

# Revisión Comprensiva del uso Eficaz de Fructooligosacáridos en el proceso Salud-Enfermedad en Niños

## Comprehensive Review of the Effective Use of Fructooligosaccharides in the Health-Disease Process in Children.

Angel D. Montijo Valdés,<sup>1</sup> Cinthya G. Rodríguez Valladares,<sup>1</sup> Cynthia Fernández Lainez,<sup>2</sup> Sebastián Pacheco Gutierrez,<sup>1</sup> Enrique A. Sanhueza Carrera,<sup>1,3</sup> Itzhel García Torres,<sup>1</sup> Gabriel López Velázquez<sup>1</sup>

### Resumen

Hoy en día, los profesionales de la salud que atienden niños saben que sus decisiones para prescribir probióticos se basan en las propiedades específicas de la cepa probiótica que elijan. La evidencia científica generada durante las últimas décadas respalda dicha toma de decisiones. Los prebióticos y postbióticos son otros actores importantes que están involucrados en la prescripción de productos naturales; sin embargo, estos productos tienen historias similares a las de los probióticos. La inulina de la achicoria y los fructanos de las plantas de agave están potenciando su uso en la prevención y el tratamiento de diversas enfermedades. Sin embargo, los hallazgos experimentales muestran que existen diferencias en el mecanismo de acción de estos carbohidratos no digeribles dependiendo de su origen, estructura y propiedades fisicoquímicas. Aunque la mayoría de los estudios demuestran los efectos benéficos de estos fructanos para la salud humana, existe controversia sobre su uso en algunas condiciones pediátricas. Por lo tanto, el objetivo principal de esta revisión es brindar a los profesionales de la salud que atienden niños evidencia comprensiva, con sustento científico y actualizada sobre el uso de los fructanos de plantas para hacer frente a diversas enfermedades de la infancia.

**PALABRAS CLAVE:** Enfermedades gastrointestinales, carbohidratos no digeribles, fructanos, inmunomodulación, prebióticos.

### Abstract

Nowadays, health professionals specializing in children know that their prescription decisions on the use of probiotics must be based on the properties of selected micro-organism strains. Scientific evidence generated over the last decades supports such decision-making. Prebiotics and postbiotics are other important players involved in the prescription of naturally occurring products; however, they have similar stories to those of probiotics. Inulin from chicory and fructans from agave plants are empowering their use in preventing and treating several diseases. Nevertheless, the published evidence shows that there are differences in the mechanism of action of these non-digestible carbohydrates depending on their source, structure, and physicochemical properties. Even though most studies demonstrate the beneficial effects of these fructans for human health, there exists controversy over their use in several pediatric conditions. Therefore, the main aim of this review is giving to health professionals specializing in children comprehensive, high-scientific quality, and updated evidence on the use of plant fructans to cope with several diseases of childhood.

**KEYWORDS:** Gastrointestinal diseases, non-digestible carbohydrates, fructans, immunomodulation, prebiotics.

<sup>1</sup> Laboratorio de Biomoléculas y Salud Infantil, Instituto Nacional de Pediatría, S.S.

<sup>2</sup> Laboratorio de Errores Innatos del Metabolismo y Tamiz, Instituto Nacional de Pediatría, S.S.

<sup>3</sup> Posgrado en Ciencias Biológicas, Universidad Nacional Autónoma de México.

**Recibido:** 15 de mayo de 2024

**Aceptado:** 03 octubre de 2024

### Correspondencia

Gabriel López-Velázquez  
glv\_1999@ciencias.unam.mx

**Este artículo debe citarse como:** Montijo Valdés AD, Rodríguez Valladares CG, Fernández Lainez C, Pacheco Gutierrez S, Sanhueza Carrera EA, García Torres I, López Velázquez G. Revisión Comprensiva del uso Eficaz de Fructooligosacáridos en el proceso Salud-Enfermedad en Niños. Acta Pediatr Méx 2025; 46 (1): 24-39

## INTRODUCCIÓN

Sabemos que la elección adecuada de un **probiótico** para la atención de un padecimiento aumenta su eficacia dependiendo de la cepa que se prescribe, tipo específico de enfermedad, dosis y tiempo de administración. De manera similar, con respecto a los **prebióticos**, la evidencia científica ayuda al profesional de la salud que atiende niños en elegir el mejor de ellos en su práctica cotidiana.

