



**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA
DE MEXICO**

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO INVESTIGACIÓN
SECRETARIA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA

TITULO DE TESIS

**SEGURIDAD DE UN SISTEMA DE FIBRA DERIVADA
DEL AGAVE CON POTENCIAL ACCIÓN PREBIÓTICA
INCORPORADO A UNA FÓRMULA INFANTIL EN
RECIÉN NACIDOS DE TÉRMINO**

TESIS PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN
URGENCIAS PEDIATRICAS

PRESENTA:

DRA. MINERVA PARRA ORTIZ

TUTOR:

DR. GABRIEL LOPEZ VELAZQUEZ

MEXICO, DF JULIO DEL 2014





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

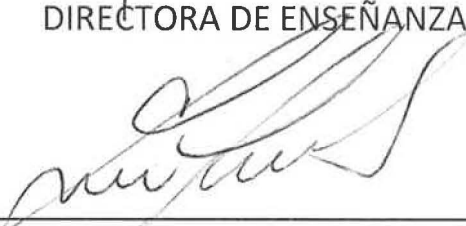
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

TITULO DE LA TESIS

**SEGURIDAD DE UN SISTEMA DE FIBRA DERIVADA DEL AGAVE
CON POTENCIAL ACCIÓN PREBIÓTICA INCORPORADO
A UNA FÓRMULA INFANTIL EN RECIÉN
NACIDOS DE TÉRMINO**



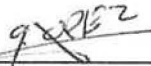
DRA. ROSAURA ROSA VARGAS
DIRECTORA DE ENSEÑANZA



DR. LUIS MARTIN GARRIDO GARCIA
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO



DR. MARIO ACOSTA BASTIDAS
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE URGENCIAS PEDIATRICAS



DR. GABRIEL LOPEZ VELAZQUEZ
TUTOR DE TESIS

INDICE

RESUMEN Y JUSTIFICACIÓN	1
INTRODUCCIÓN	2
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	4
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	4
OBJETIVOS	4
HIPÓTESIS	4
MATERIAL Y MÉTODOS	4
CRITERIOS DE INCLUSIÓN	5
RESULTADOS	9
DISCUSIÓN	14
REFERENCIAS	16

RESUMEN

Justificación. Las fórmulas infantiles se han suplementado con probióticos, prebióticos o simbióticos, a pesar de que continúan existiendo dudas acerca de la seguridad y eficacia de los mismos. El agave mexicano es una fuente de fructanos con características particulares y con potencial efecto prebiótico. **Material y métodos.** Ensayo clínico controlado (RCT) realizado en 600 recién nacidos de término sanos (20 ± 7 días), aleatorizados a recibir una fórmula infantil estándar (control) o una fórmula adicionada con mezcla variable de prebióticos derivados del agave mexicano. Los desenlaces primarios fueron la frecuencia y consistencia de las evacuaciones, los datos de tolerancia gastrointestinal (distensión abdominal, flatulencia, regurgitaciones y vómito). Los desenlaces secundarios fueron la ganancia ponderal y la frecuencia de eczema. **Resultados.** En el análisis de 66,120 días de seguimiento no se observaron diferencias en la frecuencia diaria de las evacuaciones (leche materna 3.8 ± 2.4 evacuaciones/día; Pro + Metlin + Metlos 3.6 ± 2.0 ; Pro + Metlin 3.6 ± 2 ; fórmula sólo con probióticos 3.4 ± 2.3 y sólo fórmula 3.4 ± 2.0 ; p NS). La consistencia de las evacuaciones fue similar entre los grupos de leche materna y quienes recibieron la mezcla de prebióticos. La frecuencia de manifestaciones gastrointestinales fueron significativamente menores en estos mismos grupos. **Conclusiones.** La adición de fructanos derivados del agave mexicano en las fórmulas infantiles es segura y bien tolerada por los recién nacidos sanos mexicanos.

ABSTRACT

Rationale. Infant formulae are being supplemented with probiotics, prebiotics, or symbiotic despite uncertainties regarding their efficacy. Mexican agave is an interesting source of fructans with particular features and with potential prebiotic effects. **Material and methods.** RCT in 600 healthy term babies (20 ± 7 days), allocated to receive standard infant formula (control) or infant formula added with a dual prebiotic system "Metlin® and Metlos®", from Mexican agave. Primary outcomes include stools frequency, stools consistency, gastrointestinal intolerance (frequency of abdominal distension, flatulency, regurgitations, vomiting). Secondary outcomes include changes on weight and height along the study and frequency of dermatologic problems (eczema). **Results.** In 66,120 days of total follow-up, there were no differences on the frequency of stools passage (Human Milk: 3.8 ± 2.4 evacuations per day; Pro + Metlin + Metlos 3.6 ± 2.0 ; Pro + Metlin 3.6 ± 2 ; only formula + probiotic 3.4 ± 2.3 and only formula 3.4 ± 2.0 ; p NS). Consistency of stools was similar between human milk and prebiotics supplemented groups. Also the frequency of gastrointestinal symptoms was significantly low between these groups. **Conclusions.** Fructans derived from Agave and added to infant formula are safe and well tolerated by Mexican healthy term babies.

INTRODUCCIÓN.

