran de enfermedades diarreicas, llevando a un aumento en la vulnerabilidad infantil.³

Las AGI, como la diarrea, son las enfermedades más comunes en países en vía de desarrollo.^{1,4} Estas generan una alta demanda hospitalaria, representando un 50% para consultas de gastroenterología y un 10% en consultas pediátricas. Asimismo, éstas se encuentran relacionadas con diferentes patologías y predominan según el grado de la enfermedad y la edad. En la población pediátrica se ha observado un aumento en la prevalencia en ciertas AGI, tales como: los trastornos funcionales, el estreñimiento funcional crónico, las diarreas y el síndrome de intestino irritable, al igual que, las alergias alimentarias, todas estas actualmente se catalogan como problemas de Salud Pública en algunas áreas geográficas.⁵

Estas AGI en algunas ocasiones se pueden presentar por la diversidad cultural y las prácticas en salud, por ejemplo: la disminución de los partos de forma vaginal, la reducción de la lactancia materna en los primeros seis meses de vida, la deficiente introducción de la alimentación complementaria, el incremento en el consumo de alimentos industrializados y el uso de antibióticos sin formulación médica, entre otros. La presencia de la enfermedad diarreica aguda (EDA) en los infantes se destaca en los índices de morbilidad y mortalidad encontrados según los datos del SIVIGILA 2017, donde se observa en relación con la mortalidad por EDA, el 16,67% de las muertes ocurre en menores de un año y 83,33% en menores de 4 años, gran parte de esta población es perteneciente a Cali.¹

En investigaciones científicas se ha encontrado que, en AGI, el uso de sustancias (prebióticos) que estimulan favorablemente el crecimiento y/o la función de los microorganismos (probióticos) ayudan a reducir los síntomas, como también a disminuir el número de evacuaciones diarreicas. Sin embargo, los datos encontrados hasta la fecha son generales. Es poca la información específica de los diferentes grupos de edades. Así se genera la necesidad de

realizar una revisión de la literatura científica relacionada con los efectos del uso de prebióticos en AGI.

Los probióticos, prebióticos y simbióticos tienen función nutritiva en el organismo, además son biológicamente activos y ayudan al sistema gastrointestinal, brindando beneficio a la salud de las personas que padecen alguna alteración gastrointestinal (AGI), también ayudan a prevenirlas.^{6,7} La literatura científica indica que producen efectos favorables con la microbiota intestinal, esta es clave para tener una adecuada homeostasis.⁸

Uno de los tratamientos que pueden llegar a disminuir esta incidencia de morbi-mortalidad en los infantes es el uso de probióticos, prebióticos o simbióticos.⁷ Estos cumplen un rol primordial para la salud del ser humano, gracias a que ayudan en las actividades básicas de la microflora gastrointestinal y en la modulación de las funciones gastrointestinales como: la motilidad, el flujo sanguíneo, la permeabilidad intestinal, la inmunidad de la mucosa y la secreción.⁹

El objetivo general de esta revisión fue describir los efectos del uso de prebióticos en pacientes en edades entre 0 a 5 años con alteraciones gastrointestinales como la diarrea, a través evidencia científica. Para esto se identificaron los efectos de los prebióticos en pacientes con diarrea y se determinaron los efectos que éstos causaban.

MATERIALES Y MÉTODOS

En este documento se desarrolló una revisión narrativa de la literatura científica. Se realizó una búsqueda bibliográfica sobre los aspectos relevantes de la diarrea como una alteración gastrointestinal y el efecto que tienen los prebióticos sobre ésta. En la Figura 1 se presenta el algoritmo de búsqueda. Empleando operadores booleanos se estructuraron ecuaciones de búsqueda utilizando como palabras clave: sistema digestivo, alteraciones gastrointestinales, diarrea, enfermedades transmitidas por alimentos, prebióticos. Los criterios de selección establecidos fueron: 1. Diarrea, y 2. Prebióticos. Como motor de búsqueda se emplearon Google Scholar, ScienceDirect, Wiley, Scopus, Springer, Francis Taylor y ACS, donde se encontraron artículos, libros y capítulos de libros, en un rango de tiempo de 10 años. Posteriormente, se seleccionaron, recopilaron y clasificaron los estudios encontrados para realizar un análisis comparativo de acuerdo con la información reportada por los diferentes autores.

PREBIÓTICOS: SU ACCIÓN DESDE LA EVIDENCIA

Los prebióticos son un tipo de fibra soluble, de bajo peso molecular, oligo y polisacáridos de cadena corta (p. e. oligosacáridos), que no se digieren en el organismo, sino que llegan al colon sin ser hidrolizados, siendo metabolizados selectivamente por bacterias

Alteraciones gastrointestinales y Prebióticos

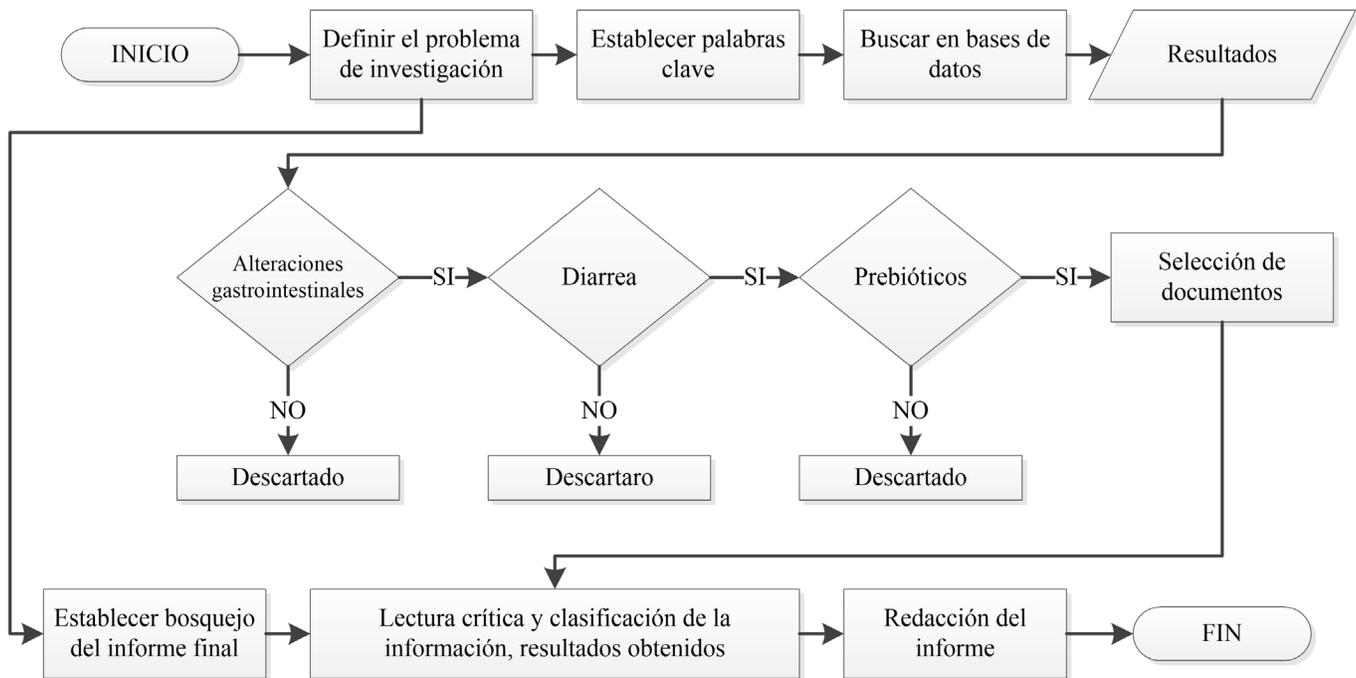


Figura 1. Algoritmo aplicado para la búsqueda bibliográfica. Fuente: Elaboración propia.

saludables como bifidobacterias y lactobacilos, lo que ejerce un efecto beneficioso sobre la salud del huésped.¹⁰⁻¹² Los alimentos que son ricos en fibra como los granos enteros, verduras, frutas y legumbres pueden proporcionar propiedades de protección, además de viscosidad y fermentabilidad. Las fibras viscosas son aquellas que tienen propiedades formadoras de gel en el tracto intestinal, y las fibras fermentables son aquellas que pueden ser metabolizadas por bacterias colónicas. Pueden también, proporcionar características importantes en términos de beneficios fisiológicos.¹³

Desde que Gibson y Roberfroid (1995) introdujeron el concepto de prebióticos¹¹ se ha llevado a cabo una extensa investigación para identificar estos componentes en los alimentos. Se pueden encontrar en vegetales, frutas, miel, leche materna, entre otras fuentes. Algunos de ellos son inulina, lactulosa, lactitol, oligosacáridos (fructooligosacáridos y galactooligosacáridos).¹⁰ Un número creciente de estudios in vitro e in vivo demuestran que los prebióticos benefician a todo el organismo. La mayoría de los estudios con prebióticos se han hecho con fructooligosacáridos e inulina.¹⁴ Éstos estimulan a toda la microbiota no sólo a una cepa, son estables y se pueden añadir como aditivos a una gama más amplia de productos, y pueden llegar intactos al colon.¹⁵ Éstos podrían inducir efectos fisiológicos beneficiosos en el colon y en compartimentos extraintestinales o contribuir a la reducción del riesgo de disbiosis y patologías intestinales y sistémicas asociadas.