Las enfermedades gastrointestinales son una de las primeras causas de consulta médica y motivo de muerte en niños mexicanos.<sup>1</sup> Estas enfermedades pueden ser causadas por diferentes patógenos como bacterias, parásitos y virus.<sup>2</sup> (**Fig. 1**).

Además, derivado de la dieta poco saludable, en México 34% de los infantes entre 5-11 años, tienen sobrepeso y obesidad.<sup>3</sup> Esto deriva en el debilitamiento de la barrera intestinal y se ha reconocido como un factor de riesgo en adultos para la fisiopatología de numerosas enfermedades no comunicables incluyendo la obesidad, diabetes tipo II, enfermedades cardiovasculares y cáncer.<sup>4</sup> Lo anterior se potencia por la disminución en el consumo de fibras dietéticas.<sup>5</sup>

Las fibras dietéticas son polímeros de hidratos de carbono de 10 o más subunidades que pueden aislarse de plantas y modifican los perfiles de microbiota intestinal.<sup>5</sup> El consumo adecuado, así como la cantidad (g/dl) de fibra influye positivamente en la salud cardiovascular, digestiva, inmunológica y neuronal e incluso previene la progresión tumoral.<sup>5-8</sup>

La disbiosis intestinal puede describirse como una alteración compositiva y funcional del microbiota en individuos con enfermedad en comparación con sujetos sanos. La disbiosis intestinal se asocia con la aparición de múltiples enfermedades inflamatorias, autoinmunes,

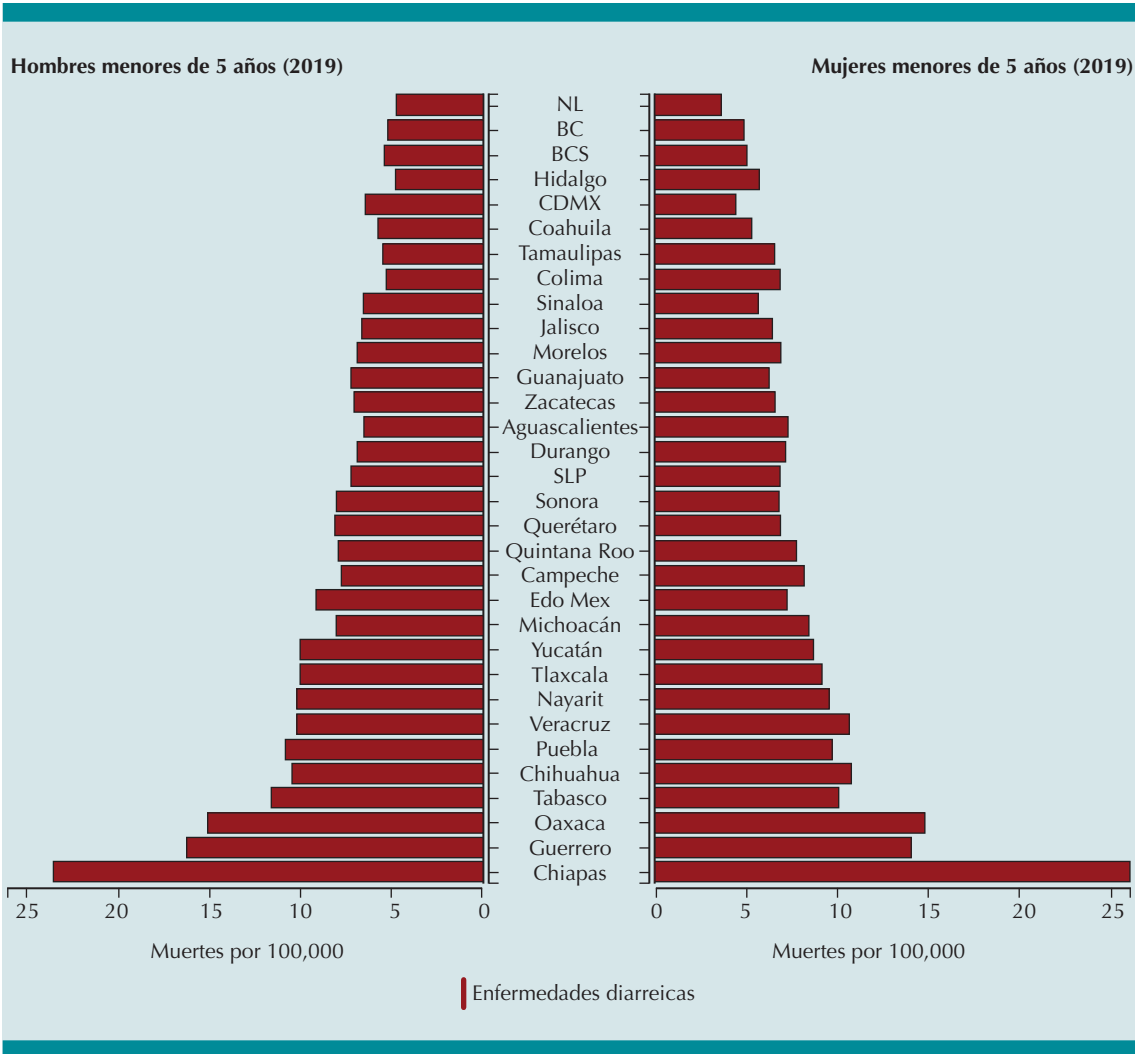
metabólicas e infecciosas;<sup>9</sup> mientras que, el consumo de **probióticos** y **prebióticos** puede prevenir y estabilizar este desequilibrio.<sup>10</sup> El concepto de **probiótico** se refiere a aquellas cepas de microorganismos que pueden beneficiar la salud tras su consumo.<sup>11</sup> En cambio, el término **prebiótico** se refiere a ingredientes alimentarios que producen una estimulación selectiva del crecimiento de un limitado número de bacterias en el colon, confiriendo beneficios indirectos en la salud del hospedador.<sup>7</sup>

