

Microbiota intestinal y cólicos infantiles: ¿hay lugar para los prebióticos, probióticos y posbióticos?

Melisa Puntillo¹, Romina Mehaudy² y Gabriel Vinderola¹ 

1. Instituto de Lactología Industrial (INLAIN, CONICET-UNL), Facultad de Ingeniería Química, Universidad Nacional del Litoral. Santa Fe, Argentina.

2. Servicio de Gastroenterología-Hepatología Pediátrico, Hospital Italiano de Buenos Aires. Buenos Aires, Argentina.

RESUMEN

El consumo de probióticos, prebióticos y posbióticos, o su combinación, puede contribuir a mantener una microbiota intestinal saludable ya que permite la regulación de su disbiosis en el caso de algunas enfermedades o trastornos, principalmente en los trastornos gastrointestinales funcionales (TGIF). El microbioma intestinal es protagonista esencial en la fisiopatología de los TGIF a través de sus funciones metabólicas y nutricionales, el mantenimiento de la integridad de la mucosa intestinal y la regulación de la respuesta inmunitaria. Las investigaciones realizadas hasta la fecha indican que los probióticos, prebióticos y posbióticos pueden tener efectos inmunomoduladores directos y clínicamente relevantes. Existen pruebas del uso de esta familia de bióticos en individuos sanos para mejorar la salud general y aliviar los síntomas en una serie de enfermedades como los cólicos infantiles.

La colonización y establecimiento de la microbiota comienza en el momento del nacimiento; los primeros 2-3 años de vida son fundamentales para el desarrollo de una comunidad microbiana abundante y diversa. Diversos estudios científicos realizados mediante técnicas tradicionales dependientes de cultivo y más recientemente por técnicas moleculares han observado diferencias en las poblaciones bacterianas de bebés sanos y aquellos que sufren TGIF, estos últimos caracterizados por un aumento de especies patógenas y una menor población de bifidobacterias y lactobacilos, en comparación con los primeros. En tal contexto, se considera que la microbiota intestinal como protagonista en el desarrollo de esos trastornos, entre ellos los cólicos infantiles, a través de sus funciones metabólicas, nutricionales, de mantenimiento de la integridad de la mucosa intestinal y regulación de la respuesta inmunitaria. Esto ha abierto la puerta al estudio de la utilización de prebióticos, probióticos y posbióticos en el tratamiento y/o prevención de los TGIF infantiles. El parto vaginal y de término así como la lactancia son fundamentales en la constitución de una microbiota saludable. Como herramientas de apoyo, existen estudios de eficacia que sustentan la administración de esta familia de bióticos, principalmente en los casos en que la lactancia no sea posible o esté limitada.

Palabras clave: cólicos infantiles, microbiota intestinal, probióticos, prebióticos, posbióticos.

Autor para correspondencia: gvinde@fq.unl.edu.ar, Vinderola G.

Recibido:22/12/22 Aceptado: 14/08/23 En línea: 29/09/2023

DOI: <http://doi.org/10.51987/revhospitalbares.v43i3.301>

Cómo citar: Puntillo M, Mehaudy R, Vinderola G. Microbiota intestinal y cólicos infantiles: ¿hay lugar para los prebióticos, probióticos y posbióticos? Rev. Hosp. Ital. B. Aires. 2023;43(3):153-159.

INTRODUCCIÓN

El intestino: el sitio anatómico con mayor abundancia y diversidad de microorganismos y células inmunológicas

Los primeros 1000 días de vida es un concepto pediátrico que implica el período considerado entre la fecundación y los 2 primeros años del bebé, etapa clave en la cual se abre una ventana de oportunidades para la correcta gestación, el nacimiento, la colonización corporal del niño, el entrenamiento del sistema inmunitario, el desarrollo de la tolerancia oral y del proceso cognitivo y conductual del bebé. Todo lo que suceda en este período es clave y/o decisivo para la salud del individuo mucho más allá de su infancia y adolescencia¹. De allí, la importancia de la actividad del tracto gastrointestinal frente al primer contacto con un antígeno. Así, a medida que tiene lugar la maduración intestinal, se producen cambios en su permeabilidad que impiden la entrada a los antígenos correspondientes. La fisiología humana está fuertemente influenciada por un conjunto de microorganismos, denominado microbiota, que comprende tanto bacterias, como levaduras, hongos, virus, arqueas y protozoarios. Estos microorganismos están presentes tanto en la superficie externa (piel) como en mucosas, por ejemplo, en intestino y vagina. Particularmente la flora intestinal, hoy denominada microbiota intestinal, es la más estudiada y la que concentra la mayor diversidad y abundancia de especies microbianas. Por su parte, es apropiado indicar que el término “microbioma” hace referencia a la colección de genes presentes en los microorganismos de la microbiota y a su actividad, a la manera en que actúan entre ellos y con el entorno. El colon se considera como un lugar de encuentro de dos mundos, un mundo microbiano (la microbiota intestinal) y un mundo de células inmunológicas, ya que más del 70% de las células inmunológicas humanas se encuentran en el intestino, donde su diferenciación y capacitación es guiada por la microbiota intestinal. La microbiota humana es considerada un “órgano difuso” que se adquiere al nacer y es heredado de la madre (según el tipo de parto y lactancia), asimismo depende de otros factores como el entorno familiar, el medioambiente (incluso de las mascotas presentes en el hogar) y del tipo de alimentación complementaria¹. La microbiota se establece y madura microbiológicamente en los 2-3 primeros años de vida a partir del nacimiento, aunque existen informes de la presencia de material microbiano (células no viables, paredes celulares, ADN) en la placenta, líquido amniótico, membranas fetales y tracto gastrointestinal fetal en embarazos saludables y normales². El gran aporte microbiano materno para la colonización intestinal del bebé tiene lugar a través de su paso por el canal vaginal en el nacimiento; luego, es la leche materna la mayor y mejor fuente de microorganismos para la conformación de la microbiota del bebé³. Por su composición en nutrientes, microorganismos y oligosacáridos (antes conocidos como factores bifidogénicos), la leche materna es el mejor alimento posible para el desarrollo de la microbiota intestinal y la maduración inmunológica del intestino⁴. El parto por cesárea y el uso de antibióticos se asocian a una mayor prevalencia, a lo