Las fórmulas infantiles cada vez se complementan más con probióticos, prebióticos o simbióticos, a pesar de la incertidumbre en cuanto a su eficacia.¹⁻⁴ En el 2004, varias publicaciones realizadas por el Comité de Nutrición de la Sociedad Europea de Gastroenterología Pediátrica, Hepatología y Nutrición, emitieron su opinión con respecto de la adición de oligosacáridos prebióticos en fórmulas para lactantes.⁵ Sobre la base de las pruebas obtenidas en una búsqueda de evidencia científica publicada hasta enero de 2004, el Comité llegó a la conclusión de que son limitados los estudios que han evaluado los efectos de la adición de sustancias prebióticas de productos dietéticos para lactantes. El Comité declaró que, aunque la administración de los oligosacáridos prebióticos tiene el potencial de aumentar el número total de bifidobacterias en las heces y también puede ablandar las heces, hasta ese momento la evidencia publicada no demostraba los beneficios clínicos de la adición de oligosacáridos prebióticos a los productos dietéticos para lactantes. Es de destacar que, de acuerdo con la Directiva de la Comisión 2006/141/CE del 22 de diciembre de 2006, sobre fórmulas para lactantes y fórmulas de continuación, los fructooligosacáridos (FOS) y galactooligosacáridos (GOS) se pueden añadir voluntariamente a las fórmulas para lactantes, siempre y cuando su contenido no sea superior a 0.8 g/100 ml. En 2010, el mismo Comité llevó a cabo una revisión sistemática de ensayos clínicos aleatorios y controlados (RCT por sus siglas en inglés), de acuerdo con las directrices de la Colaboración Cochrane. Para esta revisión, sólo los estudios que compararon el uso de la fórmula infantil suplementada con prebióticos durante el proceso de fabricación eran incluidos.⁶ Se identificaron veintitrés publicaciones para análisis.⁷⁻²⁹ Todos los estudios se llevaron a cabo en los lactantes a término sanos. Los estudios variaron

en los tipos de prebióticos utilizados. El prebiótico más comúnmente estudiado fue una mezcla 9:1 de galactooligosacáridos de cadena corta (scGOS por sus siglas en inglés) y fructooligosacáridos de cadena larga (lcFOS por sus siglas en inglés). Otros prebióticos estudiados fueron GOS, oligosacáridos ácidos (AOS por sus siglas en inglés), GOS / FOS / AOS, oligofructosa, además de inulina y povidexrosa (PDX) más GOS (con o sin lactulosa). Las dosis de prebióticos variaron de 0.15 a 0.8g/100 ml, y la duración de la intervención varió de 2 semanas a 6 meses. Todos excepto 2 RCTs (que utilizaron fórmula de continuación) informaron la suplementación prebiótica de un preparado estándar de fórmula para lactantes sanos.

Las conclusiones basadas en la evidencia, reportados en este trabajo fueron que la suplementación prebiótica de la fórmula infantil:

- No tiene efectos adversos sobre el crecimiento de los lactantes a término sanos.
- Tiene el potencial de reducir el pH fecal.
- Tiene el potencial para aumentar la frecuencia de las deposiciones y ablandar las heces.
- Aumentar los recuentos de colonias de bifidobacterias o lactobacilos en heces.

El Agave mexicano (*Tequilana weber*, variedad azul) es una interesante fuente de fructanos (no similares a inulina), que están formados por una mezcla compleja de FOS con un DP entre 3 a 29, que contienen principalmente enlaces $B(2 \rightarrow 1)$, pero también enlaces $B(2 \rightarrow 6)$, y genera estructuras ramificadas.^{30,31} Se han demostrado los efectos bifidogénicos y fisiológicos de estos fructanos *in vitro* y en modelos animales.^{31,32} Teniendo en cuenta esta evidencia, se realizó un RCT con el fin de evaluar la seguridad de "Metlin® y Metlos®", que son un sistema dual de fructanos purificados a partir del Agave mexicano, que se incorpora a una fórmula infantil para bebés recién nacidos mexicanos de término.

Planteamiento del problema: El uso de fructanos incorporados a fórmula infantil puede ser de gran utilidad en beneficio del recién nacido, sin embargo no se sabe si este tipo de prácticas son seguras.

Pregunta de investigación: ¿Es seguro utilizar fórmulas infantiles adicionadas con fructanos derivados del Agave mexicano en recién nacidos sanos?

Objetivo: Demostrar la seguridad en recién nacidos de término de un sistema de fibra derivada del Agave incorporado a una fórmula infantil.

Hipótesis: Si el sistema de fibras derivadas del Agave mexicano es seguro para su consumo en fórmula infantil por recién nacidos, entonces la respuesta de los infantes que los consuman será muy similar a la de los bebés alimentados a seno materno.

MATERIALES Y MÉTODOS.

En un ensayo clínico aleatorizado doble ciego controlado (RDBCT por sus siglas en inglés), aprobado por los Comités de Ética y de Investigación del Instituto Nacional de Pediatría

(INP) de la Secretaría de Salud en México, realizado en 600 bebés a término, de 20 ± 7 días de edad al ingreso del estudio, de cualquier género, peso al nacer >2490 gramos, en buen estado de salud aparente, sin historia clínica de patologías maternas durante el embarazo. Se calculó el tamaño de la muestra, teniendo en cuenta los objetivos primarios, con un error *alfa* de 0.05, un error *beta* de 0.10 y un 20% de pérdida. Con el fin de ser incluidos en el estudio, se invitaron a mujeres mexicanas con mas de 30 semanas de gestación, a participar en el INP. Posterior al nacimiento de sus hijos, acudieron al Instituto Nacional de Pediatría. Esas mujeres eran pacientes regulares de centros médicos en la zona sur de la Ciudad de México.

Los infantes fueron elegidos para el estudio si cumplían con los siguientes criterios de inclusión:

- Clínicamente sanos.
- Nacidos a término.
- Edad <27 días.
- $>2,400$ gramos de peso.
- Sin alergia a las proteínas de la leche de vaca.
- Con un consentimiento informado por escrito y firmado.