Clasificación de los prebióticos

En la Figura 2 se presenta una descripción general de los diferentes tipos de fibra dietaria. El subgrupo de fibra dietaria de bajo peso molecular es mejor conocido por sus propiedades prebióticas.¹⁶ La mayoría de los prebióticos son oligosacáridos no digeribles como manno, péctico, soja, isomalto, (trans) galacto y xilooligosacáridos.¹⁷

Una forma sencilla de clasificar a los prebióticos es por el sustrato utilizado para su producción, por ejemplo:

- Prebióticos derivados de la lactosa, incluyendo GOS, lactosucrosa y lactulosa.
- Prebióticos derivados de la sacarosa, incluido el FOS, isomaltulosa.
- Prebióticos derivados de almidón, incluyendo IMO, isomaltotriosa.
- Prebióticos derivados de xilano, incluido el XOS.

En la Tabla 1 se presenta una lista de prebióticos, con su respectiva estructura química. Entre los más estudiados se encuentran los oligosacáridos (β -OND). Hasta ahora los fructanos son los más reconocidos por su actividad prebiótica. Entre éstos se encuentran: la inulina, los fructooligosacáridos (FOS), los galactooligosacáridos (GOS) y las ciclodextrinas (CD). También existe un listado de

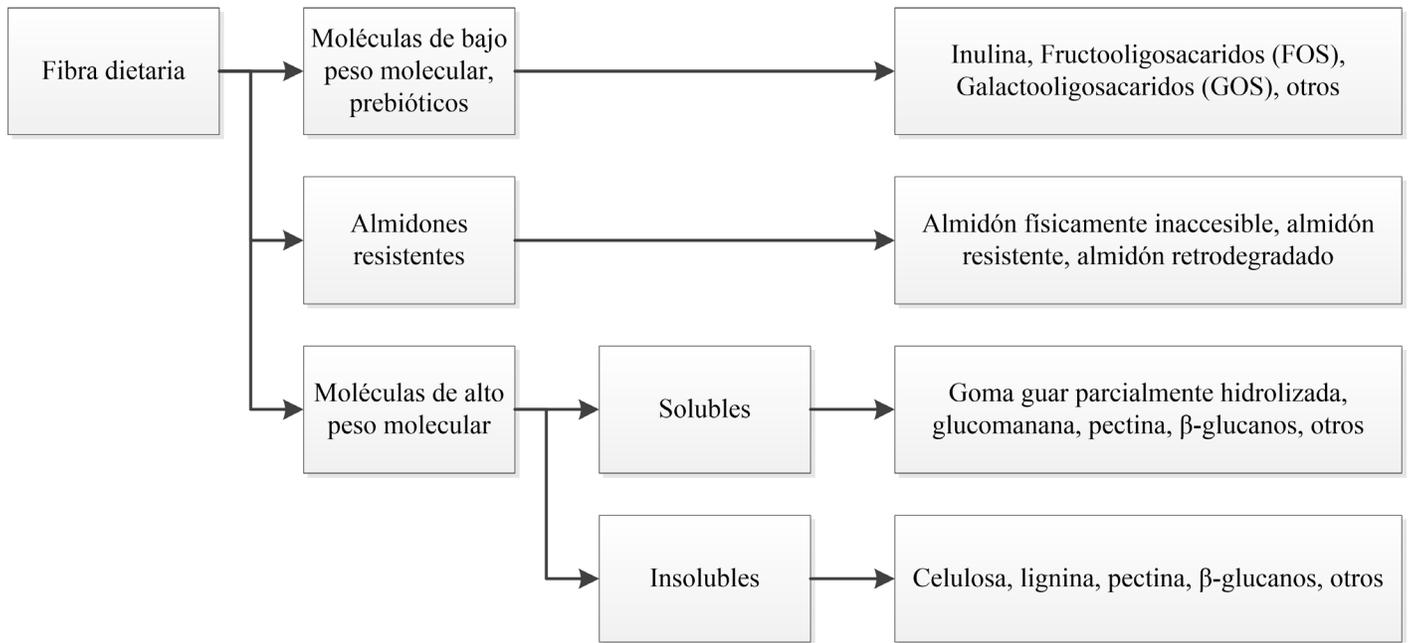


Figura 2. Fibra dietaria. Adaptado de Wegeh *et al.*¹⁸

compuestos (emergentes o tentativos), que están siendo estudiados con el fin de evaluar su actividad prebiótica: los isomaltooligosacáridos (IMO) y oligosacáridos de soja (SOS).¹⁹⁻²¹

Los principales prebióticos utilizados en nutrición humana son los FOS, GOS, Inulina y oligofruktosa. En la Figura 3 se puede observar su estructura química. Por ejemplo, los fructanos son polímeros de carbohidratos con diferentes grados de polimerización (DP), que consiste en una sacarosa que se alarga por una cadena de unidades de fructosa unidas por enlaces β (2→1) como los que se encuentran en los fructanos de tipo inulina o β (2→6). La inulina es un polisacárido de la forma $\text{Glu } \alpha 1-2 [\beta \text{ Fru} 1-2]_n$, donde $n > 10$. Los GOS son oligosacáridos que contienen galactosa de la forma $\text{Glu } \alpha 1-4 [\beta \text{ Gal } 1-6]_n$, donde $n=2-5$, lo que significa que 2-5 unidades de galactosa están unidas a la glucosa. Los FOS son versiones de inulina (productos de hidrólisis) de peso molecular relativamente más bajo y han sido los oligosacáridos mejor documentados por su efecto sobre las bifidobacterias intestinales. La lactulosa es un disacárido sintético en la forma $\text{Gal } \beta 1-4 \text{ Fru}$, su efecto promotor del crecimiento de las bifidobacterias intestinales se demostró a fines de la década de 1950.²⁵

Obtención de los prebióticos

Ya que las principales industrias consumidoras de prebióticos son la alimentaria y la farmacéutica las técnicas por su producción tienen que ser adecuadas para el consumo humano evitando el uso

de disolventes orgánicos o de sustancias tóxicas.¹⁵ Existen tres métodos principales de obtención de prebióticos^{22,23,26} (Figura 4):

- Mediante la extracción directa en agua caliente de diferentes raíces, como la achicoria (*Cichorium intybus*) o alcachofa de Jerusalén (*Helianthus tuberosus*) para extraer la inulina, o de semillas para la obtención de los SOS.
- Hidrólisis enzimática parcial de OND, como en la obtención de oligofruktosa a partir del hidrolizado de la inulina, o de polisacáridos para obtener los XOS por la acción de xilanasas sobre los xilanopolisacáridos
- Síntesis enzimática de un disacárido o de una mezcla de disacáridos usando osiltransferasas, como la obtención de FOS de cadena corta (FOS cc) a partir de la sacarosa, los GOS a partir de la lactosa y la lactosucrosa a partir de una mezcla de sacarosa y lactosa.