largo de la infancia, de asma, artritis juvenil, enfermedades inflamatorias intestinales, deficiencias inmunológicas, sobrepeso, obesidad, alergias, eccemas e infecciones entéricas y respiratorias, entre otras⁵. Los mecanismos que explicarían estos trastornos inflamatorios e inmunológicos tienen que ver con la colonización del intestino por microorganismos proinflamatorios como *Enterococcus faecalis*, *Clostridium difficile*, *Campylobacter*, *Methanobrevibacter smithii* en lugar de *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* o *Faecalibacterium prausnitzii*¹. Particularmente, *Bifidobacterium* es el género dominante en el intestino del bebé sano durante el primer año de vida, y, si bien la microbiota intestinal de los bebés nacidos por parto vaginal o cesárea se asemeja después del primer año de vida, la dinámica de la colonización por *Bifidobacterium* es diferente en los primeros meses luego del parto, ya que es más lenta la colonización intestinal por este género en los nacidos por cesárea⁶. Esta diferencia determina el desarrollo del sistema inmunológico; así, el parto por cesárea tendrá un impacto de por vida en el riesgo de padecer alguna enfermedad inmunológica⁷. En un trabajo realizado en China se observó el desarrollo longitudinal, desde el día 1 hasta los 6 meses de vida, de bebés nacidos por parto vaginal (PV) o por cesárea (PC), alimentados exclusivamente con leche materna (LM) o una fórmula infantil estándar (FI) sin prebióticos. Se identificaron 3 clusters microbianos, dominados por *Escherichia/Shigella-Streptococcus* (cluster 1), *Bifidobacterium-Escherichia/Shigella* (cluster 2) y *Bifidobacterium* (cluster 3). Los lactantes del grupo PV-LM demostraron tener el cluster 3 como predominante hacia los 6 meses de vida. La lactancia logró revertir en parte la disbiosis inducida por el PC, sin observarse en este grupo microorganismos del cluster 1. En el caso de los niños alimentados con FI, independientemente del tipo de parto, también se observaron proporciones significativas de bifidobacterias cluster 3, pero en menor proporción que aquellos del grupo PV-LM⁸. En el primer año de vida, en condiciones ideales, el cerebro aumenta en promedio 1 gramo por día, mientras la microbiota se va instalando y comienza a diversificarse al momento de introducir la alimentación complementaria, recomendada a partir de los 6 meses de vida, período hasta el cual se aconseja la lactancia materna exclusiva, y que se sostenga en simultáneo la alimentación complementaria hasta por lo menos los 2 años de edad. Durante el primer año de vida, la instalación y evolución de la microbiota, la maduración del sistema inmunológico intestinal y el desarrollo cerebral, con lo que esto implica para el proceso cognitivo, son tres sucesos que se desarrollan en paralelo y están íntimamente interrelacionados a través del denominado eje microbiota-intestino-cerebro. En este contexto, la administración temprana de antibióticos puede provocar la eliminación definitiva de algunas especies del género *Bifidobacterium*^{9,10}, el género microbiano más importante en el primer año de vida, encargado de guiar el proceso de maduración inmunológica¹¹. Un estudio reciente asoció la administración de antibióticos en los dos primeros años de vida con una mayor incidencia de alergias alimentarias, dermatitis atópica, diabetes, sobrepeso, obesidad,

enfermedad celíaca, entre otras enfermedades crónicas y trastornos del desarrollo, hasta la edad de 14 años¹².