Los principales criterios de exclusión fueron:

- Evidencia de enfermedad cardiaca, respiratoria, gastrointestinal, hematológica o enfermedad metabólica.

-Si la madre tenía un historial médico de diabetes (diabetes gestacional fue aceptada si el peso del bebé al nacer fue menor al correspondiente al percentil 95.

-Productos de un parto múltiple (gemelos, trillizos, etc.).

Para la aleatorización se prepararon sobres sellados que contenían la secuencia de asignación de tratamiento, que se obtuvieron utilizando el software de asignación aleatoria versión 1.0.1, a través de un proceso de equilibrio de bloques. Los productos de investigación fueron codificados con siete caracteres impresos en la parte exterior de la caja. Ni al equipo de investigación, ni al personal de la empresa Nekutli (productora de Metlin® y Metlos®), ni a los padres, se les informó acerca de la identidad de los productos de investigación. El personal del estudio no hizo ningún análisis para identificar los productos del estudio. Por seguridad, el investigador principal era el responsable de que en caso necesario, el ciego sería roto.

La fórmula infantil utilizada no contenía prebióticos ni probióticos, pero cumple con los niveles de nutrientes para los niños de acuerdo a los reglamentos descritos por el Codex Alimentarius Commission en ALINORM 06/29/26, y se comercializa habitualmente en nuestro país. Metlin®, Metlos® y probiótico se añadieron en polvo a la fórmula para lactantes (Tabla 1) utilizando un V-Mixer en lotes de 200 kg. La velocidad del mezclador fue constante y el tiempo de mezcla fue de 40 min (determinado mediante pruebas de segregación). Todas las etapas se realizaron en condiciones de esterilidad y las latas fueron selladas siguiendo los mismos métodos utilizados por las industrias de preparados para lactantes.

Tabla 1: Componentes de la fórmula en estudio.

Ingredient Content in 100ml	Probiotics + Metlin + Metlos	Probiotics + Metlin	Probiotics + Metlos	Only Probiotics	Only Formula
Energy (Kcal)	53	53	53	53	53
Protein (g) (75% whey)	1.4	1.4	1.4	1.4	1.4
Fat (g) (42% sunflower; 30% coconut; 28% soy oil)	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0
Carbohydrates (g)	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0
Metlin® (g)	0.2	0.5	0.0	0.0	0.0
Metlos® (g)	0.3	0.0	0.5	0.0	0.0
Nucleotides (mg)	7.0	7.0	7.0	7.0	7.0
Lactobacillus GG (CUF) 10⁷	0.3	0.3	0.3	0.3	0.0
DHA* (g)	0.006	0.006	0.006	0.006	0.006
AA** (g)	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03

* DHA: Docosahexaenoic acid; ** Araquidonic Acid

El sistema doble de fructanos con potencial prebiótico obtenida del *Agave tequilana* var Weber con unidades fructofuranosil de enlaces $B(2 \rightarrow 1)$ y $B(2 \rightarrow 6)$, resulta en moléculas ramificadas de alta solubilidad. Metlos® contiene más monosacáridos y disacáridos que Metlin®. Metlos® tiene un DP promedio de 15, 55% > DP10 > 45% y el índice de polidispersión es de 3.3, mientras que Metlin® tiene un DP medio de 27, 84.5% > DP10 > 15.5% y el índice de polidispersión de 2.3. En comparación con otros fructanos previamente estudiados (por ejemplo, los obtenidos a partir achicoria), Metlin® y Metlos® presentan moléculas ramificadas en lugar de lineales como en la inulina y las fibras inulina-like, lo cual les da mayor solubilidad y diferente especificidad para la hidrólisis enzimática. Los padres fueron instruidos para administrar la fórmula *ad libitum* como la única fuente de nutrición, hasta la visita 4. Después de la visita 4, no había ninguna restricción sobre la comida complementaria que el participante podría recibir. En caso de diarrea aguda o deshidratación, los participantes podrían usar terapia de rehidratación sin prebióticos.

También se recomienda no utilizar cualquier otro medicamento que pudiera modificar los resultados. Para recolectar los datos de los participantes, se les proporcionó Formulario para Informe de Casos (CRF por sus siglas en inglés) y se explicó a cada madre desde la primera visita clínica cómo debían ser completados. Los bebés fueron evaluados mensualmente, hasta que llegan a los tres meses de edad. Los resultados primarios incluyen la frecuencia de defecación, consistencia de las heces, la intolerancia gastrointestinal (frecuencia de distensión abdominal, flatulencia, regurgitaciones, vómitos). Los resultados secundarios incluyen los cambios en el peso y la altura a lo largo del estudio y la frecuencia de los problemas dermatológicos (eczema). Las mediciones (circunferencia del brazo, grosor de pliegue cutáneo, etc.) se realizaron por personal previamente estandarizado, utilizando los métodos de Lothman ³³ y Habicht.³⁴ Todos los datos disponibles de los participantes se incluyeron en un análisis por intención a tratar (ITT) utilizando STATA para Mac, versión 11. Las variables al ingreso fueron contrastadas por Chi cuadrada, ANOVA o Kruskal Wallis. Los resultados primarios y secundarios también fueron comparados con Chi cuadrada para las variables categóricas o por ANOVA o Kruskal Wallis para los numéricos. De ser necesario realizamos un ajuste covariante con ANCOVA o una regresión logística para las variables categóricas. Una $p < 0.05$ se consideró como valor significativo.

RESULTADOS.

