

## Oligosacáridos de la leche humana. Papel en la salud y en el desarrollo del lactante

Montserrat Gudiel-Urbano e Isabel Goñi

Universidad Complutense de Madrid. España

**RESUMEN.** La leche materna es el modelo de alimentación del lactante, utilizado como referencia durante el período de lactancia. El conocimiento de su composición ha permitido fijar las recomendaciones dietéticas para los lactantes. La fracción de hidratos de carbono de la leche materna aporta entre el 40% y el 50% de los requerimientos energéticos del lactante. A pesar de esta importancia cuantitativa, generalmente se ha prestado poco interés a su estudio.

La leche materna contiene mono, di y oligosacáridos. Los oligosacáridos suponen el tercer componente mayoritario de la leche tras la lactosa y la grasa. Están formados por una combinación variable de D-glucosa, D-galactosa, ácido siálico, L-fucosa y N-acetilglucosamina. Su composición cuantitativa y cualitativa presenta gran variabilidad *inter e intraindividual* en función del período de lactancia, momento del día y herencia genética. En la actualidad está surgiendo gran interés por el papel que ejercen estos compuestos en la salud, ya que realizan un papel fisiológico en el organismo, similar a la fracción fibra soluble de la dieta. Su estructura es susceptible de actuar como ligando competitivo protegiendo al lactante frente a patógenos externos. Ejercen un efecto prebiótico y son una fuente de ácido siálico y galactosa esenciales para el desarrollo cerebral.

Por todo ello, hoy en día hay un interés creciente de profesionales de la salud e industrias en el estudio de los oligosacáridos contenidos en la leche de mujer con el objetivo principal de incorporarlos como nuevos ingredientes funcionales a los alimentos para lactantes.

**Palabras clave:** Alimentación infantil, lactancia, hidratos de carbono, oligosacáridos.

**SUMMARY. Human milk oligosaccharides. Their role in breast-fed infants health and development.** Breast-feeding is the optimal mode of feeding for the normal full-term infant. Human milk composition knowledge has been basis for recommended dietary allowances for infants. Few studies about human milk carbohydrates have been done until the last decade. However, carbohydrates provide approximately 40-50% of the total energy content of breast milk. Quantitatively oligosaccharides are the third largest solute in human milk after lactose and fat. Each individual oligosaccharide is based on a variable combination of glucose, galactose, sialic acid, fucose and N-acetylglucosamine with many and varied linkages between them, thus accounting for the enormous number of different oligosaccharides in human milk. The oligosaccharides content in human milk varies with the duration of lactation, diurnally and with the genetic makeup of the mother. At present, a great interest in the roles of human milk oligosaccharides is raising. They act as a the soluble fibre in breast milk and their structure is available to act as competitive ligands protecting the breast-fed infant from pathogens and act as well as prebiotic. They may also act as source of sialic acid and galactose, essential for brain development. This is why today there is an increasing health and industrial interest in human milk oligosaccharides content, with the main purpose of incorporating them as new ingredients in infant nutrition.

**Key words:** Infant nutrition, lactation, carbohydrates, oligosaccharides.

### INTRODUCCION

Durante el primer año de vida la alimentación evoluciona en función de las capacidades funcionales, desarrollo psicomotor y necesidades nutricionales del individuo (1). Es por ello que el primer año de vida se divide desde el punto de vista de la nutrición en dos períodos: lácteo y de diversificación o complementario (2). La leche materna es el alimento de elección durante el periodo lácteo ya que el amamantamiento crea lazos afectivos entre madre e hijo, además de aportar la combinación de nutrientes y energía más equilibrada para el crecimiento y desarrollo del lactante.

Los esfuerzos encaminados a racionalizar la alimentación del lactante durante los primeros 4-6 meses de vida, se han dirigidos a conocer más a fondo la composición de la secreción láctea.

La leche materna es una secreción evolutiva en su composición. Varía intra e interindividualmente en función de la duración de la lactancia, la hora del día o si se trata del periodo inicial o final de la toma. Aunque el régimen alimenticio y otros factores maternos influyen en la composición de la leche, parece que los cambios de la misma se adaptan a las necesidades nutricionales del lactante (3).

Los carbohidratos representan el 40-50% del contenido calórico de la leche (4). A pesar de ello, el interés por conocer la composición de la leche materna y poder crear fórmulas artificiales semejantes a la misma, se ha centrado en el conocimiento de otros componentes tales como proteínas o grasas, quedando relegados los hidratos de carbono a un nivel secundario. Sin embargo, hoy en día se considera que algunos componentes de esta fracción son agentes saludables para el bienestar del bebe.

El carbohidrato predominante en la leche es la lactosa cuya concentración es de 6-7 g/100 ml (5). La concentración de lactosa aumenta significativamente hasta el 2º-3º mes, mientras que el contenido de los otros componentes hidratos de carbono (mono, di y oligosacáridos), es máximo en las primeras semanas de vida y desciende significativamente después (5).

La presencia de hidratos de carbono diferentes a la lactosa fue descrita por primera vez a principios de siglo, aunque hasta la década de los 60 no se aislaron oligosacáridos en la leche humana (OLH) (5).