La síntesis enzimática es una alternativa viable para producir industrialmente algunos prebióticos, por ejemplo, los GOS y los FOS (Figura 4). Éstos al ser adicionados en diferentes cantidades (GOS, FOS ó GOS/FOS) a fórmulas infantiles estimulan el crecimiento de bifidobacterias y lactobacilos, producen cambios en los ácidos grasos de cadena corta, lo que hace que el perfil de estos ácidos se acerque más al observado en lactantes, mejoran las características de las deposiciones (frecuencia, pH y ablandamiento) y reducen la incidencia de manifestaciones alérgicas e infecciones durante los primeros dos años de vida.²⁷

Tabla 1. Prebióticos.

Nombre	Efectos	Estructura química y tipo de enlace osídico
Inulina	Logra la disminución del ph del medio de cultivo	α -D-Glu (1 \rightarrow 2)-[β -D-Fru] _n -(1 \rightarrow 2) β -D-Fru (n=10 \rightarrow 60)
Oligofruktosa	Efecto bifidogénico	β -D-Fru (1 \rightarrow 2)-[β -D-Fru] _n -(1 \rightarrow 2) β -D-Fru (n=2 \rightarrow 10)
Fructooligosacáridos de cadena corta (FOS)	Reduce el nivel de triglicéridos y colesterol, mejora la asimilación de calcio y fortalece la respuesta del sistema inmunológico	α -D-Glu (1 \rightarrow 2)-[β -D-Fru] _n -(1 \rightarrow 2) β -D-Fru (n=1 \rightarrow 3)
Galactooligosacáridos (GOS)	Favorecen el crecimiento de las bifidobacterias en relación con las bacterias nocivas	α -D-Gal (1 \rightarrow 6)-[β -D-Gal] _n -(1 \rightarrow 4) β -D-Glu (n=1v5)
Galactotriosa/TOS	Efecto bifidogénico	α -D-Gal (1 \rightarrow 6)-[β -D-Gal] _n (n=2)
Isomaltooligosacáridos (IMO)	Efecto bifidogénico	[α -D-Glu (1 \rightarrow 6)] _n (n=2 \rightarrow 5)
Sojaoligosacáridos	Efecto bifidogénico	[α -D-Gal (1 \rightarrow 6)] _n - α -D-Glu-(1 \rightarrow 2) β -D-Fru (n=1 \rightarrow 3)
Xilooligosacáridos (XOS)	Efecto bifidogénico disminución de las concentraciones de glucosa, colesterol y ldl, actividad antimicrobiana e inmunomoduladora	[β -D-Xyl-(1 \rightarrow 4)] _n (n=2 \rightarrow 9)
Gentiooligosacáridos	Efecto bifidogénico	[β -D-Glu-(1 \rightarrow 6)] _n (n=2 \rightarrow 5)
Lactulosa	Actividad bifidogénica, uso en el estreñimiento crónico y la encefalopatía hepática	β -D-Gal-(1 \rightarrow 4)-b-D-Fru
Lactosucrosa	Efecto bifidogénico	β -D-Gal-(1 \rightarrow 4)- α -D-Glu (1 \rightarrow 2)- β -D-Fru
Celobiosa	Efecto bifidogénico	β -D-Glu (1 \rightarrow 4)-D-Glu
Celodextrinas	Efecto bifidogénico	[β -D-Glu (1 \rightarrow 4)] _n -D-Glu (n=3-6)
Ciclodextrinas (CD)	Efecto bifidogénico	[α -D-Glu (1 \rightarrow 4)] _n cíclico (n=6-12)
Glucanooligosacáridos	Efecto bifidogénico	-
Leucrosa	Efecto bifidogénico	α -D-Glu (1 \rightarrow 5)-D-Fru
Maltitol	Efecto bifidogénico	α -D-Glu (1 \rightarrow 6)-D-Sor
Palatinosaoligosacáridos	Efecto bifidogénico	[α -D-Glu (1 \rightarrow 6)-D-Fru] _n (n=2-4)
Lactitol	Efecto bifidogénico	β -D-Gal (1 \rightarrow 4)-D-Sor
Maltooligosacáridos	Efecto bifidogénico	[α -D-Glu (1 \rightarrow 4)] _n (n=2 \rightarrow 7)
Manooligosacáridos (α -glucanos)	Efecto bifidogénico	[α -D-Man (1 \rightarrow 6)] _n (n=2 \rightarrow 8)
Glucosilsucrosa	Efecto bifidogénico	α -D-Glu (1 \rightarrow 4)- α -D-Glu (1 \rightarrow 2)-b-D-Fru
Glucooligosacáridos	Efecto bifidogénico	[α -D-Glu] n (n=2-6)

Fuente: González-Aguirre y Ramírez-Navas,²² García *et al*,²³ Corzo *et al*.²⁴

Marco legal

En la actualidad, cualquier discusión sobre alimentos relacionada con la salud debe estar reglamentada para cuidar al consumidor de la publicidad engañosa, distorsionada o poco específica. Desde este punto de vista, las principales normativas a nivel internacional van detrás de la validación y la verificación científica de las discusiones sobre las propiedades de los prebióticos. Entorno a

las evidencias y su función biológica, solicitan la instauración de la relación dosis-efecto, sobre las cantidades mínimas efectivas y máximas recomendadas, concordando con la prohibición de propiedades que les otorgan sobre prevenir y curar una enfermedad, garantizando así la información sobre los beneficios que tiene el consumidor a través de normativas.⁸ Internacionalmente existe una serie de políticas y desarrollos regulatorios relacionados con los prebióticos. Por ejemplo, Canadá, en 2012, reguló en su

“Guía canadiense de salud” el uso del término “prebiótico (s)” en las etiquetas de los alimentos y en la publicidad. En 2009, la Comisión del Codex Alimentarius finalizó la definición de fibra dietaria. Y en el 2013 publicó las directrices sobre etiquetado nutricional, incluyendo el término prebiótico. La Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA) emitió una opinión científica sobre la fundamentación de las declaraciones de propiedades saludables (claims) para los siguientes prebióticos: Dextrina de trigo (en 2010), Fructooligosacáridos, Galactooligosacáridos, Polidextrosa (en 2011). También ha emitido una opinión científica sobre la fundamentación de las declaraciones de propiedades saludables relacionadas con diversos alimentos/constituyentes de los alimentos (incluidos prebióticos y probióticos) y un número creciente de microorganismos gastrointestinales. Por otra parte, la FAO/OMS, en 2007 estableció los criterios recomendados y la metodología para realizar un enfoque sistemático para la evaluación de los prebióticos, lo que lleva a su uso seguro y eficaz en los alimentos.²⁸

En Colombia se puede decir que el conocimiento de los alimentos funcionales es parcialmente nuevo. Sin embargo, también existen declaraciones específicas sobre las propiedades y características funcionales que deben de cumplir los prebióticos para poder ser ofrecidos al mercado. La Resolución 333 del 2011 señala que declaraciones que relacionan el consumo de prebióticos con una mejor función digestiva deben cumplir con algunos puntos.²⁹

1. La sustancia considerada como prebiótico debe cumplir lo siguiente:
 - La cantidad de alimento que debe consumirse, para obtener el efecto benéfico debe ser razonable en el contexto de la dieta diaria.
 - Ser una sustancia preferida por una o más especies de bacterias benéficas en el intestino grueso o colon.
 - Ser resistente a los ácidos gástricos (a la acidez gástrica) la hidrólisis por las enzimas de los mamíferos y la absorción en el tracto gastrointestinal.
 - Ser fermentables por la microflora intestinal.
 - Ser resistente a la hidrólisis enzimática endógena.

Tener la capacidad de producir cambios en el lumen del intestino grueso o en el organismo del huésped que muestra beneficios para la salud.

 - Estimular selectivamente el crecimiento y/o la actividad de aquellas bacterias que están asociadas con la salud y el bienestar.
2. La declaración debe indicar que el consumo adecuado y regular con prebióticos no es el único factor para mejorar las funciones digestivas y que existen otros factores adicionales a considerar tales como el ejercicio físico y el tipo de alimentación.