De un total de 937 bebés potencialmente elegibles, 187 (20%) tenían al menos un criterio de exclusión. En 150, sus padres no aceptaron participar en el estudio. Por lo tanto, el tamaño de la muestra final para el estudio estuvo conformada por 600 bebés. El proceso de asignación dividió la muestra en seis grupos (grupo 1: Fórmula + probióticos + Metlin® Metlos®; Grupo 2: Fórmula + probióticos +Metlin®; Grupo 3: Fórmula + probióticos + Metlos®; Grupo 4: Fórmula + probióticos; Grupo 5: Fórmula sin probióticos o prebióticos Grupo 6: alimentación exclusiva con leche materna).

No hubo diferencias significativas entre los grupos según la edad en el momento de la entrada del estudio, la distribución por sexo, edad gestacional, la historia de APGAR, el peso o la altura al nacer (Tabla 2).

Tabla 2. Características basales de los bebés que participaron en el estudio

Variable	Probiotics + Metlin + Metlos (n=93)	Probiotics + Metlin (n=93)	Probiotics + Metlos (n=89)	Only Probiotics (n=89)	Only Formula (n=89)	Human Milk (n=147)
Age [days] (x ± d.s.)	14.2 ± 6.3	14.0 ± 4.2	14.6 ± 6.4	14.8 ± 6.5	14.0 ± 5.8	14.8 ± 5.2
Males (%)	45	46	57	59	56	54
Gestational Age (x ± d.s.)	38.6 ± 1.5	38.1 ± 5.4	39.0 ± 1.3	37.2 ± 7.5	38.9 ± 1.4	38.4 ± 4.3
APGAR (x ± d.s.)	8.9 ± 0.29	9.0 ± 0.20	8.9 ± 0.33	8.8 ± 0.44	8.9 ± 0.36	8.9 ± 0.36
Birth Weight [gr.] (x ± d.s.)	3,102 ± 341	3,041 ± 407	3,087 ± 352	3,015 ± 405	2,997 ± 378	3,038 ± 409
Birth height [cm.] (x ± d.s.)	49.4 ± 7.0	48.9 ± 6.9	47.9 ± 9.8	49.1 ± 2.3	49.4 ± 2.1	48.3 ± 7.7

*=p < 0.05; **=p < 0.01; ***=p < 0.001; If not specified, the differences were not statistically significant.

No se observaron diferencias significativas entre los grupos sobre el peso, talla, circunferencia del brazo medio y el espesor del pliegue cutáneo (Tabla 3).

Tabla 3. Variables antropométricas basales

Variable	Human Milk (n=147)	Probiotics + Metlin + Metlos (n=93)	Probiotics + Metlin (n=93)	Probiotics + Metlos (n=89)	Only Probiotics (n=89)	Only Formula (n=89)
Weight [gr.] (x ± d.s.)	3,250 ± 460	3,070 ± 650	3,320 ± 440	3,370 ± 460	3,330 ± 510	3,280 ± 640
Height [cm.] (x ± d.s.)	50.3 ± 2.06	49.7 ± 2.27	50.7 ± 2.19	50.8 ± 2.05	50.7 ± 2.22	50.0 ± 2.76
MACΦ [cm.] (x ± d.s.)	9.9 ± 1.07	9.8 ± 0.95	10.1 ± 0.94	9.9 ± 0.91	10.3 ± 0.94	10.0 ± 1.67
Tricipital [mm.] (x ± d.s.)	4.3 ± 1.23	4.1 ± 0.86	4.4 ± 1.16	4.4 ± 0.61	4.3 ± 1.11	4.4 ± 1.02
Bicipital [mm.] (x ± d.s.)	5.6 ± 1.07	5.5 ± 1.13	5.8 ± 1.03	5.4 ± 0.83	5.8 ± 1.22	5.7 ± 1.21
Subscapular [mm.] (x ± d.s.)	5.7 ± 1.54	5.8 ± 1.38	6.3 ± 1.36	5.8 ± 1.34	6.1 ± 1.67	6.2 ± 1.67
Suprailiac [mm.] (x ± d.s.)	4.1 ± 0.97	4.0 ± 1.11	4.2 ± 1.02	4.1 ± 0.83	4.3 ± 1.04	4.1 ± 0.90

Φ=Medium Arm Circumference; *p < 0.05; **=p < 0.01; ***=p< 0.001; If not specified, the differences were not statistically significant.

El grupo de lactancia materna se alimentó 9.7 ± 2.7 veces en 24 horas. No hubo diferencias entre los grupos de fórmula infantil de acuerdo a la cantidad de fórmula infantil ingerida (Tabla 4).

Tabla 4: Volumen de ingesta de fórmula por día

Month of Follow-up (x ± d.s.)	Probiotics + Metlin + Metlos (n=93)	Probiotics + Metlin (n=93)	Probiotics + Metlos (n=89)	Only Probiotics (n=89)	Only Formula (n=89)
1-2	740 ± 67	801 ± 43	711 ± 72	770 ± 36	810 ± 51
3-4	1180 ± 109	1206 ± 139	1170 ± 89	1240 ± 112	1165 ± 89
5-6	1510 ± 185	1423 ± 119	1470 ± 108	1456 ± 187	1498 ± 196

*=p < 0.05; **=p < 0.01; ***=p< 0.001; If not specified, the differences were not statistically significant.