A pesar de que actualmente se reconoce la importancia biológica de los oligosacáridos presentes en la leche humana para la salud del lactante, se desconocen muchos aspectos estructurales y comportamiento metabólico de estos compuestos.

### Estructura

Los OLH están compuestos por una combinación variable de D-glucosa, D-galactosa, ácido siálico (N-acetilneuroamínico), L-fucosa y N-acetilglucosamina con una gran variedad de uniones entre ellos, lo que explica su alta diversidad. Hasta el momento se han aislado y caracterizado 130 OLH diferentes (6). La mayoría de ellos tienen una unidad de lactosa en el extremo reductor, mientras que la fucosa y el ácido siálico son los restos más frecuentes situados en el extremo no reductor (7). Las cadenas de oligosacáridos tienen una longitud de 3-11 residuos de monosacáridos (5,6).

En la clasificación más sencilla, se considera que existen 3 principales categorías: oligosacáridos neutros, que incluye a los oligosacáridos fucosilados; oligosacáridos ácidos, con predominio en el contenido de ácido siálico y que a pH neutro se presentan en forma aniónica y sialil fucosil-oligosacáridos, que contienen fucosa y ácido siálico (8).

### Síntesis

Los oligosacáridos se sintetizan en el aparato de Golgi de las células secretoras de los alvéolos de la glándula mamaria. La  $\alpha$ -lactoalbúmina regula la enzima galactosiltransferasa, que cataliza la reacción entre uridin-5'-difosfato-galactosa y glucosa para producir lactosa. Posteriormente, otra transferasa (galactosil, N-acetilglucosaminil, fucosil o sialiltransferasa)

adiciona monosacáridos sobre la lactosa para formar los oligosacáridos (9), lo cual origina un elevado número de estructuras primaria (*core oligosaccharides*), que se muestran en la Tabla 1. Sobre estas estructuras tiene lugar la elongación debida a la acción de fucosiltransferasas y sialiltransferasas que dan lugar a los más de 130 oligosacáridos caracterizados (10) (Tabla 2).

El desarrollo de técnicas de caracterización bioquímica y elucidación estructural ha permitido obtener una cuantificación precisa de muchos de los OLH. Estas técnicas combinan la cromatografía en capa fina, la cromatografía de intercambio iónico y la espectrometría de masas (5,8,10-12).

### Los oligosacáridos: un componente variable de la leche materna

Los oligosacáridos son el componente más variable de la leche humana. Su síntesis depende de la herencia genética de la madre (13), del período de lactancia (14) y del momento del día (15), pero no se afecta por la dieta materna (9).

Los niveles de OLH son más elevados en el calostro que en la leche madura. Aumentan los 5 primeros días para descender a lo largo de los tres meses siguientes. También se han observado variaciones en su composición cualitativa. Durante las primeras 13 semanas de lactancia, el ácido siálico disminuye en un 71%, la N-acetilglucosamina en un 56 % y la fucosa en un 35%. Como consecuencia de los cambios, el resto de N-acetilglucosamina pasa a ser el componente mayoritario, seguido de fucosa y ácido siálico. La importancia biológica de esta variación en el perfil de oligosacáridos es aún desconocida, pero parece lógico pensar que los oligosacáridos formados a partir de dichos restos de monómeros serán diferentes a los del inicio de la lactancia, ya que la composición de la leche se adapta a las necesidades del niño (14).

La concentración de OLH no varía durante la toma, pero sí se observan variaciones a lo largo del día. La síntesis de oligosacáridos requiere la presencia de lactosa. Esto explica la existencia de una relación inversamente proporcional entre las concentraciones de oligosacáridos y lactosa en la leche humana (9).

### Concentración cuali-cuantitativa de los oligosacáridos en leche materna

La bibliografía es coincidente sobre el contenido total en OLH. La leche madura contiene 12-14g/l, mientras que en el calostro se encuentran valores de 20-22 g/l (16).

Los estudios realizados sobre la composición cualitativa de los OLH son escasos e incompletos ya que en la metodología no se indica el período de lactancia (17), el número de muestra analizadas (6) o las características genéticas de la madre (6).

TABLA 1  
Estructura primaria de los oligosacáridos de la leche materna. Adaptado de Kunz y Rudloff (6)