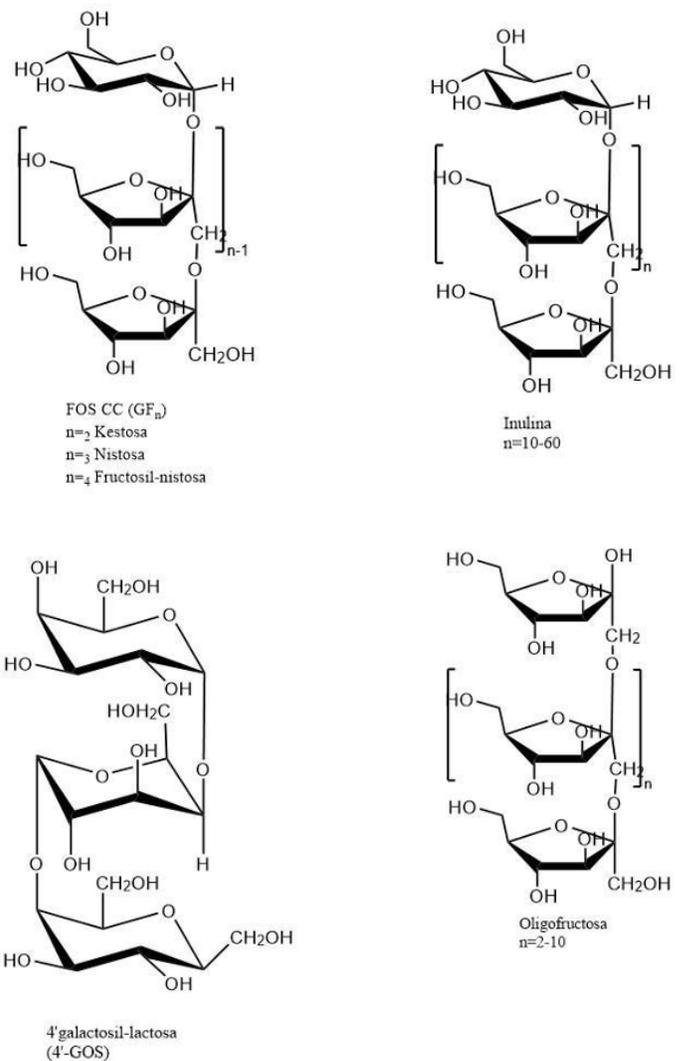


Figura 3. Estructura química de los principales oligosacáridos empleados en nutrición humana. Fuente: Pérez-Conesa *et al.*²⁶

3. Modelo de declaración: “una dieta adecuada y el consumo regular de mínimo x g al día de prebióticos, promueve una flora intestinal saludable/buena/balanceada”; “beneficia la flora intestinal”; “ayuda en el mejoramiento intestinal / función digestiva”.

Efecto fisiológico de los prebióticos

Los prebióticos pertenecen al grupo de la fibra. Ésta cumple un papel importante en todas las funciones del sistema digestivo, desde la masticación, hasta la evacuación de las heces.¹³ Entre los efectos fisiológicos que provoca la fermentación de los prebióticos

Alteraciones gastrointestinales y Prebióticos

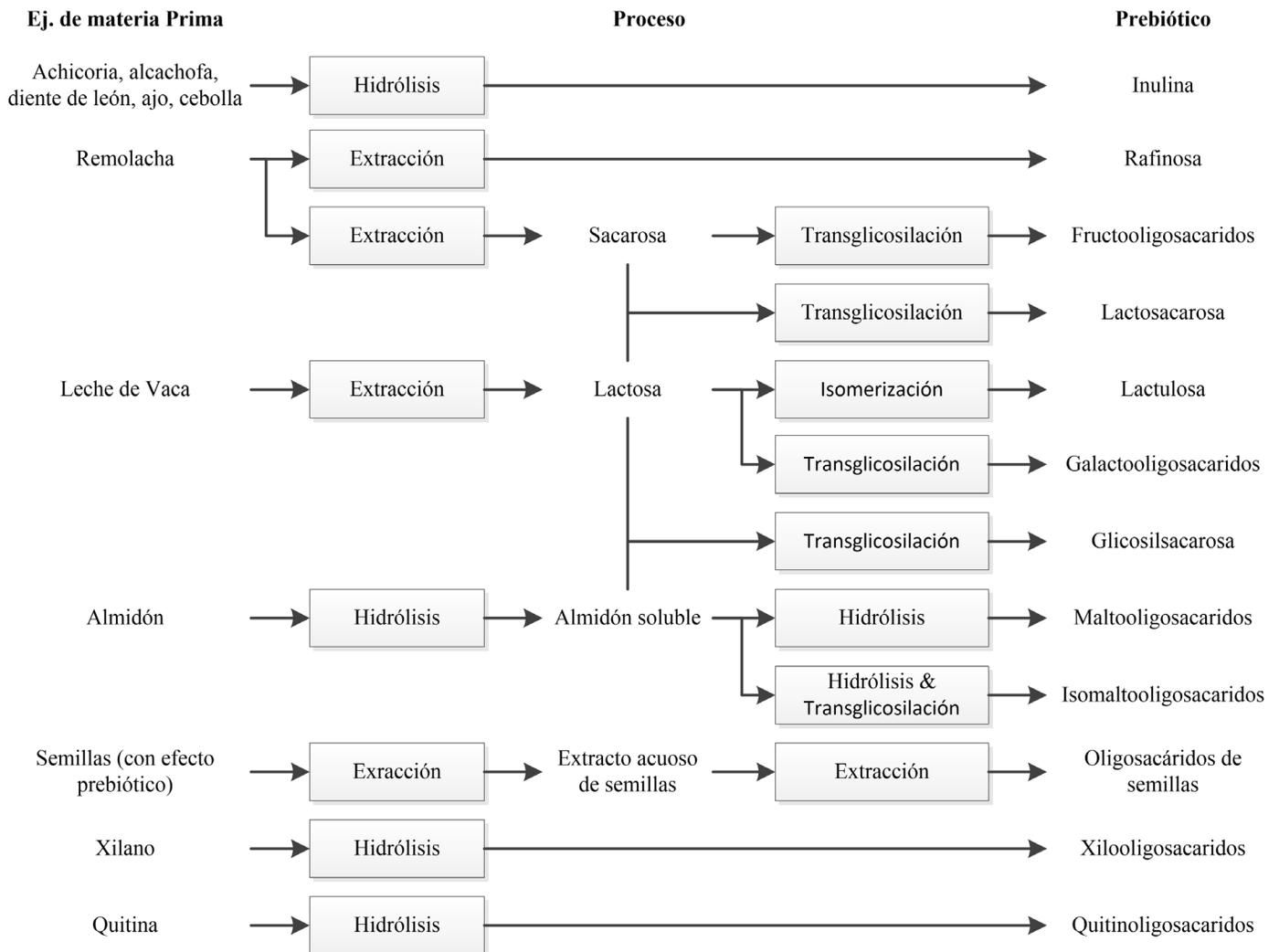


Figura 4. Métodos de obtención de prebióticos. Adaptado de Corzo *et al.*²⁴

en el colon se encuentran: mejorar la higiene bucal; actividad bifidogénica o aumento de la cantidad de bifidobacterias en el colon; acortar el tiempo de tránsito gastrointestinal; posible efecto hipolipemiante; producción de ácidos grasos de cadena corta (AGCC) y efectos asociados; aumentar el peso de las heces y efecto sobre el número (o frecuencia) de deposiciones (vaciamiento gástrico); prevención del cáncer de colon; efecto sobre la glucemia e insulinemia; efecto sobre el metabolismo de los lípidos; efecto sobre la uremia y eliminación de nitrógeno(N)/amoníaco; efecto sobre la absorción mineral (aumentar la absorción de calcio); entre otros (Figura 5). Los efectos fisiológicos a nivel del colon están estrechamente relacionados con su propiedad de fermentabilidad y efecto prebiótico. La fibra insoluble, poco fermentable, es capaz de retener el agua en su matriz estructural formando mezclas de

baja viscosidad. Esto produce un aumento de la masa fecal que acelera el tránsito intestinal. Por tal razón, se utiliza la fibra insoluble en el tratamiento y prevención de la constipación crónica. Por otra parte, también contribuye a disminuir la concentración y el tiempo de contacto de potenciales carcinogénicos con la mucosa del colon. La fibra soluble fermentable, aumenta la biomasa bacteriana y la retención de agua. Éstas en contacto con el agua forman un retículo donde queda atrapada, originándose soluciones de gran viscosidad. Los efectos derivados de la viscosidad de la fibra son los responsables de sus acciones sobre el metabolismo lipídico, hidrocarbonado y en parte su potencial anticarcinogénico. El aumento del volumen fecal y el consiguiente estiramiento de la pared intestinal, estimulan los mecanorreceptores y se producen los reflejos de propulsión y evacuación. Las sales biliares y