En relación a la intolerancia gastrointestinal, estamos reportando un total de 66, 120 días de vigilancia, teniendo en cuenta los 600 bebés, los días que estuvieron en el estudio y la frecuencia de las deposiciones y eventos gastrointestinales. No hubo diferencias en la frecuencia de las deposiciones entre grupos (Lactancia materna: 3.8 ± 2.4 evacuaciones por día; Probiótico+ Metlin +Metlos 3.6 ± 2 ; Probiótico+Metlin 3.6 ± 2 ; sólo Probiótico 3.4 ± 2.3 , sólo la fórmula 3.4 ± 2 ; p NS). La consistencia de las heces fue similar entre la lactancia materna y grupos con Metlin o Metlos (Tabla 5).

Tabla 5: Consistencia de las heces

(Analysis of 187,070 evacuatuons during 66,200 monitoring days)

Group	Number of Stools	Liquid or Semiliquid (%)	Pasty or Semipasty (%)	Coprolitic or Hard (%)
Breast Milk	65,112	34.7	65.1	0.2
Pro+Metlin+Metlos	30,334	38.0	61.9	0.1
Pro+Metlin	28,190	38.7	59.0	2.3
Pro+Metlos	27,489	31.9	64.9	3.2
Probiotics only	19,214	23.5*	76.4	0.1
Formula only	16,731	22.4*	76.9	0.7

*=p < 0.05; **=p < 0.01; ***=p < 0.001; If not specified, the differences were not statistically significant.

Hubo diferencias significativas relacionadas con síntomas gastrointestinales con menos frecuencia en la lactancia materna y en grupos con Metlin, Metlos (Figura 1). El aumento de peso y la altura fueron similares entre los grupos (Figuras 2 y 3). No hubo diferencias entre los grupos relacionados con el eczema, teniendo en cuenta los 66,200 días de seguimiento (la lactancia materna: 9.9%; Probiótico+ Metlin+ Metlos 7.9%; Probiótico+ Metlin 6.6%; Probiótico+ Metlos 7.2%, sólo Probiótico 10.9%, y sólo la Fórmula 8.7 %, p NS).

Figura 1. Eventos adversos gastrointestinales

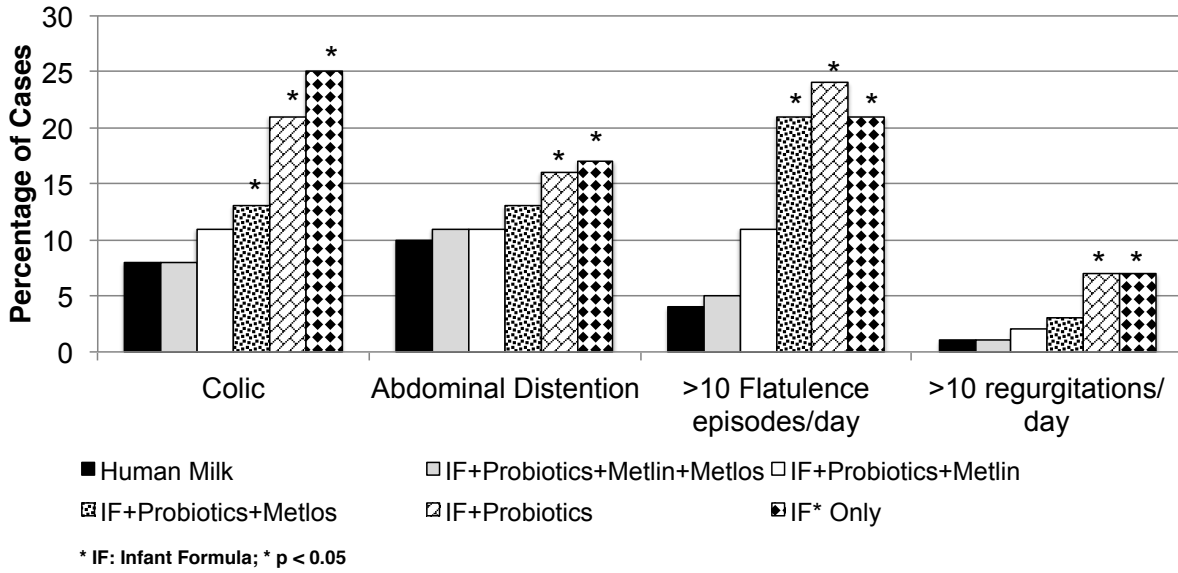


Figura 2. Ganancia diaria de peso.