Trastornos gastrointestinales funcionales con foco en los cólicos infantiles

Los trastornos gastrointestinales funcionales (TGIF) pediátricos comprenden un conjunto de síntomas gastrointestinales crónicos o recurrentes, no explicados por anomalías estructurales o bioquímicas, con importantes consecuencias en la calidad de vida del niño y su familia. Los pacientes se identifican por su pertenencia a algunos de los subgrupos sintomáticos, que se basan principalmente en opiniones de consenso, denominados Criterios de Roma. En 2016 se publicó la última revisión de dichos criterios, IV para adultos y III para pediatría, los cuales diagnostican los TGIF¹³. La gravedad depende tanto de la intensidad de los síntomas intestinales como de otros factores: asociación de sintomatología gastrointestinal y extraintestinal, grado de afectación, formas de percepción y comportamiento¹⁴. En el caso de niños y adolescentes, se clasifican en 3 categorías o grupos sintomáticos: TGIF asociados con la defecación, con el dolor abdominal y con vómitos y aerofagia. En la revisión de los Criterios de Roma IV del año 2016^{15,16} se intenta incorporar toda la evidencia disponible en los últimos 10 años, como la existencia de anomalías en la función inmunitaria de la mucosa y las características de la microbiota intestinal. Estos nuevos criterios se denominan “trastornos de la interacción cerebro-intestino” y también consideran aspectos multifactoriales del problema (no solo clínicos, sino también psicosociales).

Sin duda, la “prueba de concepto” sobre la función de la microbiota en los TGIF no ha sido confirmada de manera definitiva. Sin embargo, la frase “no existe evidencia de enfermedad orgánica” de los criterios Roma III, se ha sustituido por “después de la apropiada evaluación médica, los síntomas no pueden ser atribuidos a otra condición médica”. De esta forma, se da lugar a considerar nuevas causalidades.

La prevalencia global de los TGIF en pediatría es del 20-40%, según fuentes de criterios de Roma III en 2016: del 10-20% para los trastornos de la defecación, 10-20% para los trastornos relacionados con el dolor abdominal y 0,5-4% en los trastornos relacionados con los vómitos y la aerofagia¹⁷.

El principal TGIF en los bebés es el cólico infantil, un grupo de comportamientos que se caracterizan por el llanto prolongado, presente en hasta el 25% de los bebés a las 6 semanas de vida¹⁸, y que se asocia con un mayor riesgo de dolor abdominal recurrente y posteriores trastornos alérgicos en la niñez. Un estudio evaluó la relación entre el cólico infantil y los trastornos gastrointestinales, alérgicos y psicológicos, en poblaciones de niños de 10 años luego de haber sufrido cólicos graves¹⁹. Se observó una asociación entre el cólico infantil y el dolor abdominal recurrente ($p = 0,001$) y los trastornos alérgicos ($p < 0,05$) como rinitis alérgica, conjuntivitis, bronquitis asmática, polinosis, eccema atópico y alergia alimentaria, 10 años después de los episodios de cólicos. Asimismo,

los trastornos del sueño, la inquietud, la agresividad y los sentimientos de supremacía fueron más frecuentes ($p < 0,05$) en los niños que sufrieron cólicos durante la primera infancia. Así, la susceptibilidad al dolor abdominal recurrente y a los trastornos alérgicos y psicológicos en la infancia puede verse incrementada por el cólico infantil. En este contexto, el cólico infantil grave podría ser la expresión temprana de algunos de los trastornos más comunes luego en la infancia²⁰.

Los mecanismos subyacentes del cólico infantil no están claros debido, en parte, a la falta de modelos animales que permitan la reproducibilidad de los resultados. Se han propuesto múltiples fisiopatologías, incluidas las alteraciones del microbioma intestinal como causa del dolor abdominal. Los primeros estudios, realizados con técnicas microbiológicas tradicionales dependientes de cultivo, de Savino y col., determinaron que los bebés con cólicos fueron colonizados con mayor frecuencia por bacterias anaerobias gramnegativas proinflamatorias, y menos frecuentemente por lactobacilos, en comparación con los bebés sin cólicos^{21,22}. Varios estudios moleculares posteriores confirmaron el enriquecimiento de especies microbianas proinflamatorias y productoras de gas como las del filo Proteobacteria en las heces de bebés con cólicos²³⁻²⁵. Las intervenciones recomendadas a menudo, como la simeticona y la manipulación de la dieta materna, produjeron resultados mixtos²⁶. Una revisión sistemática reciente, con metanálisis sobre TGIF y microbiota, determinó la existencia de alteraciones en la diversidad microbiana, la estabilidad y los patrones de colonización en los lactantes con cólicos, en comparación con los controles sanos. Asimismo, varios estudios determinaron un aumento de especies patógenas del filo Proteobacteria y, a la vez, una disminución de las bacterias beneficiosas como lactobacilos y bifidobacterias²⁷.