Nombre	Estructura
Lactosa	Gal $\beta$ 1-4Glu
Lacto-N-tetrosa	Gal $\beta$ 1-3N-AcGlu $\beta$ 1-3 Gal $\beta$ 1-4Glu
Lacto-N-neo-tetrosa	Gal $\beta$ 1-4N-AcGlu $\beta$ 1-3 Gal $\beta$ 1-4Glu
Lacto-N-hexosa	Gal $\beta$ 1-4N-AcGlu $\beta$ 1-6Gal $\beta$ 3-1N-AcGlu $\beta$ 3-1Gal
	 $\beta$ 1-4Glu
para-Lacto-N-hexosa	Gal $\beta$ 1-3 N-AcGlu $\beta$ 1-3 Gal $\beta$ 1-4 N-AcGlu $\beta$ 1-3 Gal $\beta$ 1-4 Glu
para-Lacto-N-neo-hexosa	Gal $\beta$ 1-4 N-AcGlu $\beta$ 1-3 Gal $\beta$ 1-4 N-AcGlu $\beta$ 1-3 Gal $\beta$ 1-4 Glu
Lacto-N-octosa	Gal $\beta$ 1-4 N-AcGlu $\beta$ 1-3 Gal $\beta$ 1-4 N-AcGlu $\beta$ 1-3 Gal $\beta$ 1-3 N-AcGlu $\beta$ 1-3
	 $\beta$ 1-4Glu
Lacto-N-neo-octosa	Gal Gal $\beta$ 1-3 N-AcGlu $\beta$ 1-3 Gal $\beta$ 1-4 N-AcGlu $\beta$ 1-6 Gal $\beta$ 1-3 N-AcGlu $\beta$ 1-3
	 $\beta$ 1-4Glu

D-glucosa (Glu), D-galactosa (Gal) y N-acetilglucosamina (N-AcGlu).

TABLA 2  
Oligosacáridos complejos en leche pretérmino. Adaptado de Kunz y Rudloff (6)

Nombre	Estructura
Lactosa	Gal $\beta$ 1-4Glu
2'-Fucosil-lactosa	Fuc $\beta$ 1-2 Gal $\beta$ 1-4Glu
3'-Fucosil-lactosa	Gal $\beta$ 1-4Glu $\alpha$ 1-3 Fuc
3'-sialil-3-fucosil-lactosa	AcNeu $\alpha$ 2-3 Gal $\beta$ 1-4 Glu $\alpha$ 3-1 Fuc
Difucosil-lactosa	Fuc $\alpha$ 1-2 Gal $\beta$ 1-4 Glu $\alpha$ 3-1 Fuc
Lacto-N-tetrosa	Gal $\beta$ 1-3 N-AcGlu $\beta$ 1-3 Gal $\beta$ 1-4Glu
Lacto-N-neo-tetrosa	Gal $\beta$ 1-4 N-AcGlu $\beta$ 1-3 Gal $\beta$ 1-4Glu
Lacto-N-fucopentosa I	Fuc $\alpha$ 1-2 Gal $\beta$ 1-3 N-AcGlu $\beta$ 1-3 Gal $\beta$ 1-4Glu
Lacto-N-fucopentosa II	Gal $\beta$ 1-3 N-AcGlu $\beta$ 1-3 Gal $\beta$ 1-4 Glu
	 $\alpha$ 4-1Fuc
Lacto-N-fucopentosa III	Gal $\beta$ 1-4 N-AcGlu $\beta$ 1-3 Gal $\beta$ 1-4Glu
	 $\alpha$ 4-1Fuc
Lacto-N-fucopentosa V	Gal $\beta$ 1-3 N-AcGlu $\beta$ 1-3 Gal $\beta$ 1-4 Glu $\alpha$ 3-1 Fuc
Lacto-N-difucohexosa I	Fuc $\alpha$ 1-2 Gal $\beta$ 1-3 N-AcGlu $\beta$ 1-3 Gal $\beta$ 1-4Glu
	 $\alpha$ 4-1Fuc
Lacto-N-difucohexosa II	Gal $\beta$ 1-3 N-AcGlu $\beta$ 1-3 Gal $\beta$ 1-4 Glu
	 $\alpha$ 4-1Fuc        $\alpha$ 3-1Fuc
Trifucosillacto-N-hexosa <sup>a</sup>	
3'Sialil-lactosa	AcNeu $\alpha$ 2-3 Gal $\beta$ 1-4 Glu
6'Sialil-lactosa	AcNeu $\alpha$ 2-6 Gal $\beta$ 1-4 Glu
Sialil-lacto-N-tetrosa a	AcNeu $\alpha$ 2-3 Gal $\beta$ 1-3 N-AcGlu $\beta$ 1-3 Gal $\beta$ 1-4Glu
Sialil-lacto-N-tetrosa b	Gal $\beta$ 1-3 N-AcGlu $\beta$ 1-3Gal $\beta$ 1-4Glu
	 $\alpha$ 6-2AcNeu
Sialil-lacto-N-tetrosa c	AcNeu $\alpha$ 2-6 Gal $\beta$ 1-4 N-AcGlu $\beta$ 1-3 Gal $\beta$ 1-4Glu
Sialil-fucosil-lacto-N-tetrosa I <sup>a</sup>	
Sialil-fucosil-lacto-N-tetrosa II	
Disialil-lacto-N-tetrosa	AcNeu $\alpha$ 2-3 Gal $\beta$ 1-3 N-AcGlu $\beta$ 1-3 Gal $\beta$ 1-4 Glu
	 $\alpha$ 6-2AcNeu

<sup>a</sup>Estructura sin determinar.

D-glucosa (Glu), D-galactosa (Gal) y N-acetilglucosamina (N-AcGlu), ácido siálico (AcNeu), L-fucosa (Fuc).