**Ciertos tipos de fibras actúan como prebióticos**, resistiendo la hidrólisis de las enzimas digestivas en el intestino delgado debido a sus enlaces químicos tipo b que el humano no puede digerir.

Estas fibras son fermentadas por bacterias del microbiota normal, generando ácidos grasos de cadena corta (AGCC)<sup>12</sup> que regulan la integridad de la barrera intestinal, la producción de mucosa intestinal y la respuesta antiinflamatoria e inmune. Los AGCC ejercen efectos reguladores en el metabolismo de lípidos, colesterol y glucosa, promoviendo la oxidación de los ácidos grasos.<sup>13, 14</sup>

Entre las fibras solubles se encuentran los fructanos, que son polisacáridos sintetizados por plantas a partir de fructosa.<sup>15,16</sup> Estos fructanos se clasifican de acuerdo a su grado de polimerización promedio (DP, por sus siglas en inglés), el tipo de enlace entre fructosas adyacentes, la posición de los residuos de glucosa y la variedad de estructuras complejas de sus polisacáridos.<sup>17,18</sup> Los fructanos que presentan un DP de 2 a 10, son comúnmente llamados fructooligosacáridos o FOS.<sup>18, 19</sup>

Los FOS pueden contener enlaces glucosídicos b-(2,1) y b-(2,6) fructosil-fructosa que les confiere resistencia a la hidrólisis de enzimas digestivas del tracto gastrointestinal humano (**Fig. 2**), por lo que fomentan el crecimiento de comunidades microbianas de los géneros *Bifidobacterium* y



**Figura 1.** Distribución de la población infantil por sexo y edad, según el número de decesos a causa de enfermedades diarreicas, por cada 100,000 habitantes en las diferentes entidades federativas de México, durante el periodo de 2019 (IHME 2019), <https://vizhub.healthdata.org/gbd-compare/>. Recuperado el 10 de febrero de 2024)<sup>1</sup>.

*Lactobacillus*.<sup>20-22</sup> Algunos de los FOS representativos son la kestosa, nistosa y fructosilnistosa (Fig. 3).<sup>12</sup>

Actualmente algunos FOS se comercializan como **prebióticos**, dado que hay evidencia de sus beneficios en la salud, siendo objeto de interés para la prevención y tratamiento de infecciones gastrointestinales.<sup>23</sup>