Prebióticos, sinbióticos y posbióticos: definiciones

El concepto de prebióticos fue introducido por Glenn Gibson y Marcel Roberfroid en 1995 en una publicación que fue un verdadero cambio de paradigma²⁸. Por aquel entonces ya se consideraba que la llamada “flora intestinal” podía desempeñar un papel importante en la salud del huésped, existiendo interés en la manipulación de su composición hacia una comunidad microbiana potencialmente más saludable. En sus trabajos, intentaban promover géneros de bacterias como *Bifidobacterium*, que se percibían como capaces de ejercer propiedades promotoras de la salud. Las bifidobacterias se encuentran entre las poblaciones bacterianas dominantes en el tracto gastrointestinal de los seres humanos y sus beneficios para la salud son el resultado de una compleja interacción dinámica establecida entre ellas, con otros miembros de la microbiota intestinal y con el huésped²⁹. Estas bacterias fueron aisladas por primera vez a principios del siglo XX por Henry Tissier a partir de la materia fecal de bebés sanos³⁰. En tal contexto, estos investigadores definieron a los prebióticos como ingredientes alimentarios no digeribles que afectan beneficiosamente al huésped estimulando selectivamente el crecimiento y/o la actividad

de una o un número limitado de especies bacterianas que ya residen en el colon. La ingesta de prebióticos puede modular considerablemente la microbiota colónica aumentando el número de bacterias específicas y cambiando así su composición. Los oligosacáridos no digeribles, como fructooligosacáridos (FOS), galactooligosacáridos (GOS) y la inulina, entre otros, son ejemplos de prebióticos con efectos benéficos demostrados³¹. Así, la suplementación con prebióticos puede cambiar la composición y metabolismo de la microbiota intestinal, por ejemplo, a través de la promoción de bifidobacterias, lo cual se ha correlacionado con una mayor proporción entre *Lactobacillus-Bifidobacterium* y *Enterobacteriaceae*, y una producción modulada de ácidos grasos de cadena corta. Cabe resaltar que la leche materna contiene más de 200 oligosacáridos (HMOs, por sus siglas en inglés), los primeros a los que se encuentra expuesto el bebé a través de la lactancia, los cuales tienen un gran impacto en la colonización intestinal, la función de la barrera intestinal e inmunomodulación, entre otros. Los HMOs están compuestos por 5 monómeros (glucosa, galactosa, N-acetilglucosamina, fucosa o ácido siálico) unidos por diferentes enlaces, que les confieren una gran diversidad estructural^{29,32}. Muchos de ellos son resistentes a la digestión por parte del lactante y, por lo tanto, pasan al intestino grueso, donde pueden ser utilizados por las bacterias intestinales.

Se ha demostrado que los prebióticos como los GOS/FOS estimulan el crecimiento de las bifidobacterias endógenas³³, y también de aquellas administradas como probióticos junto a los prebióticos³⁴. Las bifidobacterias se convierten así en microorganismos predominantes en las heces humanas y dirigen el proceso de maduración del sistema inmunológico¹¹. Además, estos prebióticos modulan el metabolismo de los lípidos, muy probablemente a través de los productos de la fermentación. En el año 2017, en el marco de un crecimiento exponencial del conocimiento sobre la microbiota gracias a las herramientas genéticas como la secuenciación masiva del ADN microbiano (metagenómica), sabiendo ya que los lactobacilos y las bifidobacterias no son los únicos microorganismos benéficos naturalmente residentes en el intestino y que otras microbiotas pueden ser moduladas por prebióticos específicos (como las de la vagina o la piel), se publicó un documento de consenso, bajo la autoría liderada nuevamente por el Prof. Glenn Gibson, ya como miembro de la ISAPP. Este Consenso amplió el concepto de prebióticos, que actualmente se definen como “sustratos utilizados selectivamente por los microorganismos del huésped, que confieren un beneficio para la salud”³¹. Esta definición fue ampliada para incluir posiblemente sustancias no carbohidratos (como compuestos fenólicos y fitoquímicos), aplicaciones a sitios corporales distintos del tracto gastrointestinal y numerosas categorías de alimentos. Asimismo, se mantuvo el requisito de mecanismos selectivos mediados por la microbiota y el de que los efectos beneficiosos para la salud sean demostrados por estudios de eficacia publicados. El objetivo de esta declaración de consenso es generar un uso apropiado

del término “prebiótico”, de modo que se pueda lograr coherencia y claridad en las publicaciones científicas, la comercialización de estos productos, su regulación reglamentaria y la comunicación a consumidores y profesionales de la salud.

En el año 2020, la ISAPP propuso una definición consenso sobre “sinbióticos”, estipulando que es una mezcla de microorganismos vivos y sustratos que son utilizados selectivamente por microorganismos del huésped, que ejercen un efecto benéfico cuando se administran en cantidades adecuadas³⁵. Una primera observación es la denominación de “sinbiótico” (en lugar de simbiótico), un neologismo que busca representar el verdadero significado del término, ya que un prebiótico y un probiótico, administrados juntos, pueden ejercer sus efectos benéficos de forma independiente sin necesariamente establecer una simbiosis como el concepto ecológico supone. En ese sentido, la ISAPP reconoce que puede haber sinbióticos complementarios, lo que sería un probiótico y un prebiótico administrados juntos, y sinbióticos sinérgicos, tratándose de la administración de un microorganismo vivo y un sustrato no digerible (es decir que no poseen estudios individuales que permitan clasificarlos como probiótico y prebiótico).