Coppa y col. (8) analizaron muestras de leche de 18 madres hasta el tercer mes de lactancia (Tabla 3). En el grupo de los oligosacáridos fucosilados, 2'-fucosil-lactosa, difucosil-lacto-N-hexaosa y trifucosil-lacto-N-hexaosa, representan entre el 60-70%. Entre los oligosacáridos primarios, el 90% lo componen lacto-N-treosa y lacto-N-neotreosa. En el grupo de los oligosacáridos ácidos los más representativos son sialil-lacto-N-tetrosa c, disialil-lacto-N-tetrosa y 6'sialil-lactosa (8).

TABLA 3  
Evolución del contenido en oligosacáridos primarios (g/l) en la leche materna (8) (N = 18)

	4 días	10 días	30 días	60 días	90 días
<b>Oligosacáridos primarios</b>					
Lacto-N-tetrosa	0.84 ± 0.23	0.73 ± 0.17	0.71 ± 0.21	1.56 ± 0.57	1.28 ± 0.54
Lacto- neo-tetrosa	2.04 ± 0.55	1.83 ± 0.75	1.40 ± 0.55	0.95 ± 0.83	1.37 ± 0.92
Lacto-N-hexosa	0.07 ± 0.07	0.05 ± 0.01	0.06 ± 0.05	0.09 ± 0.02	0.17 ± 0.01
Lacto-N-neohexosa	0.18 ± 0.11	0.1 ± 0.06	0.09 ± 0.04	0.13 ± 0.08	0.28 ± 0.03
<b>Total</b>	3.13	2.71	2.26	2.73	3.10
<b>Fucosil-oligosacáridos</b>					
Lacto-N-difucohexosa II	0.19 ± 0.08	0.22 ± 0.09	0.20 ± 0.08	0.19 ± 0.07	0.19 ± 0.14
Trifucosillacto-N-hexosa	2.73 ± 0.22	3.05 ± 1.37	3.10 ± 1.40	2.60 ± 0.70	2.60 ± 0.60
Difucosillacto-N-hexosa	2.45 ± 0.72	2.40 ± 0.88	2.62 ± 0.82	2.61 ± 0.84	1.74 ± 0.90
Difucosillacto-N-hexosa b	0.51 ± 0.25	0.32 ± 0.20	0.12 ± 0.08	1.02 ± 0.19	0.74 ± 0.10
Difucosillacto-N-hexosa I	0.79 ± 0.25	0.79 ± 0.35	0.43 ± 0.25	1.18 ± 0.22	0.92 ± 0.10
3'-Fucosil-lactosa	0.34 ± 0.06	0.22 ± 0.06	0.28 ± 0.12	0.71 ± 0.07	0.53 ± 0.29
Lacto-N-fucopentosa II	0.29 ± 0.22	0.48 ± 0.46	0.43 ± 0.15	0.29 ± 0.16	0.33 ± 0.12
2'-Fucosil-lactosa	3.93 ± 1.11	3.02 ± 0.88	2.78 ± 0.94	1.84 ± 0.39	2.46 ± 0.44
Lacto-N-fucopentosa I	1.36 ± 0.18	1.36 ± 0.22	0.99 ± 0.25	0.97 ± 0.61	1.35 ± 0.69
Monofucosil-lacto-N-hexosa II	1.06 ± 0.77	0.58 ± 0.54	0.48 ± 0.19	0.33 ± 0.18	0.18 ± 0.02
<b>Total</b>	13.88	12.60	11.59	12.13	11.45
<b>Sialil-oligosacáridos</b>					
Monofucosilmonosialil-lacto-N-hexosa	0.42 ± 0.34	0.55 ± 0.34	0.29 ± 0.15	0.26 ± 0.10	0.28 ± 0.07
Sialil-lacto-N-tetrosa c	1.05 ± 0.30	0.47 ± 0.27	0.21 ± 0.08	0.21 ± 0.09	0.12 ± 0.06
6'-sialil-lactosa	0.59 ± 0.15	0.55 ± 0.18	0.44 ± 0.14	0.30 ± 0.11	0.24 ± 0.10
Sialil-lacto-N-tetrosa a	0.18 ± 0.06	0.12 ± 0.06	0.11 ± 0.03	Nd	Nd
3'-sialil-lactosa	0.09 ± 0.06	0.11 ± 0.07	0.09 ± 0.04	0.13 ± 0.12	0.09 ± 0.05
Sialil-lacto-N-tetrosa b	0.17 ± 0.09	0.18 ± 0.09	0.23 ± 0.21	0.25 ± 0.13	0.20 ± 0.12
Disialil-lacto-N-tetrosa	0.80 ± 0.24	0.74 ± 0.40	0.67 ± 0.57	0.64 ± 0.16	0.63 ± 0.24
<b>Total</b>	3.30	2.70	2.14	1.79	1.58

### Oligosacáridos en la leche de otros mamíferos

La leche de los mamíferos contiene como carbohidrato mayoritario lactosa, a excepción de la leche de Monotremas (echidna, platypus (*Ornithorhynchus anatinus*), marsupiales como el canguro (*Macropus eugenii*), los osos y los pinnípedos (16,18,19).