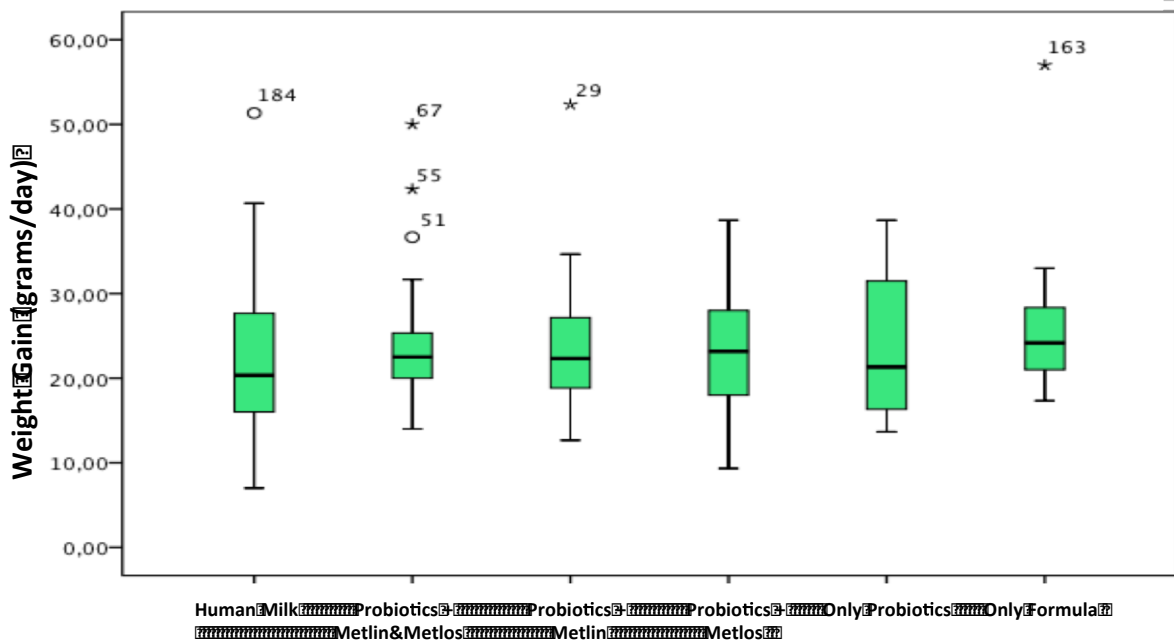
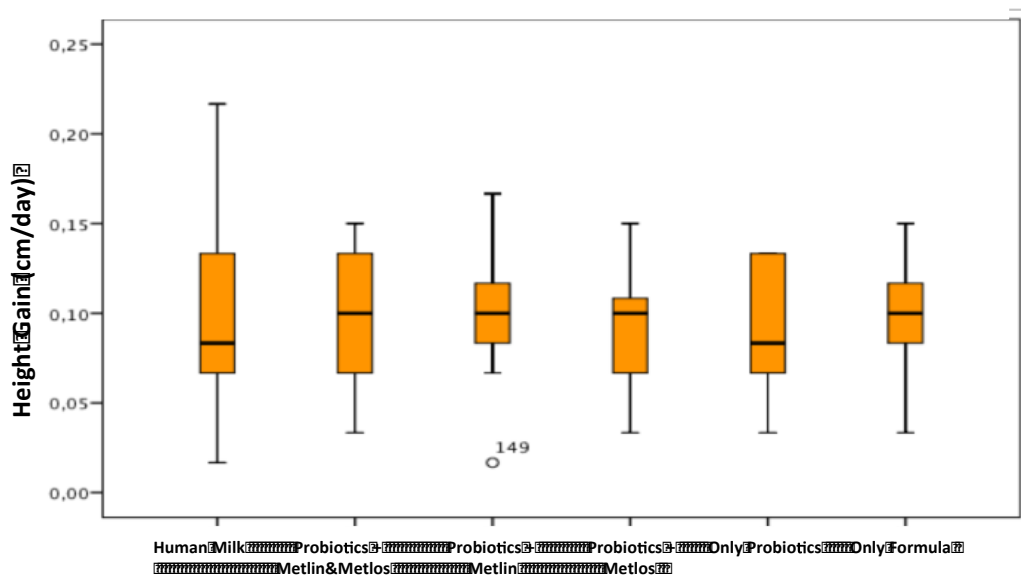


Figura 3. Ganancia diaria de altura



DISCUSIÓN .

La inulina (oligosacáridos de cadena larga o IcFOS), oligosacáridos de cadena corta (scFOS), transgalácticas-oligosacáridos (también llamados galacto-oligosacáridos o GOS) y la lactulosa, se han añadido a varios alimentos.^{35,36} Los fructanos-tipo inulina como IcFOS / scGOS, han sido ampliamente utilizados en los lactantes y, en términos generales, la mayoría de la evidencia conduce al hecho de que muestran un rango aceptable de seguridad, y considerable efecto bifidogénico.³⁷ En cuanto a los aspectos de seguridad, aunque existe cierta preocupación por la existencia de la posibilidad de eventos adversos relacionados con el consumo regular y periódico de los prebióticos, el análisis exhaustivo de las pruebas no da una evidencia consistente sobre algún tipo de eventos adversos asociados con el uso de prebióticos en los seres humanos, independientemente de la edad de los participantes. Ziegler, et al., publicó en 2007 un aumento de la frecuencia en los eventos de diarrea en el grupo infantil que recibió una fórmula suplementada con 4 g / L de una mezcla

con polidextrosa y GOS (50:50) ú 8 g / L de un polidextrosa , GOS y la mezcla de lactulosa (50:30:17), en comparación con el grupo sin prebióticos (18 vs 4%), el resto de los estudios publicados recientemente no han identificado aún esta potencial asociación.³⁸ No obstante, es importante poner a prueba las fibras para añadirlas a los alimentos con el fin de garantizar la seguridad de utilizarlos en la población, especialmente en los niños, que es un grupo susceptible. En nuestro estudio, de acuerdo con los resultados identificados en la cohorte infantil, se observó que la frecuencia de los movimientos intestinales en el total monitoreado de los días, así como la consistencia de las heces fueron similares entre los grupos alimentados con una fórmula enriquecida con fructanos (independiente de la mezcla).