### El uso de fructooligosacáridos en el tratamiento de la constipación intestinal infantil

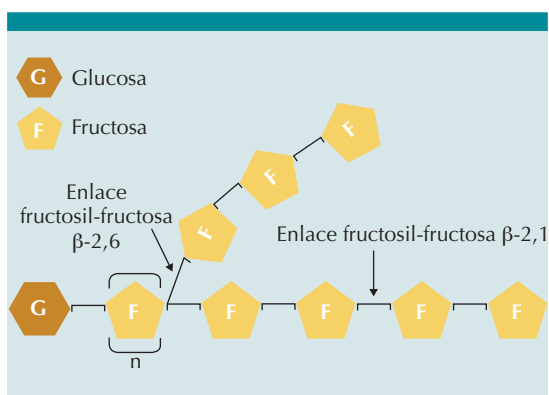
La constipación intestinal en infantes es uno de los problemas con mayor frecuencia en México y una de las principales causas de consultas pediátricas. Tiene una prevalencia de 2.9% en niños de un año y 10.8% a los dos años.<sup>24</sup> Entre algunos de los tratamientos más comunes se

encuentra el aumento de la ingesta de la fibra dietética y líquidos en la dieta.

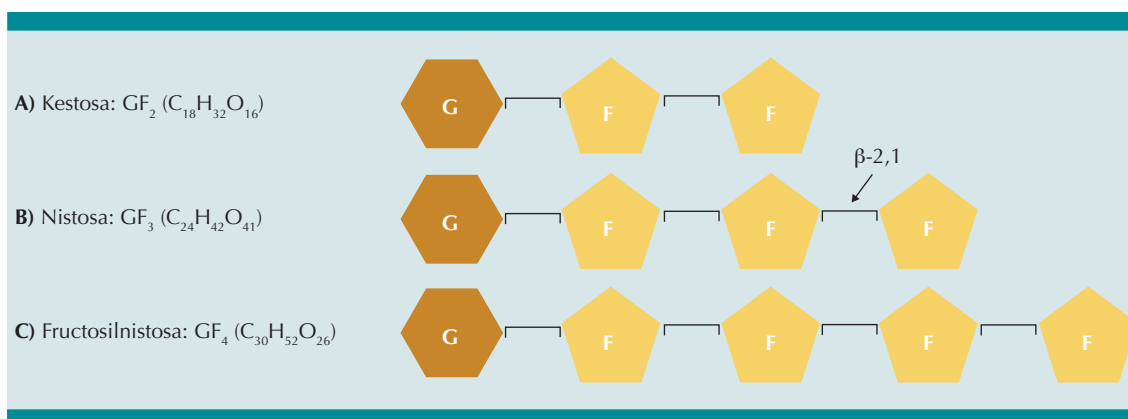
De esta manera, se ha demostrado que el consumo de FOS puede ayudar a prevenir y tratar los síntomas leves de la constipación intestinal. En un ensayo clínico realizado por Toporovski *et al.* 2021,<sup>25</sup> en niños de 4 a 8 años de edad de Brasil, se administró diariamente 10 mL de una

mezcla que contenía 4.17 g de polidextrosa y 0.45 g de FOS extraídos de la raíz de Achicoria proporcionados por Brainfarma Brasil. Se observó que la mezcla disminuyó de manera significativa las manifestaciones clínicas de la constipación intestinal, acompañada por una disminución en el pH fecal. La frecuencia de niños con menos de tres deposiciones por semana se redujo del 59.7% al 11.7% y hubo una disminución en la frecuencia de heces secas tipo Bristol 1 y 2 (68.8% al 7.8%), dolor al defecar (79.2% al 10.4%) y miedo a defecar (68.8% al 3.9%). La proporción de niños con síntomas de dolor abdominal disminuyó del 84.2% al 2.6% al final del estudio. Cabe resaltar que los niños evaluados tuvieron una alta tolerabilidad y una baja tasa de efectos adversos.

En este contexto, de acuerdo con un ensayo clínico doble ciego realizado por Souza *et al.* en 2018,<sup>26</sup> el uso de FOS (suministrados por FQF, Farmoquímica, São Paulo, Brasil) con dosis entre 6 a 12 g diarios en bebés de 6 a 24 meses con constipación intestinal se asoció con una mejora significativa de síntomas, así como una reducción del tiempo de tránsito intestinal y un aumento en la cantidad de *Bifidobacterium*. También, se ha demostrado que los AGCC, los cuales son productos de la fermentación de FOS,



**Figura 2.** Estructura química de los FOS ramificados. Se caracterizan por contener un número variable (n) de unidades β-D fructosil-fructosa, consiguiendo ser cadenas ramificadas y lineales conectadas entre sí, unidas en su conjunto a una unidad de glucosilo. Elaborado, en BioRender (<https://www.biorender.com/>) el 10 de febrero de 2024.