Comparando la leche materna con la de otras especies, tales como vaca, cerdo, caballo y mono rhesus (20,21), éstas presentan en general los perfiles de oligosacáridos más simples, con baja cantidad de oligosacáridos ácidos. La leche de mono es la excepción, ya que contiene diversos oligosacáridos fucosilados (0,5-1 g/l), pero en menor concentración que en la leche humana (5-8 g/l) (20).

La leche humana y la de elefante son las más parecidas entre sí, con respecto a la variedad de oligosacáridos neutros y ácidos que presentan (12).

Sin tener en cuenta la lactosa, la leche de vaca contiene baja cantidad de disacáridos libres y la sialil-lactosa (0.2-0.6 g/100 ml) es el único hidrato de carbono complejo, que se

encuentra también en la leche humana (11). Sin embargo, contiene numerosos carbohidratos complejos formando glucoconjugados con proteínas y lípidos.

### Efectos de los oligosacáridos en la salud del lactante

La mayor parte de los efectos fisiológicos de los oligosacáridos están relacionados con su capacidad para ser digeridos en el intestino delgado. Aquellos que no son degradados por los enzimas digestivos son considerados como la fibra dietética de la leche materna, ya que ejercen un efecto fisiológico similar a la fracción soluble de dicha fibra (8,22).

Los oligosacáridos encontrados en orina y heces de lactantes alimentados con leche materna son similares a los presentes en la propia leche (23). Se estima que un 40% de los oligosacáridos ingeridos se excretan en heces, mientras que 1% es absorbido y excretado en la orina. Esto indica que aproximadamente el 60% de los oligosacáridos ingeridos son utilizados parcial o totalmente por la microbiota colónica (9).

La leche humana presenta enzimas (fucosidasas y N-

acetilglucosaminidasas) capaces de degradar los OLH, pero en cantidades no significativas (9). Los estudios sobre la presencia de sialasas en la saliva y el intestino del lactante son contradictorios. Sin embargo, los hallazgos de oligosacáridos en la orina de lactantes justifican la absorción intestinal de pequeños oligosacáridos como fucosil-lactosa y difucosil-lactosa. Aunque los mecanismos de absorción que utilizan los OLH no se conocen con exactitud se ha demostrado que estos hidratos de carbono no son digeridos en el intestino delgado. Por otro lado, la absorción de OLH intactos solamente parece posible durante las primeras semanas de vida, debido a la alta permeabilidad del tracto intestinal y la elevada concentración de OLH durante esta etapa (22).

La presencia de un gran número de enzimas bacterianas entre las que se encuentran las fucosilasa y las sialasas de las bacterias colónicas (24,25), hace pensar que son los responsables de la hidrólisis de los OLH y que éstos son substratos de la fermentación colónica. Los estudios de Brand Miller y col. (26) a través de pruebas de producción de metano demostraron que los OLH fermentan y que esta fermentación es similar a la de la lactulosa, compuesto totalmente fermentable por las bacterias intestinales humanas.

### Efecto antiinfeccioso

Durante el primer año de vida los lactantes necesitan una protección adicional frente a patógenos, debido a que presentan un mayor pH gástrico y a la inmadurez de su sistema inmune.

Varios estudios han demostrado que existe una mayor resistencia a las infecciones gastrointestinales, respiratorias y urinarias en los niños alimentados con lactancia natural frente a los que consumen fórmulas infantiles (27,28). Esto es debido a la presencia en la leche materna de: inmunoglobulinas, sustancia P, citoquinas, prolactina, leucocitos, lactoferrina y lisozimas (2).

Los oligosacáridos ejercen un efecto antiinfeccioso a través de 2 mecanismos: inhibiendo la colonización y el crecimiento de patógenos, ya que actúan como análogos de los receptores celulares y ejerciendo un efecto prebiótico, es decir favoreciendo el desarrollo de algunas bacterias beneficiosas para el individuo.

### Los OLH inhiben la colonización y el crecimiento de patógenos

Los OLH presentan estructuras análogas a la de los receptores de las células epiteliales dado que en la síntesis de los OLH intervienen enzimas semejantes a las que catalizan la síntesis de las glucoproteína y glucolípidos que forman los receptores de la superficie celular (7). Es por ello, que los OLH actúan como ligandos competitivos para bacterias, virus, hongos y protozoos, inhibiendo así el primer paso de la

colonización y la infección (29).

Hay más de 20 oligosacáridos en la leche materna capaces de unirse competitivamente a patógenos del tracto intestinal, respiratorio y urinario. Estos microorganismos se encuentran menos frecuentemente en las deposiciones de los niños alimentados con leche materna (6).

Lacto-N-treosa y lacto-N-neotetraosa inhiben la adhesión de *Streptococcus pneumoniae* a su célula diana in vitro (30-32), y algunos oligosacáridos fucosilados son capaces de inhibir la adhesión de *E. coli* enteropatógeno y de géneros invasivos de *Campylobacter jejuni* a las células epiteliales (33). Otros oligosacáridos ácidos inhiben la unión de *Helicobacter pylori*, *Mycoplasma pneumoniae* y de los virus influenza A, B y C (6,32) a su célula hospedadora (Tabla 4).