Por otra parte, no hubo diferencias en relación con el grupo alimentado exclusivamente con leche materna. Estos resultados nos permiten concluir, en relación con estos aspectos, que la adición de este tipo de fructanos derivados del Agave en la fórmula infantil, es una estrategia segura de la suplementación eficaz en términos de la salud gastrointestinal. Lo anterior se apoya con los análisis de otros síntomas gastrointestinales (vómitos, regurgitaciones, distensión abdominal o flatulencia), que fueron similares entre los grupos. En el mismo estudio de Ziegler, los autores informaron una mayor incidencia de eczema en el grupo suplementado con 4 g / L de prebióticos en relación con el grupo control (18 vs. 7%, *p* 0.046). En nuestro estudio la proporción de problemas dermatológicos de este tipo fueron similares entre todos los grupos analizados (incluyendo el grupo de lactancia materna). Los resultados de este estudio nos permiten apoyar el uso de los fructanos Metlin y Metlos como fibra soluble segura y con potencial como ingredientes bioactivos

funcionales, demostrando seguridad similar a la mostrada por otros con GOS y scFOS.³⁹ De hecho, la disminución de los cólicos en los grupos alimentados con fórmula adicionada con fructanos de Agave apoya la idea de un efecto prebiótico; aumentar las bacterias benéficas y con el reemplazo de las bacterias patógenas, lo que mejora los movimientos intestinales y tiene efecto directo sobre las fibras nerviosas relacionadas con el dolor visceral.⁴⁰ La importancia de nuestro país sobre el uso de los fructanos derivados del Agave como fibras dietéticas en los alimentos, se pone de relieve, porque los cultivos de *Agave tequilana* Weber var. azul son muy extendidos en varias regiones de los campos mexicanos; por otra parte, esos fructanos muestran una alta solubilidad y muy bajo índice glucémico, condiciones que son muy convenientes para añadirlos a casi cualquier alimento. Una de las partes más importantes de un ensayo clínico (y la primera) es para demostrar la seguridad de los productos en estudio. Por eso el objetivo principal de este trabajo fue evaluar la seguridad de estos fructanos en los niños. Sin embargo, hay algunos estudios que destacan la eficacia de estos fructanos en los animales y en modelos *in vitro* (Rivera-Huerta, et al, datos no publicados; Koenen y Venema, datos no publicados).

REFERENCIAS

1. Norwegian Scientific Committee for Food Safety. Panel on Biological Hazards & Panel on Nutrition, Dietetic Products, Novel Food and Allergy. Risk assessment on use of Lactobacillus rhamnosus (LGG) as an ingredient in infant formula and baby foods (II). Available from: www.vkm.no/dav/63bb45d3eb.pdf [Accessed November 16, 2010].
2. NorwegianScientificCommitteeforFoodSafety.PanelonNutrition,Dietetic Products, Novel Food and Allergy. Risk assessment on use of Lactobacillus rhamnosus (LGG) as an ingredient in infant

formula and baby foods (opinion). Available from: www.vkm.no [Accessed November 16, 2010].

3. European Food Safety Authority. Scientific opinion on the substantiation of a health claim related to Immunofortis and strengthening of the baby's immune system pursuant to Article 14 of Regulation (EC) No 1924/2006. EFSA J 2010; 8: 1430. Available from: <http://www.efsa.europa.eu/en/scdocs/doc/1430.pdf> [Accessed November 16, 2010].

4. Koletzko B, Bohles H, Fusch C, et al. Recommendations on pre- and probiotics in infant formula [in German]. Monatsschr Kinderheilkd 2009; 157: 267-70.

5. ESPGHAN Committee on Nutrition. Prebiotic oligosaccharides in dietetic products for infants: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2004; 39: 465-73.

6. Braegger C, Chmielewska A, Decsi T, Kolacek S, Mihatsch W, Moreno L, van Goudoever JB. Supplementation of infant formula with probiotics and/or prebiotics: A systematic review and comment by the ESPGHAN Committee on Nutrition. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition 2011; 52: 238-50.

7. Bakker-Zierikzee AM, Alles MS, Knol J, et al. Effects of infant formula containing a mixture of galacto- and fructo-oligosaccharides or viable *Bifidobacterium animalis* on the intestinal microflora during the first 4 months of life. Br J Nutr 2005; 94: 783-90.

8. Bakker-Zierikzee AM, Tol EA, Kroes H, et al. Faecal SIgA secretion in infants fed on pre- or

probiotic infant formula. *Pediatr Allergy Immunol* 2006; 17: 134-40.

9. Brunser O, Figueroa G, Gotteland M, et al. Effects of probiotic or prebiotic supplemented milk formulas on fecal microbiota composition of infants. *Asia Pac J Clin Nutr* 2006; 15: 368-76.

10. Alliet P, Scholtens P, Raes M, et al. Effect of prebiotic galacto-oligosaccharide, long-chain fructo-oligosaccharide infant formula on serum cholesterol and triacylglycerol levels. *Nutrition* 2007; 23: 719-23.

11. Arslanoglu S, Moro GE, Boehm G. Early supplementation of prebiotic oligosaccharides protects formula-fed infants against infections during the first 6 months of life. *J Nutr* 2007; 137: 2420-4.

12. Arslanoglu S, Moro GE, Schmitt J, et al. Early dietary intervention with a mixture of prebiotic oligosaccharides reduces the incidence of allergic manifestations and infections during the first two years of life. *J Nutr* 2008; 138: 1091-5.

13. Ben XM, Zhou XY, Zhao WH, et al. Supplementation of milk formula with galacto-oligosaccharides improves intestinal microflora and fermentation in term infants. *Chin Med J (Engl)* 2004; 117: 927-31.

14. Ben XM, Li J, Feng ZT, et al. Low level of galacto-oligosaccharide in infant formula stimulates growth of intestinal Bifidobacteria and Lactobacilli. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 6564-8.

15. Bettler J, Euler AR. An evaluation of the growth of term infants fed formula supplemented with fructo-oligosaccharide. *Int J Probiotics Prebiotics* 2006; 1: 19-26.