Por último, y para completar esta familia de bióticos, se propuso una nueva definición de posbióticos³⁶, como alternativa a la definición de 2013³⁷, por las limitaciones que esta presentaba³⁶. Si bien dicha terminología es relativamente nueva, hace referencia a un fenómeno ampliamente reconocido en el campo de los probióticos y de los alimentos funcionales, que es el hecho de que algunos microorganismos, aun en sus formas no viables o inactivados, y junto a sus fragmentos celulares, metabolitos o productos de la fermentación, también son capaces de ejercer ciertos efectos benéficos. El término posbiótico (del inglés *postbiotic*) es divergente, en el sentido en que –en la bibliografía científica– ha sido abordado además con numerosos términos, tales como *heat-killed probiotics*, *thyn dallized probiotics*, *ghost biotics* *paraprobiotics*. Esta divergencia de términos para referirse al mismo fenómeno es un obstáculo a la hora de localizar y agrupar trabajos científicos para hacer revisiones sistemáticas y metanálisis para demostrar su eficacia, por lo que la ISAPP decidió la conformación de un nuevo panel de especialistas para discutir y proponer una definición consenso de posbióticos. Este panel propuso que un posbiótico es “una preparación de microorganismos inanimados (no viables) y/o sus componentes, que confiere un beneficio para la salud del huésped”³⁸. Estos pueden incluir diferentes componentes, como metabolitos, ácidos grasos de cadena corta, fracciones de células microbianas, proteínas funcionales, exopolisacáridos, lisados celulares, ácido teicoico, neuropéptidos derivados del peptidoglicano y/o estructuras de tipo pili³⁹. Es importante señalar que, para cumplir con la definición, es necesaria la presencia, en el producto, de células no viables de la/s cepa/s en cuestión. Por ejemplo, un cultivo microbiano puro e inactivado, o un producto fermentado inactivado, cumplirían con

los requisitos de posbiótico si poseen efectos benéficos demostrados por al menos un estudio clínico, mientras que un sobrenadante libre de células, las vacunas o los fagos para terapias fágicas están fuera del alcance de este concepto. Ningún ente regulatorio ha adoptado aún el término posbiótico; sin embargo, ya existen en el mercado productos, como fórmulas infantiles, que incorporan prebióticos y posbióticos⁴⁰, o productos en base a lactobacilos inactivados para el manejo de diarreas infantiles⁴¹ o el estrés⁴², señalando una vez más que los aspectos regulatorios están generalmente por detrás de los desarrollos tecnológicos y de la frontera de la ciencia. Es importante comentar que los posbióticos, al tratarse de microorganismos inactivados o sus fracciones celulares, son incapaces de reproducirse y generar, eventualmente, infecciones en poblaciones inmunosuprimidas o en las cuales la barrera intestinal no esté adecuadamente fortalecida, por lo que ofrecerían posibilidades de intervención nutricional en casos donde la translocación intestinal o el empeoramiento de la inflamación local siga siendo un tema de preocupación⁴³. Asimismo, al tratarse de productos con microorganismos no viables, podrían tener una vida útil más extendida, no necesitar cadena de frío para su logística y así llegar a regiones geográficas que presentan dificultades para asegurar una cadena de frío necesaria para la distribución y almacenamiento adecuado de los productos.

Potencial de los probióticos, prebióticos y posbióticos para el abordaje nutricional de los cólicos infantiles

En relación con el uso de probióticos para el abordaje del cólico del lactante, los estudios de eficacia examinados mediante metanálisis sugieren su eficacia, aunque su implementación debe decidirse sobre la base de la cepa en particular⁴⁴. *L. reuteri* DSM17938 posee varios estudios clínicos de eficacia, los cuales han sido compilados y analizados en investigaciones sistemáticas con metanálisis⁴⁵, los cuales apoyan y promocionan su utilización en el contexto de los cólicos infantiles⁴⁵. Asimismo, algunos estudios han demostrado la eficacia de otras cepas de lactobacilos, como *L. rhamnosus* GG^{46,47}. Por otra parte, algunos prebióticos como la mezcla de GOS:FOS en una relación 9:1 también han demostrado un efecto beneficioso sobre la modulación de la microbiota intestinal, ablandando las heces y reduciendo los síntomas de cólicos⁴⁸⁻⁵⁰. La combinación de prebióticos y de posbióticos provenientes de un proceso fermentativo, seguido por la inactivación térmica mediante secado por atomización de las cepas empleadas para la fermentación, también demostraron eficacia en el tratamiento del cólico del lactante^{50,51}. Estos probióticos, prebióticos y posbióticos se comercializan como suplementos alimenticios líquidos (en gotas) listos para consumir, en polvos para reconstituir o incluidos también en fórmulas infantiles. De todos modos, la mejor elección nutricional para la prevención y/o el tratamiento de los cólicos del lactante continúa siendo la leche materna⁵².