**Figura 3.** Representación de la estructura química de los FOS más abundantes: **A)** kestosa ( $GF_2$ ), **B)** nistosa ( $GF_3$ ) y **C)** fructosilnistosa ( $GF_4$ ). Estos poseen un bajo DP y difieren entre ellos por el número de residuos de fructosa. Elaborado, en BioRender (<https://www.biorender.com/>) el 11 de febrero de 2024.

pueden aumentar el movimiento peristáltico y del colon al incrementar la acidez del medio, lo cual ablanda las heces y facilita la defecación.<sup>22</sup> Adicionalmente, en 2003 el grupo de Moore *et al.*<sup>27</sup> realizó un estudio aleatorio en lactantes de 16.2 y 46.2 semanas, los cuales recibieron un cereal infantil suplementado con 0.75 a 3 g diarios de FOS. Comprobaron que su consumo produce deposiciones más regulares y blandas, disminuye síntomas asociados a la constipación intestinal y la diarrea y, que son bien tolerados por los pacientes.

En adición a estos estudios, un ensayo clínico controlado incluyó 600 recién nacidos de nacionalidad mexicana, estos se aleatorizaron en diferentes grupos a los que se les administró probióticos y prebióticos en una fórmula infantil que contenía una mezcla de fructanos obtenidos de *Agave tequilana* (Metlin ® y Metlos ®) de la empresa Nektli. Los resultados de este ensayo señalan que la mezcla de ambos fructanos reduce la consistencia dura de las heces de los infantes e incrementa la cantidad de *Bifidobacterium* en los grupos suplementados con los fructanos, siendo seguros y bien tolerados.<sup>28</sup>

En cambio, un análisis del 2014 realizado por Weber *et al.*<sup>29</sup> probó una mezcla de 6 diferentes fibras dietéticas, entre los que se encontraban FOS, inulina, goma arábiga, almidón resistente, polisacárido de soja y celulosa, todos obtenidos de la misma compañía (*Support Produtos Nutricionais*, São Paulo, Brasil). Llevaron a cabo un ensayo clínico, doble ciego y controlado, en pacientes de 4 a 12 años de edad con constipación intestinal crónica controlado. Esta mezcla demostró contribuir al aumento de la frecuencia de defecación y a mejorar la suavidad en las heces de los pacientes. A pesar de ello, esta mezcla no evitó el uso de laxantes o enemas durante la intervención.

Es importante señalar que estos estudios no se extrapolan a lactantes y niños cuyos síntomas de

constipación intestinal son severos, por lo que el uso de estas fibras está limitado a la prevención y el tratamiento de algunos síntomas, siendo necesario un mayor número de estudios clínicos para comprobar la eficacia de los FOS en casos de constipación intestinal grave.

### Uso de fructooligosacáridos en el control de la obesidad infantil

La Federación Mundial de Obesidad define la obesidad como un «proceso de enfermedad crónico», el cual es de alto riesgo y está presente en la población infantil. La causa más común de obesidad en los niños es debida a una ingesta calórica superior en la dieta que el gasto calórico diario, lo que se conoce como obesidad exógena, lo que conlleva a la aparición de comorbilidades que antes se consideraban enfermedades "de adultos", como la diabetes mellitus tipo 2, hipertensión, enfermedad del hígado graso no alcohólico, apnea obstructiva del sueño, dislipidemia y en casos extremos el deceso.<sup>30</sup>

Murata *et al.* 2020<sup>31</sup> analizaron las muestras fecales de 57 bebés mexicanos a término mediante la secuenciación del gen ARNr 16S en la región V1-V3. A partir de este estudio, se encontró una abundancia muy marcada de proteobacterias en estos bebés mexicanos, siendo aún mayor en aquellos nacidos por cesárea. Esta condición puede sumarse a la larga lista de factores que impulsan la preocupante epidemia de obesidad en México. Lo anterior podría implicar una cantidad inusual de lipopolisacáridos (LPS) circulantes en sangre. Los LPS son importantes componentes de la membrana externa de muchas proteobacterias patógenas, lo cual puede contribuir al desarrollo de trastornos metabólicos e inflamatorios. Esta premisa es justificada a partir de los diversos estudios en ratones donde mencionan el efecto del LPS cuando se infunde por vía subcutánea, llegando a inducir la enfermedad del hígado graso no alcohólico, resistencia a la insulina