La cantidad y tipo de oligosacáridos presentes en la leche materna son característicos de cada especie. Por ello, cuando el lactante se alimenta con leche de fórmula, ésta no suele aportar oligosacáridos cualitativa y funcionalmente comparables a los presentes en la leche humana, por lo que no pueden ejercer las mismas acciones sobre los receptores celulares.

### Efecto prebiótico

La colonización bacteriana del tracto gastrointestinal del recién nacido se inicia en el momento del parto, cuando entra en contacto con la flora bacteriana de la madre. En un primer momento, el recién nacido presenta una flora semejante a la presente en la vagina y el área perianal de la madre, caracterizada por el predominio de bacterias aerobias o de anaerobios facultativos, tales como *E. coli* y otras enterobacteriáceas, enterococos y estafilococos (34). A medida que estos organismos consumen el oxígeno, el entorno se vuelve más adecuado para las bacterias anaerobias (*Bifidobacterium* sp., *Lactobacillus* sp. y *Bacteroides* sp.). Con una alimentación exclusiva de leche materna entre el primer y tercer mes de vida se incrementa el número de bifidobacterias (aproximadamente hasta  $10^{10}$ ) haciéndose predominante, en el conjunto de la microbiota bacteriana. Con la diversificación de la dieta, el número de colonias de *Enterococci* y *Bacteroides* aumenta, disminuyendo el número de bifidobacterias.

Los alimentos que ingiere el lactante son en parte los responsables de los cambios que tienen lugar en la microflora colónica. Se ha visto que los niños alimentados con lactancia artificial presentan un menor número de bifidobacterias que los niños alimentados con lactancia natural. Al finalizar la primera semana de vida, el género *Bifidobacterium* sp. representa 95% del total de la población bacteriana en heces de los lactantes alimentados exclusivamente a pecho mientras que en los lactantes alimentados con leche de fórmula suponen menos del 70% (34).

TABLA 4  
Oligosacáridos de la leche materna que inhiben agentes enteropatógenos (42)

Estructura	Bacteria	Mecanismo de inhibición
Gal(β1β4) N-AcGlu (β1β3)Gal((β1β4)Glu	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Adhesión <i>S.pneumoniae in vitro</i>
Pentasacárido fucosilado	<i>Escherichia coli</i> enteropatógena	Adhesión <i>E. coli in vitro</i>
Oligosacáridos fucosilados Fuc(β1β2)Gal((β1β4) N-AcGlu...	<i>Campylobacter jejuni</i>	Adhesión <i>C.jejuni in vitro</i> Infección <i>in vivo</i> Unión a la adhesina de <i>C. jejuni</i>
Oligosacáridos fucosilados Fuc(β1β2)Gal...	Enterotoxina termoestable de <i>E. coli</i> (ST)	Unión de ST al receptor <i>in vitro</i> . Diarrea inducida por ST <i>in vivo</i> .  Unión al receptor de la toxina

D-glucosa (Glu); D-galactosa (Gal), L-fucosa (Fuc) y N-acetilglucosamina (N-AcGlu).

Los oligosacáridos no digeribles y la lactosa son la principal fuente de energía y carbono de las bacterias colónicas durante el período de lactancia (14). Los oligosacáridos no digeribles son sustratos específicos para las bifidobacterias. Estas bacterias se caracterizan porque metabolizan la glucosa por la vía de la fructosa-6-fosfato (ruta bífida), debido a la presencia de enzimas 2,1-beta-D-fructan-fructanohidrolasas, que hidrolizan la fructosa del extremo no reducido de algunos azúcares en posición beta-2,1, originando como productos finales acetato y lactato (35).

El resto de N-acetilglucosamina es el precursor del ácido murámico componente de la pared del *Bifidobacterium bifidum var pennsylvanicus*, por ello, este compuesto es uno de los que forman parte del denominado factor Bífido, ya que favorece la proliferación de *Bifidobacterium sp.* (9, 34).

El cambio en la composición de la microbiota del lactante, se ve reflejado en las modificaciones del pH y en el perfil de ácidos grasos de cadena corta (AGCC) (36).

Los efectos de la fermentación colónica son beneficiosos para la salud. Suponen un aporte calórico importante para el crecimiento bacteriano y para el huésped (37). Los AGCC (acetato, propionato y butirato), el lactato y el succinato hacen disminuir pH intestinal, lo que crea un medio ácido desfavorable para el crecimiento de algunas bacterias patógenas como son *E. coli*, *Shigella sp*, *Streptococcus fecalis* y *Clostridium sp.* que se convierten en predominantes tras el período de diversificación (9). Ejercen también un efecto vasodilatador local, por lo que se incrementa la absorción de agua y sales en el intestino grueso. La mayor reabsorción de agua protege frente a la diarrea y además los AGCC también constituyen estímulos químicos de la motilidad intestinal, que junto con los estímulos mecánicos producidos por el incremento de gases y la masa bacteriana, estimulan la velocidad de tránsito (38).