CONCLUSIÓN

La combinación de ciertos factores como el parto de término y vaginal, la lactancia materna exclusiva hasta los 6 meses y sostenida hasta los dos años de vida, la interacción con el medioambiente y la no utilización (en la medida de lo posible) de antibióticos y antiácidos durante los dos primeros años de vida, permiten el desarrollo y evolución de una microbiota ideal, dominada primero por bifidobacterias, que se diversifica luego hacia los 2 años de edad. Esto posibilita la instrucción inmunológica y el desarrollo de la tolerancia oral, con grandes efectos benéficos a nivel cognitivo y conductual, a través del eje microbiota-intestino-cerebro, y así la prevención de TGIF y enfermedades crónicas no transmisibles.

Por otro lado, más allá del tratamiento del síntoma, la regulación de las disbiosis en los TGIF (principalmente los cólicos del lactante) mediante el empleo de probióticos, prebióticos y posbióticos es una posibilidad terapéutica prometedora y con sustento científico. Actualmente, es evidente que el microbioma intestinal es un actor clave en la fisiopatología de los TGIF a través de sus efectos en los procesos fisiológicos del huésped, aunque los mecanismos precisos que subyacen en la regulación microbiana están poco dilucidados y siguen siendo un área de investigación muy activa. La presentación de síntomas gastrointestinales leves y de etiología funcional es muy frecuente en los lactantes y la mejor recomendación nutricional sigue siendo la leche humana. Aun así, ante la imposibilidad de lactancia materna por algún motivo, los suplementos alimenticios o fórmulas infantiles con probióticos, prebióticos o posbióticos presentan evidencia científica para considerar su implementación.

Conflicto de intereses: Gabriel Vinderola realiza actividades de vinculación tecnológica (capacitaciones, asesoramientos, disertante en encuentros científicos, control de calidad y desarrollo de productos) con industrias de productos lácteos y bióticos. Actualmente es miembro del cuerpo directivo de la Asociación Científica Internacional de Probióticos y Prebióticos (ISAPP).

REFERENCIAS

1. Milani C, Duranti S, Bottacini F, et al. The first microbial colonizers of the human gut: composition, activities, and health implications of the infant gut microbiota. *Microbiol Mol Biol Rev.* 2017;81(4):e00036-17. <https://doi.org/10.1128/MMBR.00036-17>.
2. Kuperman AA, Koren O. Antibiotic use during pregnancy: how bad is it? *BMC Med.* 2016;14(1):91. <https://doi.org/10.1186/s12916-016-0636-0>.
3. Lyons KE, Ryan CA, Dempsey EM, et al. Breast milk, a source of beneficial microbes and associated benefits for infant health. *Nutrients.* 2020;12(4):1039. <https://doi.org/10.3390/nu12041039>.
4. Le Doare K, Holder B, Bassett A, et al. Mother's milk: a purposeful contribution to the development of the infant microbiota and immunity. *Front Immunol.* 2018;9:361. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00361>.
5. Tamburini S, Shen N, Wu HC, et al. The microbiome in early life: implications for health outcomes. *Nat Med.* 2016;22(7):713-722. <https://doi.org/10.1038/nm.4142>.
6. Reyman M, van Houten MA, van Baarle D, et al. Impact of delivery mode-associated gut microbiota dynamics on health in the first year of