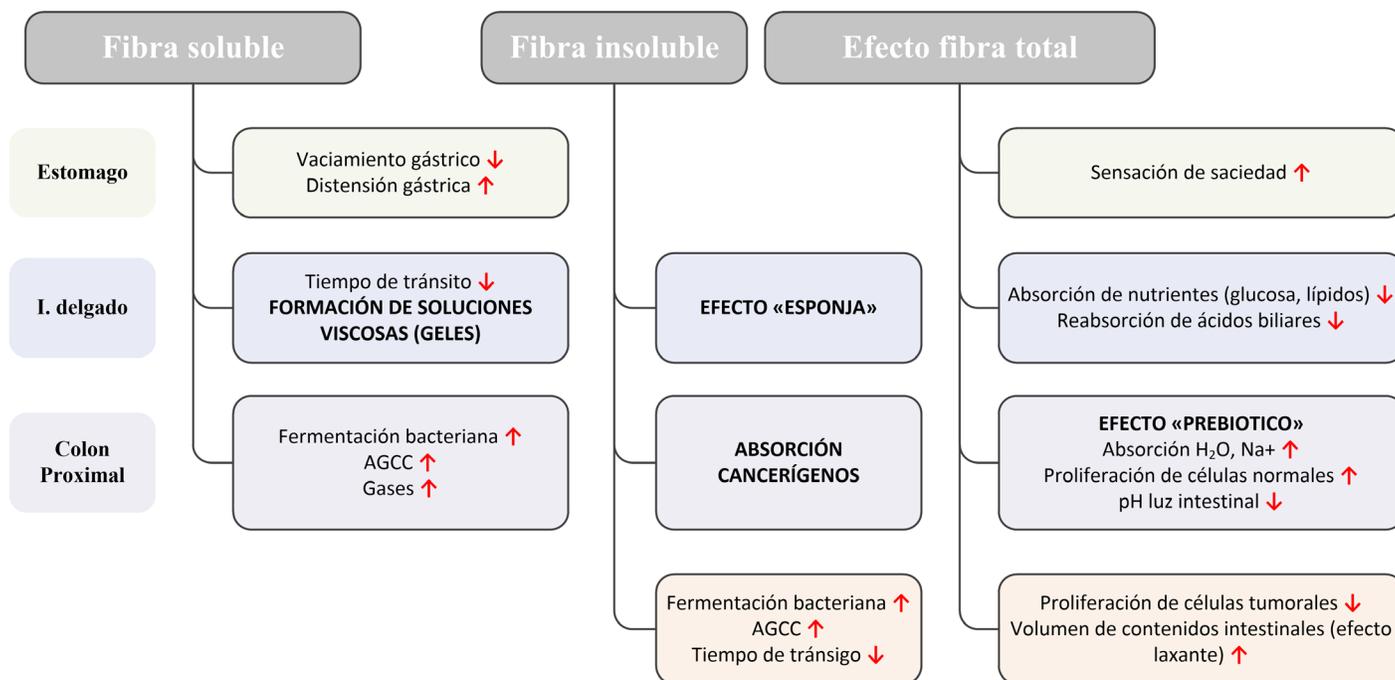


Figura 5. Efecto de la fibra dietaria. Adaptado de Escudero-Álvarez y González-Sánchez.¹³

los AGCC también estimulan la motilidad y aceleran el tiempo de tránsito intestinal. Los gases producidos en la fermentación aumentan la masa fecal al quedar atrapados en el contenido intestinal e impulsandola al actuar como bomba de propulsión.¹³ Es importante señalar que la fibra soluble, como prebiótico, sostiene la microflora del colon. En este sentido, la cantidad de la ingesta es muy importante. Sin embargo, como la flora retiene agua, las actividades de las fibras solubles e insolubles a veces se solapan en un intercambio de influencias sinérgicas.¹²

El mecanismo de acción de la fibra dietaria y de los prebióticos es la fermentación producida en el colon, que es un proceso de digestión en condiciones anaerobias, ocurrido por la acción de las enzimas de gran actividad metabólica provenientes de las bacterias del colon y en donde la flora intestinal recupera su energía. Los sustratos principales son los carbohidratos endógenos (p. e. mucosidad) y dietéticos que escapan a la digestión en el TGI superior. Estos incluyen almidón resistente, polisacáridos que no contienen almidón (por ejemplo, celulosas, hemicelulosas, pectinas y gomas), oligosacáridos no digeribles y alcoholes de azúcar. Las bacterias colónicas utilizan una gama de enzimas hidrolíticas que producen hidrógeno, metano, dióxido de carbono, AGCC y lactato. Ciertas bacterias colónicas generan energía a partir de estos productos de fermentación. Los componentes dietéticos que estimulan la fermentación conducen a un aumento de la masa

bacteriana y, en consecuencia, de la masa fecal y, por lo tanto, tienen un efecto de volumen de heces.³⁰

Durante la ingesta la fibra dietaria llega al intestino grueso sin haber sufrido ningún tipo de modificación. En esta etapa se produce la fermentación. En el colon se dan dos tipos de fermentación: 1. Sacarolítica, y 2. Proteolítica. Los principales productos del proceso obtenidos son: AGCC (acetato, propionato y butirato, en una proporción molar casi constante 60:25:15), gases (hidrógeno, anhídrido carbónico y metano) y energía. Estos compuestos son capaces de estimular el crecimiento del número de microorganismos del colon.¹³

En la fermentación sacarolítica los polímeros de glucosa son hidrolizados a monómeros por acción de las enzimas extracelulares de las bacterias del colon. El metabolismo continúa en la bacteria hasta la obtención de piruvato, a partir de la glucosa, en la vía metabólica de Embdem-Meyerhoff. Este piruvato es convertido en AGCC. Por ejemplo, se puede calcular que 64,5 moles de glúcidos fermentados producen 48 moles de acetato, 11 moles de propionato y 5 moles de butirato.¹³ En menor proporción también se producen: valerato, hexanoato, isobutirato e isovalerato. La fermentación proteolítica produce derivados nitrogenados como aminas, amonio y compuestos fenólicos algunos de los cuales son carcinogénicos.

Más del 50% de la fibra consumida se degrada en el colon, el resto se elimina con las heces. Todos los tipos de fibra, a excepción de la lignina, pueden ser fermentadas por las bacterias intestinales. Se estima que la ingesta regular de 20 gramos/día de goma guar (muy fermentable) incrementaría en un 20% el peso de las heces, con la ventaja del efecto masa y anticarcinogénico que esto supone. La ingestión de FOS puede multiplicar por diez la representación numérica de las bifidobacterias.¹³

El GOS y otros carbohidratos prebióticos se fermentan por microbiota colónica, especialmente las cepas de bifidobacterias, y producen AGCC. Los AGCC son las fuentes de energía para la microbiota y, por lo tanto, sirven como potenciadores del crecimiento para las bifidobacterias indígenas en el colon. El grado de polimerización de los oligosacáridos también es clave para la fermentación de sustratos prebióticos. Los oligosacáridos de cadena corta fermentan más rápidamente y producen mayor concentración de AGCC que los sustratos con mayor grado de polimerización. Los oligosacáridos de cadena corta también incrementan las concentraciones de bifidobacterias.³¹

Las bifidobacterias tienen gran cantidad de β -fructosidasa, por lo que pueden metabolizar selectivamente a FOS, al igual que los lactobacilos. El porcentaje de células dendríticas positivas a la IL-10 lo aumenta, y el porcentaje de células dendríticas aumenta la expresión de los receptores TLR2/TLR4 (del inglés *Toll-Like Receptors*). La inulina y FOS, además, inducen una fuerte estimulación selectiva del crecimiento de bifidobacterias, así como un “efecto prebiótico” que ejerce en un “efecto bifidogénico”.³²