#### Efecto sobre la maduración del sistema nervioso central

Se ha estimado que la ingesta diaria de oligosacáridos del lactante es de 170 mg/kg durante las 2 primeras semanas de vida, disminuyendo hasta 20 mg/kg al tercer mes (39), de los cuales la mitad corresponde a oligosacáridos ácidos.

El ácido siálico se presenta en la naturaleza en forma de glucoconjugados y es importante para el funcionamiento de membranas celulares y receptores de membrana. Su síntesis tiene lugar en el hígado, pero las cantidades producidas son inferiores a los requerimientos de los lactantes durante los primeros meses de vida (9).

Se piensa que el ácido siálico ejerce un papel esencial en la sinapsis, en la formación de la memoria y en la comunicación celular (40). Una disminución en la concentración de estas sustancias durante el período de crecimiento se asocia con un daño irreversible en la capacidad de aprendizaje en ratas (41).

Para que el ácido siálico de los oligosacáridos sea disponible es necesario que se produzca la hidrólisis enzimática en el extremo terminal del OLH. En diferentes especies se ha encontrado una elevada actividad de neuroaminidasa intestinal durante el período de lactancia (15).

Por otro lado, la galactosa de los galactooligosacáridos puede contribuir en el desarrollo del sistema nervioso formando galactocerebrósidos, glucolípidos predominantes en la mielina (12).

#### CONCLUSIONES

Los OLH representan aproximadamente el 16% de los hidratos de carbono totales de la leche materna. Se estima que el 60% de los OLH ingeridos son metabolizados por la

microbiota colónica. Es en el tracto gastrointestinal donde parecen ejercer efectos beneficiosos para la salud del lactante, principalmente relacionados con un aumento de las defensas inmunitarias y un efecto prebiótico. Una pequeña fracción se absorbe y en su mayoría se excreta por orina (el 1% de lo ingerido). A esta fracción se la asocia con la función de sintetizar glicolípidos presentes en la neurona. Lo cual podría tener importancia en el desarrollo postnatal del sistema nervioso.