- life. *Nat Commun.* 2019;10(1):4997. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-13014-7>. Errata en: *Nat Commun.* 2019;10(1):5352. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-13373-1>.
7. Francino MP. Birth mode-related differences in gut microbiota colonization and immune system development. *Ann Nutr Metab.* 2018;73 Suppl 3:12-16. <https://doi.org/10.1159/000490842>.
 8. Guo C, Zhou Q, Li M, et al. Breastfeeding restored the gut microbiota in caesarean section infants and lowered the infection risk in early life. *BMC Pediatr.* 2020;20(1):532. <https://doi.org/10.1186/s12887-020-02433-x>.
 9. Palleja A, Mikkelsen KH, Forslund SK, et al. Recovery of gut microbiota of healthy adults following antibiotic exposure. *Nat Microbiol.* 2018;3(11):1255-1256. <https://doi.org/10.1038/s41564-018-0257-9>.
 10. McDonnell L, Gilkes A, Ashworth M, et al. Association between antibiotics and gut microbiome dysbiosis in children: systematic review and meta-analysis. *Gut Microbes.* 2021;13(1):1-18. <https://doi.org/10.1080/19490976.2020.1870402>.
 11. Henrick BM, Rodriguez L, Lakshminanth T, et al. Bifidobacteria-mediated immune system imprinting early in life. *Cell.* 2021;184(15):3884-3898. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.05.030>.
 12. Aversa Z, Atkinson EJ, Schafer MJ, et al. Association of infant antibiotic exposure with childhood health outcomes. *Mayo Clin Proc.* 2021;96(1):66-77. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2020.07.019>.
 13. Zeevenhooven J, Koppen IJ, Benninga MA. The new Rome IV criteria for functional gastrointestinal disorders in infants and toddlers. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr.* 2017;20(1):1-13. <https://doi.org/10.5223/pghn.2017.20.1.1>.
 14. Mearin F, Ciriza C, Mínguez M, et al. Guía de práctica clínica: síndrome del intestino irritable con estreñimiento y estreñimiento funcional en adultos. Tratamiento (Parte 2). *Med Gen Fam.* 2017;6(2):69-85. <https://doi.org/10.24038/mgyf.2017.015>.
 15. Vázquez Frias R. Actualidades del síndrome de intestino irritable en pediatría. *Rev Gastrohnp.* 2009;11(1):52-60.
 16. Dorn SD, Kaptchuk TJ, Park JB, et al. A meta-analysis of the placebo response in complementary and alternative medicine trials of irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil.* 2007;19(8):630-637. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2982.2007.00937.x>.
 17. Huertas-Ceballos A, Logan S, Bennett C, et al. Dietary interventions for recurrent abdominal pain (RAP) and irritable bowel syndrome (IBS) in childhood. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;(1):CD003019. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003019.pub2>. Actualizada en: *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;(1):CD003019.
 18. Wolke D, Bilgin A, Samara M. Systematic review and meta-analysis: fussing and crying durations and prevalence of colic in infants. *J Pediatr.* 2017;185:55-61.e4. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2017.02.020>.
 19. Savino F, Castagno E, Bretto R, et al. A prospective 10-year study on children who had severe infantile colic. *Acta Paediatr.* 2007;94(449):129-132. <https://doi.org/10.1111/J.1651-2227.2005.TB02169.X>.
 20. Savino F. Focus on infantile colic. *Acta Paediatr.* 2007;96(9):1259-1264. <https://doi.org/10.1111/J.1651-2227.2007.00428.X>.
 21. Savino F, Cresi F, Pautasso S, et al. Intestinal microflora in breastfed colicky and non-colicky infants. *Acta Paediatr.* 2004;93(6):825-829.
 22. Savino F, Bailo E, Oggero R, et al. Bacterial counts of intestinal Lactobacillus species in infants with colic. *Pediatr Allergy Immunol.* 2005;16(1):72-75. <https://doi.org/10.1111/j.1399-3038.2005.00207.x>.
 23. Savino F, Cordisco L, Tarasco V, et al. Molecular identification of coliform bacteria from colicky breastfed infants. *Acta Paediatr.* 2009;98(10):1582-1588. <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2009.01419.x>.
 24. Rhoads JM, Fatheree NY, Norori J, et al. Altered fecal microflora and increased fecal calprotectin in infants with colic. *J Pediatr.* 2009;155(6):823-828.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2009.05.012>.
 25. de Weerth C, Fuentes S, Puylaert P, et al. Intestinal microbiota of infants with colic: development and specific signatures. *Pediatrics.* 2013;131(2):e550-558. <https://doi.org/10.1542/peds.2012-1449>.
 26. Harb T, Matsuyama M, David M, et al. Infant colic - what works: a systematic review of interventions for breast-fed infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2016;62(5):668-686. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001075>.
 27. Hofman D, Kudla U, Miqdady M, et al. Faecal microbiota in infants and young children with functional gastrointestinal disorders: a systematic review. *Nutrients.* 2022;14(5):974. <https://doi.org/10.3390/nu14050974>.
 28. Gibson GR, Roberfroid MB. Dietary modulation of the human colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics. *J Nutr.* 1995;125(6):1401-1412. <https://doi.org/10.1093/jn/125.6.1401>.
 29. Hidalgo-Cantabrana C, Delgado S, Ruiz L, et al. Bifidobacteria and their health-promoting effects. *Microbiol Spectr.* 2017;5(3). <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.BAD-0010-2016>.
 30. Tissier H. Traitement des infections intestinales par la méthode de la flore bactérienne de l'intestine. *CR Soc Biol.* 1906;60:359-361.
 31. Gibson GR, Hutkins R, Sanders ME, et al. Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2017;14(8):491-502. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2017.75>.
 32. Cheng L, Akkerman R, Kong C, et al. More than sugar in the milk: human milk oligosaccharides as essential bioactive molecules in breast milk and current insight in beneficial effects. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2021;61(7):1184-1200. <https://doi.org/10.1080/10408398.2020.1754756>.
 33. Skórka A, Pieścik-Lech M, Kołodziej M, Szajewska H. Infant formulae supplemented with prebiotics: Are they better than unsupplemented formulae? An updated systematic review. *Br J Nutr.* 2018;119(7):810-825. <https://doi.org/10.1017/S0007114518000120>.
 34. Kosuwon P, Lao-Araya M, Uthaisangsook S, et al. A synbiotic mixture of scGOS/lcFOS and Bifidobacterium breve M-16V increases faecal Bifidobacterium in healthy young children. *Benef Microbes.* 2018;9(4):541-552. <https://doi.org/10.3920/BM2017.0110>.
 35. Swanson KS, Gibson GR, Hutkins R, 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. <https://doi.org/10.1038/s41575-020-0344-2>.
 36. Vinderola G, Sanders ME, Salminen S. The concept of postbiotics. *Foods.* 2022;11(8):1077. <https://doi.org/10.3390/foods11081077>.
 37. Tsilingiri K, Rescigno M. Postbiotics: what else? *Benef Microbes.* 2013;4(1):101-107. <https://doi.org/10.3920/BM2012.0046>.
 38. Salminen S, Collado MC, Endo A, et al. The International Scientific Association of Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of postbiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2021;18(9):649-667. <https://doi.org/10.1038/s41575-021-00440-6>.
 39. Wegh CA, Geerlings SY, Knol J, et al. Postbiotics and their potential applications in early life nutrition and beyond. *Int J Mol Sci.* 2019;20:4673. <https://doi.org/10.3390/ijms20194673>.
 40. Salminen S, Stahl B, Vinderola G, et al. Infant formula supplemented with biotics: current knowledge and future perspectives. *Nutrients.* 2020;12(7):1952. <https://doi.org/10.3390/nu12071952>.
 41. Remes Troche MJ, Coss Adame E, Valdovinos Diaz AM, et al. Lactobacillus acidophilus LB: a useful probiotic for the treatment of digestive disorders. *Therap Adv Gastroenterol.* 2020;13:1756284820971201. <https://doi.org/10.1177/1756284820971201>.
 42. Nishida K, Sawada D, Kuwano Y, et al. Health benefits of Lactobacillus gasseri CP2305 tablets in young adults exposed to chronic stress: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Nutrients.* 2019;11(8):1859. <https://doi.org/10.3390/nu11081859>.
 43. Mornioli D, Vizzari G, Consales A, et al. Postbiotic supplementation for children and newborn's health. *Nutrients.* 2021;13(3):781. <https://doi.org/10.3390/nu13030781>.
 44. Hjern A, Lindblom K, Reuter A, et al. A systematic review of prevention and treatment of infantile colic. *Acta Paediatr.* 2020;109(9):1733-1744. <https://doi.org/10.1111/apa.15247>.
 45. Gutiérrez-Castrellón P, Indrio F, Bolio-Galvis A, et al. Efficacy of Lactobacillus reuteri DSM 17938 for infantile colic: Systematic review with network meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(51):e9375. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000009375>.
 46. Fatheree NY, Liu Y, Ferris M, et al. Hypoallergenic formula with Lactobacillus rhamnosus GG for babies with colic: a pilot study of recruitment, retention, and fecal biomarkers. *World J Gastrointest Pathophysiol.* 2016;7(1):160. <https://doi.org/10.4291/WJGP.V7.I1.160>.
 47. Pärtty A, Lehtonen L, Kalliomäki M, et al. Probiotic Lactobacillus rhamnosus GG therapy and microbiological programming in infantile colic: a randomized, controlled trial. *Pediatr Res.* 2015;78(4):470-475. <https://doi.org/10.1038/pr.2015.127>.