Junto con el sistema inmunológico intestinal, la microflora colónica y de la mucosa contribuye significativamente a la barrera que evita que las bacterias patógenas invadan el TGI. La fermentación y la producción de AGCC también inhiben el crecimiento de organismos patógenos al reducir el pH luminal y fecal.¹² El bajo pH reduce la degradación del péptido y la formación resultante de compuestos tóxicos como el amoníaco, las aminas y los compuestos fenólicos, y disminuye la actividad de las enzimas bacterianas indeseables.¹³

Los FOS en condiciones anaerobias estimula la producción de la población de *Bifidobacterium* y *Lactobacillus* mientras que la glucosa en condiciones microaerobias o anaerobias promueve la proliferación de *Lactobacillus*. Tanto los *Bifidobacterium* como los *Lactobacillus* son considerados promotores de la salud, ya que estos microorganismos benefician al huésped y promueve balance en la microbiota intestinal.³³

Otra forma en que un sustrato prebiótico beneficia la salud intestinal es mejorar la función de la barrera intestinal. Esta función regula el transporte y los mecanismos de defensa del huésped en la interfaz de la mucosa con el mundo exterior. La mucosa

intestinal contiene grandes cantidades de inmunoglobulina A secretora (SIgA), que tiene un papel protector contra la adherencia y la invasión de bacterias y virus dañinos.³⁴

Los oligosacáridos prebióticos pueden inhibir directamente las infecciones por patógenos entéricos debido a su capacidad para actuar como imitadores estructurales de los sitios de unión del patógeno que recubren la superficie de las células epiteliales gastrointestinales.³⁵ En lugar de unirse a los oligosacáridos de la superficie de la célula huésped e iniciar el proceso de infección, En su lugar, el patógeno se uniría al oligosacárido señuelo soluble y se desplazaría del TGI.²⁵

Casos de éxito del uso de Prebióticos

Los FOS y GOS, estimulan principalmente la proliferación de *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*. Éstos tienen ramificaciones clínicamente importantes, ya que la selectividad mitiga la promoción de patógenos potenciales u organismos productores de gas, como *Clostridium*, que podrían inducir efectos secundarios no deseados.³⁶⁻³⁸

Los FOS se han examinados en estudios en humanos y en animales extensivamente, estableciéndose su efectividad y seguridad. No son genotóxicos, cancerígenos, ni tóxicos y son levemente laxantes, produciendo flatulencia sólo cuando se administran en grandes dosis.³⁹ Por lo tanto, han sido añadidos a las fórmulas enterales por su capacidad bifidogénica y de inhibición del potencial patogénico de algunas bacterias.¹⁴ La adición a una fórmula de 15 g de fibra mixta y 5 g de FOS/l, produce un incremento en la concentración de bifidobacterias y una reducción de *Clostridium*.^{38,40} Estos hallazgos sugieren que una fórmula enteral baja en fibra puede causar una alteración negativa de la microflora en sujetos sanos, que se puede prevenir parcialmente con la fortificación con FOS. Los FOS son el sustrato de preferencia para las bifidobacterias, pero no son potencialmente usados por las bacterias patógenas, lo que ayuda a mantener y restaurar el balance de la flora intestinal.¹⁴

Los GOS, por lo general, se producen a partir de jarabe de lactosa concentrada utilizando la actividad transgalactosilasa de la enzima β -galactosidasa (Lactasa, EC 3.2.1.23). Esta enzima media esta reacción en condiciones específicas de alta concentración de sustrato. Los GOS están bien documentado como ingredientes prebióticos efectivos que muestran una gran influencia en la microbiota intestinal, las funciones de barrera y otros efectos en la salud.²⁵ Algunos ejemplos de tales efectos incluyen la mejora de las heces, la absorción de minerales, el control de peso, la carcinogénesis y el alivio de la alergia.^{34,41,42} La indigestibilidad y la estabilidad del GOS a la hidrólisis durante el consumo humano y la transición a través del TGI son el núcleo de las afirmaciones de salud del GOS como un prebiótico. En varios estudios in vitro se ha demostrado la indigestibilidad de GOS a la α -amilasa de

la saliva humana y al jugo gástrico artificial humano.⁴³⁻⁴⁶ Esta se debe a que los enlaces glicosídicos del GOS (tanto 1-4 GOS como 1-6 GOS) tienen una configuración β , mientras que las enzimas digestivas GI humanas son en su mayoría específicas para romper los enlaces α -glicosídicos. Además, la actividad de la lactasa (β -galactosidasa), que tiene el potencial de hidrolizar el GOS, se localiza en la membrana del borde del cepillo del intestino delgado y generalmente es débil o a menudo deficiente.⁴³ Un informe de un consorcio de investigación europeo sugiere que 90g 100 g-1 de GOS ingerido llegan intactos al colon.⁴⁷ El consumo en exceso de GOS podría tener un efecto adverso perjudicial, la diarrea osmótica transitoria, similar a la causada por alcoholes de azúcar no absorbidos o la lactosa en individuos intolerantes a la lactosa. Se ha estimado que la dosis de GOS que no induce diarrea osmótica es de aproximadamente 0,3 a 0,4 g kg⁻¹ de peso corporal, o aproximadamente 20 g por cuerpo humano.²⁵

La inulina, con función prebiótica totalmente demostrada, es un polisacárido de tipo fructano de gran importancia en el mercado. Este compuesto se extrae de la raíz de achicoria y se puede encontrar también en diferentes especies vegetales alrededor del mundo [48]. Uno de los grandes efectos que se encuentran para mejorar la diarrea es el consumo de inulina. Cuando estos se preparan correctamente, lograrían proteger al individuo de la diarrea infecciosa o la ocasionada por antibióticos dado que generan una barrera frente a los patógenos; asimismo, aumentan la absorción de nutrientes principalmente el calcio, (mejorando así la mineralización de los huesos), disminuyen la densidad de las heces debido a su indigestibilidad, mejorando con esto el tránsito gastrointestinal, y disminuyen la creación de sustancias cancerígenas, debido a que son considerados como una fibra soluble. De igual manera, cumple un efecto modulador del sistema inmunitario, lo que evita procesos alérgicos. Se demostró que los oligosacáridos e inulina,⁴⁹ y los α -glucósidos aromáticos de manosa,⁵⁰ son inhibidores de la adherencia de *Escherichia coli* tipo 1 a las células epiteliales intestinales.

La oligofruktosa se encuentra naturalmente en muchos alimentos, tales como trigo, cebolla, bananas, miel, ajo y puerro. También se puede aislar de la raíz de achicoria o se puede sintetizar por métodos enzimáticos a partir de la sacarosa. Los prebióticos han sido probados en estados de enfermedad como la diarrea.⁵¹ Un estudio en niños pequeños que asisten a la guardería y que toman 2 g/d de oligofruktosa durante tres semanas confirmó un efecto protector contra la fiebre. Los niños presentaron menos episodios infecciosos que requerían tratamiento con antibióticos, menos episodios de diarrea y emesis y menos flatulencia. El análisis microbiano fecal confirmó la sospecha de efecto bifidogénico durante la suplementación. Simultáneamente, los recuentos de *Clostridium* disminuyeron y ambos turnos disminuyeron después de un período de lavado de dos semanas.⁵² En niños peruanos alimentados con leche materna, no se observó ningún efecto sobre

la incidencia de diarrea al agregar oligofruktosa a los cereales, con o sin zinc.⁵³

En el caso de la leche materna, los oligosacáridos de la leche humana (HMO) son glicanos muy complejos, su producción a escala industrial es muy difícil.⁵⁴ Los HMO que actúan como prebióticos^{54,55} y tienen una amplia gama de actividades biológicas. La leche humana contiene 8-13 g/L de una mezcla compleja de oligosacáridos que es aproximadamente 20 veces más alta que la de la leche bovina.⁵⁶ El contenido de prebióticos en la leche humana es uno de los factores que explican el mayor nivel de bifidobacterias intestinales y lactobacilos, así como la menor incidencia de infecciones bacterianas en lactantes.^{27,57}

Recomendación de ingesta de Prebióticos

En el comercio se encuentra diversos productos prebióticos, entre estos Inulina (Raftiline®, Frutafit®, Fibruline®), FOS (Actilight®), Oligofruktosa (Raftilose®, Fructalose®, Fibrulose®), GOS (Oligomate 50®), Lactulosa (MLS-50®). En los niños mayores de dos años y hasta los dieciocho, se recomienda el consumo de la cantidad que resulte de sumar 5 g/día a su edad (ejemplo: un niño de cuatro años debería ingerir aproximadamente 9 g de fibra al día). De esta manera, a partir de los 18 años alcanzaría el consumo adecuado de fibra de un adulto. Como recomendaciones prácticas, para el consumo de alimentos ricos en fibra, se podría establecer: diariamente tres raciones de verdura; dos raciones de fruta, mejor completas que en zumo; o, seis raciones de cereales en forma de pan, cereales de desayuno, arroz o pasta, preferiblemente integrales dado el mayor aporte de fibra. Semanalmente de cuatro a cinco raciones de legumbres.