y obesidad a través de una vía mediada por la inflamación.<sup>32, 33</sup>

Los efectos positivos de los FOS extraídos de la achicoria y el agave, se han estudiado ampliamente en el escenario de la obesidad exógena en modelos animales experimentales. Su investigación radica en el impacto de estos FOS sobre el peso corporal, los lipopolisacáridos en sangre, el colesterol, triglicéridos y las hormonas de saciedad.<sup>34-36</sup> Lo que puede derivar en posteriores investigaciones que ayuden a prevenir la obesidad y el desarrollo de comorbilidades asociadas.

De acuerdo con Nicolucci *et al.* 2017,<sup>37</sup> un estudio realizado en 42 niños con sobrepeso y obesidad de edades comprendidas entre 7 y 12 años de la región de Calgary, Canadá, evaluaron los resultados al utilizar inulina de la raíz de achicoria enriquecida con oligofructosa proveniente de la empresa BENEIO GmbH, Mannheim, Alemania. Su administración diaria fue durante 16 semanas en una dosis de 8 g/día. Observaron disminución significativa del peso corporal, el porcentaje de grasa corporal y el porcentaje de grasa del tronco, en comparación con los niños que consumieron el placebo.

En otro estudio Vega *et al.* 2023,<sup>38</sup> realizaron un ensayo clínico en 37 niños con obesidad exógena y sobrepeso, de edades comprendidas entre 6 y 10 años en San Luis Potosí, México. Señalaron que el grupo recibió la combinación de fructooligosacáridos del tallo de maguey de *Agave salmiana*, procedente de la fábrica de mezcal Laguna Seca, ubicada en Charcas, San Luis Potosí, México. Este fue complementado con lácteos fermentados que contenían *Lactobacillus casei* cepa Shirota. Durante 6 semanas se administraron 3 g/día, presentando mejoras en los niveles de colesterol y triglicéridos, así como un aumento en las concentraciones de butirato (el cual ayuda a mantener la integridad y función del epitelio intestinal) en comparación con el grupo control.

La regulación en los niveles de triglicéridos, colesterol y lipoproteínas, es un panorama favorable para evitar comorbilidades relacionadas con la obesidad. Este efecto regulatorio ya fue probado mediante un ensayo clínico con 600 recién nacidos a término de nacionalidad mexicana por López-Velázquez *et al.*, 2015.<sup>39</sup> Se demostró que los fructanos de *Agave tequilana* (Metlin® y Metlos®) implementados en las fórmulas infantiles, tiene resultados significativos en disminuir las concentraciones séricas de colesterol total, triglicéridos y lipoproteínas al término del estudio.

Sin embargo, los resultados de los estudios clínicos sobre la aplicación de probióticos y prebióticos en niños que padecen síndrome metabólico, hígado graso no alcohólico y resistencia a la insulina aún generan controversia.<sup>34</sup> Esto se debe a la disparidad en los informes publicados, que muestran una reducción del índice de masa corporal y de los niveles de lípidos en la sangre en algunos casos de niños con obesidad, mientras que otros grupos no han podido evidenciar ningún efecto sobre los parámetros relacionados con los lípidos y el metabolismo de la glucosa.<sup>34</sup>

Se necesitan más estudios para comprender los efectos de los fructanos en la conformación de los perfiles de la microbiota intestinal y la elección específica de los mismos para desarrollar estrategias efectivas y de bajo costo para su aplicación en la obesidad infantil.<sup>34</sup>