48. Savino F, Palumeri E, Castagno E, et al. Reduction of crying episodes owing to infantile colic: A randomized controlled study on the efficacy of a new infant formula. *Eur J Clin Nutr.* 2006;60(11):1304-1310. <https://doi.org/10.1038/sj.ejcn.1602457>.
49. Savino F, Cresi F, Maccario S, et al. "Minor" feeding problems during the first months of life: effect of a partially hydrolysed milk formula containing fructo- and galacto-oligosaccharides. *Acta Paediatr Suppl.* 2003;91(441):86-90. <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2003.tb00653.x>.
50. Vandenplas Y, Ludwig T, Bouritius H, et al. Randomised controlled trial demonstrates that fermented infant formula with short-chain galacto-oligosaccharides and long-chain fructo-oligosaccharides reduces the incidence of infantile colic. *Acta Paediatr.* 2017;106(7):1150-1158. <https://doi.org/10.1111/apa.13844>.
51. Rodriguez-Herrera A, Mulder K, Bouritius H, et al. Gastrointestinal tolerance, growth and safety of a partly fermented formula with specific prebiotics in healthy infants: a double-blind, randomized, controlled trial. *Nutrients.* 2019;11(7):1530. <https://doi.org/10.3390/nu11071530>.
52. Toca M, Sosa P, Aprigliano G, et al. Manejo de los trastornos funcionales digestivos más frecuentes en lactantes sanos. *Arch Argent Pediatr.* 2015;113(6):568-575. <https://doi.org/10.5546/aap.2015.568>.