CONCLUSIONES

Los prebióticos tienen un efecto benéfico en el huésped ya que estos estimulan el crecimiento de bacterias nativas, modulan el microbioma intestinal, favorecen la absorción de minerales, ayudan a disminuir la incidencia y duración de la enfermedad diarrea. El consumo de prebióticos, estimula por colonización de bifidobacterias y lactobacilos productores de AGCC. Por lo que su consumo puede prevenir enfermedades infecciosas e inmunes, al inducir y mantener la homeostasis del sistema inmune y sistémico. Su beneficio está fundamentado en el metabolismo selectivo que tienen en el tracto gastrointestinal. La relación de prebióticos con mayor evidencia son los FOS, GOS e Inulina, los que permiten un mejor desarrollo de la microbiota intestinal. La inulina es un fructano que se encuentra en raíces y tubérculos, y es el prebiótico mejor estudiado; su impacto sobre la microbiota intestinal ayuda a combatir la infección intestinal y a controlar la reacción inflamatoria. En general, los prebióticos pueden reducir la morbilidad y la sobrevida después de infecciones por rotavirus, *Salmonella*, *Echerichia coli*, etc. Sin embargo, no se encontraron

recomendaciones específicas del uso de prebióticos en el manejo de enfermedad diarreica.

RECOMENDACIONES

Todavía queda un importante trabajo multidisciplinar que realizar, orientado a profundizar en los aspectos siguientes: 1. Mejora de los métodos de análisis y de detección para caracterizar correctamente los carbohidratos prebióticos facilitando, de esta forma, la asignación de propiedades bioactivas y posible diseño de prebióticos de segunda generación con beneficios concretos de salud; 2. Definición de biomarcadores para seleccionar los grupos microbianos, beneficiosos para la salud, en función de la fermentación del prebiótico; 3. Ensayos de intervención en humanos bien diseñados, robustos y de buena calidad que permitan valorar el efecto del consumo de los prebióticos en la selectividad, incluyendo para ello un mayor número de grupos bacterianos. Los estudios mecanísticos utilizando biomarcadores objetivos podrían ser de gran utilidad; 4. Establecimiento de la ingesta diaria del prebiótico para desarrollar la actividad o las actividades atribuidas al mismo, así como la monitorización de los posibles efectos adversos o secundarios a largo plazo del prebiótico ingerido; 5. Estudio de nuevas aplicaciones de los prebióticos en la prevención y tratamiento de enfermedades como la obesidad, la diabetes mellitus tipo 2, las alteraciones inmunitarias (alergias, etc.), entre otras.

Por otra parte, los nutricionistas-dietistas y profesionales de la salud, se debe educar en la no necesidad (o excepcionalidad) de recurrir a suplementos prebióticos. Ya que existe una gran variedad de alimentos prebióticos que son fuente de fibras fermentables (fructanos, almidón resistente, pectinas, beta-glucanos, mucilagos y otras), polifenoles, ácidos orgánicos, y grasas saludables como las presentes en el aceite de oliva virgen y los frutos secos.

REFERENCIAS

1. Rojas-Renjifo K, Urrego-Restrepo LM. Enfermedades transmitidas por alimentos: Diarrea. *Revista RECITEIA*. 2021; 19(2):25-40.
2. Drossman DA. Functional gastrointestinal disorders: history, pathophysiology, clinical features, and Rome IV. *Gastroenterology*. 2016; 150(6):1262-79. e2. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.032
3. CM MS. Análisis de Situación de Salud. Bogotá, Colombia: Ministerio de Salud y Protección Social; 2016. 163 p.
4. Walker CLF, *et al.* Global burden of childhood pneumonia and diarrhoea. *The Lancet*. 2013;381(9875):1405-16. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(13\)60222-6](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(13)60222-6)
5. Neri S, *et al.* Trastornos gastrointestinales funcionales en el lactante: Prevalencia en una consulta gastroenterológica. *Gen*. 2015; 69(4):133-6.
6. Ramírez-Navas JS. Functional Foods and Ingredients. *Journal of Pharmacy & Pharmacognosy Research*. 2019; 7(2):S21-S2. DOI: 10.5281/zenodo.3663082
7. Bartrina JA. Alimentos funcionales y salud en la etapa infantil y juvenil/Nutritional Value and Health in Infants and Youth Stages: Ed. Médica Panamericana; 2009.
8. Reyes ARP, Ramos PC, Hernández PA. Probióticos y prebióticos: Una revisión de la normativa internacional. *Perspectiva*. 2017; 18(2):158-67.
9. Vandenplas Y, Savino F. Probiotics and Prebiotics in Pediatrics: What Is New? *Nutrients*. 2019;11(2):431. doi: <https://doi.org/10.3390/nu11020431>
10. Funes Berrio L, Acevedo Correa D, Gelvez Ordoñez VM. Alimentos funcionales: impacto y retos para el desarrollo y bienestar de la sociedad colombiana. *Biocología en el Sector Agropecuario y Agroindustrial*. 2015; 13(2):140-9.
11. Gibson GR, Roberfroid MB. Dietary Modulation of the Human Colonic Microbiota: Introducing the Concept of Prebiotics. *The Journal of Nutrition*. 1995; 125(6):1401-12. DOI: 10.1093/jn/125.6.1401
12. Sastre Gallego A. Fibra y prebióticos: conceptos y perspectivas. *Gastroenterología y Hepatología*. 2003;26:6-12.
13. Escudero Álvarez E, González Sánchez P. La fibra dietética. *Nutrición Hospitalaria*. 2006;21:61-72.
14. Valenzuela BA, Maiz GA. El rol de la fibra dietética en la nutrición enteral. *Revista chilena de nutrición*. 2006; 33:342-11. DOI: 10.4067/S0717-75182006000400002
15. Santos-Moriano P, *et al.* Enzymatic synthesis of fructooligosaccharides that stimulate the gut microbiota. *Anales de la Real Academia Nacional de Farmacia*. 2015; 81(1):48-62.
16. Fuller S, *et al.* New Horizons for the Study of Dietary Fiber and Health: A Review. *Plant Foods for Human Nutrition*. 2016; 71(1):1-12. DOI: 10.1007/s11130-016-0529-6
17. Marti del Moral A, Moreno-Aliaga MJ, Martínez Hernández JA. Efecto de los prebióticos sobre el metabolismo lipídico. *Nutrición Hospitalaria*. 2003;18:181-8.
18. Wegh CAM, *et al.* The effect of fiber and prebiotics on children's gastrointestinal disorders and microbiome. *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology*. 2017; 11(11):1031-45. DOI: 10.1080/17474124.2017.1359539
19. Al-Sheraji SH, *et al.* Prebiotics as functional foods: A review. *Journal of Functional Foods*. 2013; 5(4):1542-53. DOI: 10.1016/j.jff.2013.08.009
20. Álvarez Calatayud G, Azpiroz F. Empleo de probióticos y prebióticos en atención primaria. *Nutrición Hospitalaria*. 2015;31(1):59-63.
21. Bernal Castro CA, Díaz-Moreno C, Gutiérrez-Cortés C. Probióticos y prebióticos en matrices de origen vegetal: avances en el desarrollo de bebidas de frutas. *Revista chilena de nutrición*. 2017; 44(4):383-92. DOI: 10.4067/s0717-75182017000400383
22. González-Aguirre CL, Ramírez Navas JS. Desarrollo y validación de un método para la cuantificación de fructooligosaccharides en un helado prebiótico. *Journal of Pharmacy & Pharmacognosy Research*. 2018; 6(2):108-16.