### REFERENCIAS

1. OMS. Código internacional de comercialización de sucedáneos de la leche materna. OMS. Ginebra, 1981.
2. Cervera P. Necesidades nutricionales y alimentación en el primer año de vida. En: Cervera P, eds. Alimentación materno infantil. Masson, Barcelona, 1994: 79-119.
3. Garza C, Butte NF, Goldman AS. Human milk and infant formula. En: Suskin R. M., eds. Textbook of Paediatric Nutrition 2 ed, Raven Press: New York, 1993: 33-42.
4. Suskind RM, Lewinter-Suskind L. Textbook Paediatric Nutrition. 2<sup>a</sup> ed. Raven Press, New York, 1993.
5. Coppa GV, Gabrielli O, Pierani P, Catassi C, Carlucci A, Giorgi PL. Changes in carbohydrate composition in human milk over 4 months of lactation. Pediatrics. 1993; 91: 637-641.
6. Kunz, C, Rudloff S. Biological functions of oligosaccharides in human milk. Acta Paediatr. 1993; 82: 903-912.
7. Kobata A. Milk glycoproteins and oligosaccharides. En: Horowitz, M., Pigman, W., eds. Mammalian glycoprotein and glycolipids vol. I, 1978:423-440.
8. Coppa GV, Pierani P, Zampin L, Carloni I, Carlucci A, Gabrielli O. Oligosaccharides in human milk during different phases of lactation. Acta Paediatr. 1999; 430: 89-94.
9. McVeagh P, Brand Miller J. Human milk oligosaccharides: Only the breast. J Pediatr Child Health. 1997; 33: 281-285.
10. Nakhla T, Fu D, Zopf D, Brodsky N, Hurt H. Neutral oligosaccharide content of preterm human milk. Br J Nutr. 1999; 82: 361-367.
11. Richard-Nesser J-M, Golliar M, Del Vedovo S. Quantitative determination of complex carbohydrates in bovine milk and in milk-based infant formulas. J Dairy Sci. 1991; 77: 2860-2871.
12. Kunz C, Rudloff S, Schad W, Braun D. Lactose-derived oligosaccharides in the milk of elephants: comparison with human milk. Br J Nutr. 1999; 82: 391-399.
13. Viverge D, Grimmonprez L, Cassanas G, Bardet L, Bonnet H, Solere M. Variations of lactose and oligosaccharides in milk from women of blood types secretor A or H, secretor Lewis, and secretor H/ non secretor Lewis during the course of lactation. Ann Nutr Metab. 1985; 29: 1-11.
14. Miller JB, Bull S, Miller J, McVeagh P. The oligosaccharides in human milk: temporal and individual variations in monosaccharides components. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1994; 19: 371-376.
15. Arke J. Lactation. WHO Bull 1989; 67: 2.
16. Newburg DS, Neubauer SH. Carbohydrates in milk. En: Jensen R. G., ed. Handbook of milk composition. Academic Press: San Diego, 1995: 273-349.
17. Thurl S, Werner BM, Swatzki G. Quantification of individual oligosaccharide compounds from human milk using high-pH anion exchange chromatography. Ann Biochem. 1996; 235: 202-206.
18. Egge H. The diversity of oligosaccharides in human milk. En: Renner, B., Sawatzki, G. eds. New Perspectives in infant nutrition. Thieme Verlag: Stuttgart, 1993: 16-26.
19. Montreuil J. The saga of human milk gynolactose En: Renner, B., Sawatzki, G. eds. New Perspectives in infant nutrition. Thieme Verlag: Stuttgart, 1993: 3-11.
20. Kunz C, Rudloff S, Pohlentz G, Egge H. Oligosaccharides in milk of different species including man, rhesus monkey, cow and pig. FASEB Journal 1996; 10: A748.
21. Rudloff S, Braun D, Schad W, Kunz C. Oligosaccharides in milk- a relationship to brain development?. FASEB. Journal. 1998; 12: A235.
22. Engfer MB, Stahl B, Finke B, Sawatzki G, Daniel H. Human milk oligosaccharides are resistant to enzymatic hydrolysis in upper gastrointestinal tract. Am J Clin Nutr. 2000; 71: 1589-1596.
23. Rudloff S, Polentz O, Dielman L, Egge H, Kunz C. Urinary excretion of lactose and oligosaccharides in preterm infants fed human milk or infant formula. Acta Paediatr 1996; 85: 598-603.
24. Rhodes JM, Gallimore R, Elias E, Allan RN, Kennedy JF. Faecal mucus degrading glycosidases in ulcerative colitis and Crohn's disease. Gut. 1985; 26: 761-765.
25. Corfield AP, Wagner SA, Clamp JR, Kriaris MS, Hoskins LC. Mucin degradation in human colon production of sialidase, sialate O-acetyltransferase, N-acetylneuraminidase, arylesterase, and glycosulfatase activities by strains of fecal bacteria. Infect Immun. 1992; 60: 3971-3978.
26. Brand Miller JC, McVeagh P, McNeill Y, Messer M. Digestion of human milk oligosaccharides by healthy infants evaluated by lactulose hydrogen breath test. J Paediatr. 1998; 133: 95-98.
27. Feachem RG, Koblisky M. A Interventions of the control of diarrhoeal disease among young children; promotion of breastfeeding. Bull WHO. 1984; 62: 271-263.
28. Adlerberth I, Carlsson B, de Man P, Jalil F, Khan SR, Larsson P y col. Intestinal colonization with enterobacteriaceae in Pakistani and Swedish hospital-delivered infants. Acta Paediatr Scand. 1990; 80: 602-610
29. Newburg DS. Oligosaccharides in human milk and bacterial colonization. J Pediatr Gastr Nutr. 2000; 30: 8-17.
30. Anderson B, Porras O, Hanson LA, Lagergard T, Svanborg-Eden C. Inhibition of attachment of *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* by human milk. J Infect Dis. 1986; 153: 704-712.
31. Idanpaan-Heikkila I, Simon PM, Zopf D, Vullo T, Cahill P, Sokol K. et al. Oligosaccharides interfere with the establishment and progression of experimental pneumococcal pneumonia. J Infect Dis. 1997; 176: 704-712.
32. Cravioto A, Tello A, Villafan H, Ruiz J, del Vedovo S, Nesser J. R. Inhibition of attachment of *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* by human milk and receptor oligosaccharides. J Infect Dis. 1991; 4: 27.

33. Ruiz-Palacios GM, Cervantes LE, Newburg DS, Lopez-Vidal JJ. In vitro models for studying *Campylobacter jejuni*. En: Blaser M. J., Tomkins L. S., ed. *Campylobacter jejuni*. Current Status and future trends American Society of microbiology: Washington, D.C. 1992: 176-183.
34. Yoshioka Iseki K, Fujita K. Development and differences of intestinal flora in the neonatal period in breast-fed and bottle-fed infant. *Pediatrics*. 1983; 72: 317-332.
35. Orrhage K, Nord CE. Factors controlling the bacterial colonization of the intestine in breastfed infants. *Acta Paediatr*. 1999; 430: 47-57.
36. Wang X, Gibson GR. Effect of in vitro fermentation of oligofructose and inulin by bacteria growing in the human large intestine. *J Appl Bacteriol*. 1993; 75: 373-380
37. Oku T. Oligosaccharides with beneficial health effects: a Japanese perspective. *Nutr Rev*. 1996; 54: S56-S59.
38. Kien CL, McClelland RE, Cordero L Jr. Effects of lactose intake on lactose digestion and colonic fermentation in preterm infants. *J Pediatr*. 1998; 133: 401-405.
39. Dai D, Walker WA. Protective nutrients and bacterial colonization in immature human gut *Adv Pediatr*. 1999; 46: 353-382.
40. Rosenberg A. editor. *Biology of the sialic acids*. New York, NY: Plenum Press 1995.
41. Morgan BL, Winick M. Effects of administration of N-acetyl neuraminic acid on brain NANA content and behaviour. *J Nutr*. 1980; 110: 416-424.
42. Newburg DS. Oligosaccharides and glycoconjugates in human milk: their role in host defense. *J Mammary Gland Biol. Neoplasia* 1996; 1: 271-283.

Recibido: 03-11-2000

Aceptado: 20-09-2001