#### Uso de fructooligosacáridos en el síndrome de intestino irritable en niños

El síndrome del intestino irritable (SII) se refiere a trastornos inflamatorios crónicos del tracto gastrointestinal que abarcan dos fenotipos principales, a saber, la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa. El SII es uno de los trastornos funcionales intestinales más frecuentes y tiene un importante impacto en la vida diaria de los



pacientes, así como un gran impacto económico en la sociedad. Se considera un trastorno del eje cerebro-intestino que se caracteriza por dolor abdominal, distensión y meteorismo, así como alteración de los movimientos intestinales, con predominio de diarrea, estreñimiento o alternancia de estos signos, que no pueden explicarse en su totalidad por una anomalía estructural o bioquímica.<sup>40</sup> Según los criterios de Roma IV, el diagnóstico de SII incluye dolor abdominal recurrente, presente al menos 1 día/semana en los últimos 3 meses, con al menos dos de los siguientes criterios: (1) relacionado con la defecación; (2) asociado con un cambio en la frecuencia de las deposiciones; (3) asociado con un cambio en la forma de las deposiciones. Estos criterios deben haber estado presentes durante los últimos 3 meses y los síntomas deben haber comenzado al menos 6 meses antes del diagnóstico.<sup>40</sup> Este trastorno afecta alrededor del 11% de la población mundial, con una prevalencia de 4% en general pero que puede alcanzar hasta el 20% en adolescentes y niños en edad escolar.<sup>41,42,43</sup> Una parte fundamental del tratamiento para mitigar los síntomas implica la modificación en la dieta, dado que algunos productos alimenticios pueden desencadenar ciertos malestares. En investigaciones recientes se han explorado los efectos de los probióticos y prebióticos para tratar el SII, aunque los resultados obtenidos no han sido concluyentes.

En 2017, Shulman *et al.*<sup>42</sup> realizaron un ensayo clínico controlado doble ciego utilizando una fibra de *Psyllium* (*Konsyl Pharmaceuticals*, Easton, MD) en 103 individuos con SII, con edades entre los 7 y 18 años. Durante el estudio, se administró una dosis de fibra que oscilaba entre 6 a 12 g, según la edad de cada paciente. Los resultados del estudio arrojaron que los niños tratados con *Psyllium* experimentaron una reducción significativamente mayor en los episodios de dolor abdominal. Se observó que no afectó el porcentaje de deposiciones, la permeabilidad intestinal y la composición del microbioma.

Un estudio adicional examinó el efecto de la goma de guar hidrolizada (Benefibra, Novartis *Consumer Health*) en 60 pacientes pediátricos con SII, quienes recibieron una dosis diaria de 5 g. Los resultados indicaron una disminución significativa de los síntomas clínicos y una mejora en la composición de las deposiciones en comparación al grupo control.<sup>43</sup>

Las fibras son benéficas en general, pero no todas son iguales y algunos pacientes con SII refieren intolerancia al consumo de fibra. Algunos estudios señalan que los fructanos en la dieta podrían exacerbar los síntomas en niños con SII. En 2017, en un ensayo cruzado, doble ciego, se tomó a 23 individuos de 7 a 18 años con SII y se les administró 19 g diarios de una mezcla de fructanos de inulina y FOS provenientes de la raíz de achicoria (Jarrow Formulas, Inc., Los Ángeles, CA). Los análisis mostraron que el grupo de niños con SII experimentó una mayor frecuencia de dolor abdominal, hinchazón y gases en respuesta a esta dieta. Sin embargo, es importante señalar que estos resultados no se generalizan a todos los niños con SII, ni permiten identificar específicamente a aquellos que presentan sensibilidad a los fructanos.<sup>44</sup> Por otro lado, un estudio examinó el efecto de un FOS extraído de la raíz de achicoria (Idolax; Orafiti, Tienen, Bélgica) en 96 pacientes adultos con SII, a quienes se les administraron 20 g diarios de dichas fibras. Los hallazgos de este ensayo revelaron que, inicialmente, los síntomas de los pacientes con SII empeoraron. Sin embargo, la ingestión continua de FOS durante 12 semanas condujo a una mejor adaptación sin provocar malestares.<sup>45</sup>

Algunos estudios demostraron que las intervenciones dietéticas con fructanos lineales tipo inulina pueden ser útiles para el manejo de pacientes con SII.<sup>46</sup> En un ensayo clínico, doble ciego controlado con placebo en individuos con reservoritis crónica (inflamación en el revestimiento de un recto artificial creado después de