23. García Y, *et al.* Fermentación de inulina por bacterias ácido lácticas con características probióticas. *Revista Cubana de Ciencia Agrícola.* 2007;41(3).
24. Corzo N, *et al.* Prebiotics: Concept, properties and beneficial effects= Prebióticos; Concepto, propiedades y efectos beneficiosos. *Nutrición Hospitalaria.* 2015;31(1):99-118.
25. Lamsal BP. Production, health aspects and potential food uses of dairy prebiotic galactooligosaccharides. *Journal of the Science of Food and Agriculture.* 2012;92(10):2020-8. DOI: 10.1002/jsf.5712
26. Pérez Conesa D, López Martínez G, Ros Berruero GF. Principales prebióticos y sus efectos en la alimentación humana. *Anales de Veterinaria Murcia.* 2004;20:5-20.
27. Sabater C, *et al.* Quantification of prebiotics in commercial infant formulas. *Food Chemistry.* 2016;194:6-11. DOI: 10.1016/j.foodchem.2015.07.127
28. IFT. Policy and Regulatory Developments Related to Prebiotics Chicago, IL, USA: Institute of Food Technologists; 2018 [mar/2019]; Disponible en: <http://www.ift.org/knowledge-center/focus-areas/food-health-and-nutrition/prebiotics/policy-and-regulatory-developments-related-to-prebiotics.aspx>.
29. MPS. Resolución 333: Por la cual se establece el reglamento técnico sobre los requisitos de rotulado o etiquetado nutricional que deben cumplir los alimentos envasados para consumo humano. Bogotá, Colombia: Ministerio de la Protección Social; 2011.
30. Slavin J. Fiber and Prebiotics: Mechanisms and Health Benefits. *Nutrients.* 2013;5(4):1417-35. DOI: 10.3390/nu5041417
31. Hernot DC, *et al.* In Vitro Fermentation Profiles, Gas Production Rates, and Microbiota Modulation as Affected by Certain Fructans, Galactooligosaccharides, and Polydextrose. *Journal of Agricultural and Food Chemistry.* 2009;57(4):1354-61. DOI: 10.1021/jf802484j
32. Bacardi-Sarmiento EF. Efectos de los probióticos, prebióticos y simbióticos sobre la microbiota intestinal. *Estusalud.* 2021; 3(3):1-7.
33. Martínez P, *et al.* Efecto de los fructooligosacáridos en la población bacteriana fecal de un neonato, crecida en cultivo por lote. *Revista Mexicana De Ciencias Farmacéuticas.* 2008; 39(1):32-7.
34. Macfarlane GT, Steed H, Macfarlane S. Bacterial metabolism and health-related effects of galacto-oligosaccharides and other prebiotics. *Journal of Applied Microbiology.* 2007;104(2):305-44. DOI: 10.1111/j.1365-2672.2007.03520.x
35. Shoaf K, *et al.* Prebiotic Galactooligosaccharides Reduce Adherence of Enteropathogenic *Escherichia coli* to Tissue Culture Cells. *Infection and Immunity.* 2006;74(12):6920-8. DOI: 10.1128/iai.01030-06
36. Delgado GTC, Tamashiro WM. Role of prebiotics in regulation of microbiota and prevention of obesity. *Food Research International.* 2018.
37. Panesar P, *et al.* Prebiotics. *Biotransformation of waste biomass into high value biochemicals:* Springer; 2014. p. 237-59.
38. Whelan K, *et al.* Alterations in faecal microflora and short-chain fatty acid concentrations following consumption of enteral formula by healthy subjects. *Proceedings of the Nutrition Society.* 2003; 62(1):10A.
39. Stone-Dorshow T, Levitt MD. Gaseous response to ingestion of a poorly absorbed fructo-oligosaccharide sweetener. *The American Journal of Clinical Nutrition.* 1987; 46(1):61-5. DOI: 10.1093/ajcn/46.1.61
40. Whelan K, *et al.* Fructooligosaccharides and Fiber Partially Prevent the Alterations in Fecal Microbiota and Short-Chain Fatty Acid Concentrations Caused by Standard Enteral Formula in Healthy Humans. *The Journal of Nutrition.* 2005;135(8):1896-902. doi: <https://doi.org/10.1093/jn/135.8.1896>
41. Ohr LM. Health benefits of probiotics and prebiotics. *Food technology.* 2010;64:59-64.
42. Tzortzis G, Vulevic J. Galacto-Oligosaccharide Prebiotics. In: Charalampopoulos D, Rastall R, editors. *Prebiotics and Probiotics: Science and Technology.* Guildford: Springer; 2009. p. 207-44. DOI: 10.1007/978-0-387-79058-9_7
43. Sako T, Matsumoto K, Tanaka R. Recent progress on research and applications of non-digestible galacto-oligosaccharides. *International Dairy Journal.* 1999; 9(1):69-80. DOI: 10.1016/S0958-6946(99)00046-1
44. Chonan O, *et al.* Undigestibility of galactooligosaccharides. *Journal of the Japanese Society for Food Science and Technology (Japan).* 2004;51:28-33.
45. Nyman M. Fermentation and bulking capacity of indigestible carbohydrates: the case of inulin and oligofructose. *British Journal of Nutrition.* 2007; 87(S2):S163-S8. DOI: 10.1079/bjn/2002533
46. Tzortzis G, *et al.* A Novel Galactooligosaccharide Mixture Increases the Bifidobacterial Population Numbers in a Continuous In Vitro Fermentation System and in the Proximal Colonic Contents of Pigs In Vivo. *The Journal of Nutrition.* 2005; 135(7):1726-31. DOI: 10.1093/jn/135.7.1726
47. Loo JV, *et al.* Functional food properties of non-digestible oligosaccharides: a consensus report from the ENDO project (DGXII AIRII-CT94-1095). *British Journal of Nutrition.* 2007; 81(2):121-32. DOI: 10.1017/S0007114599000252
48. Castellanos L, *et al.* Empleo de Inulina en Matrices Alimentarias La Alimentación Latinoamericana. 2016;325:62-8.
49. Buddington KK, Donahoo JB, Buddington RK. Dietary Oligofructose and Inulin Protect Mice from Enteric and Systemic Pathogens and Tumor Inducers. *The Journal of Nutrition.* 2002; 132(3):472-7. DOI: 10.1093/jn/132.3.472
50. Firon N, *et al.* Aromatic alpha-glycosides of mannose are powerful inhibitors of the adherence of type 1 fimbriated *Escherichia coli* to yeast and intestinal epithelial cells. *Infection and Immunity.* 1987; 55(2):472-6.
51. Veereman G. Pediatric Applications of Inulin and Oligofructose. *The Journal of Nutrition.* 2007; 137(11):2585S-9S. DOI: 10.1093/jn/137.11.2585S
52. Waligora-Dupriet A-J, *et al.* Effect of oligofructose supplementation on gut microflora and well-being in young children attending a day care centre. *International Journal of Food Microbiology.* 2007;113(1):108-13. DOI: 10.1016/j.ijfoodmicro.2006.07.009

53. Duggan C, *et al.* Oligofructose-supplemented infant cereal: 2 randomized, blinded, community-based trials in Peruvian infants. *The American Journal of Clinical Nutrition.* 2003; 77(4):937-42. DOI: 10.1093/ajcn/77.4.937
54. Bode L. Human milk oligosaccharides: prebiotics and beyond. *Nutrition Reviews.* 2009; 67:S183-S91. DOI: 10.1111/j.1753-4887.2009.00239.x
55. Engfer MB, *et al.* Human milk oligosaccharides are resistant to enzymatic hydrolysis in the upper gastrointestinal tract. *The American Journal of Clinical Nutrition.* 2000;71(6):1589-96. DOI: 10.1093/ajcn/71.6.1589
56. Urashima T, *et al.* Recent Advances in Studies on Milk Oligosaccharides of Cows and Other Domestic Farm Animals. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry.* 2014; 77(3):455-66. DOI: 10.1271/bbb.120810
57. Barile D, Rastall RA. Human milk and related oligosaccharides as prebiotics. *Current Opinion in Biotechnology.* 2013; 24(2):214-9. DOI: 10.1016/j.copbio.2013.01.008