16. Brunser O, Gotteland M, Cruchet S, et al. Effect of a milk formula with prebiotics on the

intestinal microbiota of infants after an antibiotic treatment. *Pediatr Res* 2006; 59: 451-6.

17. Costalos C, Kapiki A, Apostolou M, et al. The effect of a prebiotic supplemented formula on growth and stool microbiology of term infants. *Early Hum Dev* 2008; 84: 45-9.

18. Decsi T, Arato' A, Balogh M, et al. Randomised placebo controlled double blind study on the effect of prebiotic oligosaccharides on intestinal flora in healthy infants [in Hungarian]. *Orv Hetil* 2005; 146: 2445-50.

19. Fanaro S, Jelinek J, Stahl B, et al. Acidic oligosaccharides from pectin hydrolysate as new component for infant formulae: effect on intestinal flora, stool characteristics, and pH. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005; 41: 186-90.

20. Haarman M, Knol J. Quantitative real-time PCR assays to identify and quantify fecal *Bifidobacterium* species in infants receiving a prebiotic infant formula. *Appl Environ Microbiol* 2005; 71: 2318-24.

21. Knol J, Scholtens P, Kafka C, et al. Colon microflora in infants fed formula with galacto- and fructo-oligosaccharides: more like breastfed infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005; 40: 36-42.

22. Magne F, Hachelaf W, Suau A, et al. Effects on faecal microbiota of dietary and acidic oligosaccharides in children during partial formula feeding. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008; 46: 580-8.

23. Moro G, Minoli I, Mosca M, et al. Dosage-related bifidogenic effects of galacto- and fructooligosaccharides in formula-fed term infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002; 34: 291-

5.

24.Moro GE, Mosca F, Miniello V, et al. Effects of a new mixture of prebiotics on faecal flora and stools in term infants. *Acta Paediatr Suppl* 2003; 91: 77- 9.

25.Moro G, Arslanoglu S, Stahl B, et al. A mixture of prebiotic oligosaccharides reduces the incidence of atopic dermatitis during the first six months of age. *Arch Dis Child* 2006; 91: 814-9.

26.Nakamura N, Gaskins HR, Collier CT, et al. Molecular ecological analysis of fecal bacterial populations from term infants fed formula supplemented with selected blends of prebiotics. *Appl Environ Microbiol* 2009; 75: 1121-8.

27.Scholtens PA, Alliet P, Raes M, et al. Fecal secretory immunoglobulin A is increased in healthy infants who receive a formula with short-chain galacto- oligosaccharides and long-chain fructo-oligosaccharides. *J Nutr* 2008; 138: 1141-7.

28.van Hoffen E, Ruitter B, Faber J, et al. A specific mixture of short-chain galacto-oligosaccharides and long-chain fructo-oligosaccharides induces a beneficial immunoglobulin profile in infants at high risk for allergy. *Allergy* 2009; 64: 484-7.

29.Ziegler E, Vanderhoof JA, Petschow B, et al. Term infants fed formula supplemented with selected blends of prebiotics grow normally and have soft stools similar to those reported for breast-fed infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007; 44:359-64.

30.Lopez MG, Mancilla-Margalli NA, Mendoza-Diaz G. Molecular structures of fructans from

Agave tequilana Weber var. azul. *J Agric Food Chem* 2003; 51(27): 7835-40.

31. Gomez E, Tuohy KM, Gibson GR, Klinder A, Costabile A. In vitro evaluation of the fermentation properties and potential prebiotic activity of Agave fructans. *J Appl Microbiol* 2010;108(6): 2114-21.

32. Urías-Silvas JE, Cani PD, Delmée E, Neyrinck A, López MG, Delzenne NM. Physiological effects of dietary fructans extracted from Agave tequilana Gto. and *Dasyilirion* spp. *Br J Nutr* 2008; 99(2): 254-61.

33. Lohman T, Roche A, Martorell R (eds). Anthropometric standardization reference manual. Illinois, EUA: Human Kinetics Books; 1991.

34. Habicht JP. Estandarización de métodos epidemiológicos cuantitativos sobre el terreno. *Bol Oficina Sanit Panam* 1974; 375.

35. Gibson GR, McCartney AL, Rastall RA. Prebiotics and resistance to gastrointestinal infections. *Br J Nutr* 2005; 93(Suppl. 1): S31-S34. International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) 6th Annual Meeting. November 9-11, 2008; London, Ontario Canada.

36. de Vrese M, Schrezenmeir J. Probiotics, prebiotics, and synbiotics. *Adv Biochem Eng Biotechnol* 2008; 111: 11-66.

37. Jenkins DJ, Kendall CW, Vuksan V. Inulin, oligofructose and intestinal function. *J Nutrition* 1999; 129(Suppl. 7): 1431-3.

38. Ziegler E, Vanderhoof JA, Petschow B, Mitmesser SH, Stolz SI, Harris CL, et al. Term infants

fed formula supplemented with blends of prebiotics grow normally and have soft stools similar to those reported for breast-fed infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007; 44: 359-64.

39. Chouraqui JP, Grathwohl D, Labaune JM, Hascoet JM, de Montgolfier I, Leclaire M, Giarre M, et al. Assessment of the safety, tolerance, and protective effect against diarrhea of infant formulas containing mixtures of probiotics or probiotics and prebiotics in a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2008; 87(5): 1365-73.

40. Savino F, Palumeri E, Castagno E, Cresi F, Dalmaso P, Cavallo F, Oggero R. Reduction of crying episodes owing to infantile colic: a randomized controlled study on the efficacy of a new infant formula. *European Journal of Clinical Nutrition* 2006; 60: 1304-10.