una cirugía de colitis ulcerosa), el tratamiento con 24 g/día de inulina durante 3 semanas resultó en una menor inflamación endoscópica e histológica, una mayor concentración de butirato fecal y una tendencia a concentraciones más bajas de ácidos biliares secundarios en las heces.<sup>47</sup> De manera similar, los pacientes con colitis ulcerosa activa que recibieron 12 g/día de inulina enriquecida con oligofructosa durante 2 semanas mostraron una reducción en la actividad de la enfermedad y en la calprotectina fecal (un marcador de inflamación intestinal), pero ningún cambio en los mediadores inflamatorios circulantes (por ejemplo, IL-8), en comparación con el control.<sup>48</sup> En otro ensayo controlado, aleatorio, doble ciego, la suplementación con 10 g/día de inulina durante 4 semanas aumentó la cantidad de bifidobacterias, produjo mayores concentraciones de acetaldehído y butirato fecales y disminuyó la actividad de la enfermedad en pacientes con enfermedad de Crohn.<sup>49</sup> En un ensayo abierto, el tratamiento con 15 g/d de FOS durante 3 semanas redujo la actividad de la enfermedad en individuos con enfermedad de Crohn ileo-colónica activa y aumentó la cantidad de bifidobacterias, así como la cantidad de células dendríticas de biopsias rectales que expresaban IL-10, TLR2 y TLR4.<sup>50</sup> Un ensayo controlado aleatorio doble ciego más amplio, en el que pacientes con enfermedad de Crohn activa suplementados con 15 g/día de FOS durante 4 semanas, mostraron un mayor número de células dendríticas IL-10<sup>+</sup> en biopsias rectales, pero no hubo diferencias en la actividad de la enfermedad, el número de bifidobacterias y los niveles de calprotectina fecal.<sup>51</sup> No obstante, en la práctica, muchos pacientes con SII experimentan síntomas de incomfort con dosis altas de fibra. Esto se ha atribuido a la formación de gas generada por la fermentación bacteriana en el colon, lo que puede agravar los síntomas en algunos casos.

Los FODMAP (Fermentable Oligosacáridos Disacáridos, Monosacáridos y Polioles), como

la fructosa, la lactosa, los fructanos, el sorbitol y los fructooligosacáridos, se encuentran en alimentos como las frutas, la cebolla, el ajo, las leguminosas y el trigo. Después de varios estudios sobre el efecto de FODMAP en los síntomas del SII, se demostró la mejoría en la calificación de los síntomas, como la distensión, el dolor y la flatulencia, con el uso de la dieta baja en FODMAP.<sup>52,53</sup> Sin embargo, la respuesta a la dieta baja en FODMAP depende de la estructura de la microbiota del paciente; cuanto mayor índice de disbiosis, menor respuesta.<sup>54</sup> La disbiosis bacteriana asociada a pacientes con SII también juega un papel en la intolerancia a la fibra. Una tasa rápida de fermentación de la fibra se asocia con una mayor producción total de AGCC y una mayor producción de gas en un corto período de tiempo. Se sabe que las fibras con una alta producción de gas exacerban los síntomas de la colitis ulcerosa y pueden provocar efectos adversos.<sup>55</sup>

Un intestino sano en edad pediátrica está compuesto principalmente de bacterias que pertenecen a los Phyla Firmicutes, Bacteroidetes, Proteobacteria y Actinobacterias. Sin embargo, se observa que los pacientes pediátricos con SII tienen un desequilibrio en su microbiota intestinal y se ha demostrado que tienen una disminución en diversidad y riqueza microbiana.<sup>55</sup> Los estudios también han demostrado que los pacientes pediátricos con SII presentan una abundancia significativamente reducida de Firmicutes y Bacteroidetes mientras que presentan una expansión significativa de Proteobacteria.<sup>56</sup> Es importante señalar que, en el caso de pacientes con SII, las familias bacterianas que tienen un nivel de abundancia mayor no coexisten con comensales microbianos intestinales saludables.<sup>56</sup> A todo lo anterior hay que añadir que entre el 4 y 78% de los pacientes con SII presentan sobrecrecimiento bacteriano intestinal (SICO) con aumento en la abundancia relativa de bacterias metanogénicas y de géneros como *Escherichia* y *Klebsiella*.<sup>57,58</sup> Es interesante observar que se han



descrito cultivos compatibles con SIBO en hasta el 50% de los individuos con ingesta elevada de fibra y que la reducción de fibra en la dieta tiene efectos en los síntomas abdominales en pacientes con SII.<sup>59</sup> Debido a todas estas particularidades y variación de estas en los pacientes con SIII, los resultados con respecto al uso de fibras en este tipo de entidades son variados y controversiales.

En conclusión, el uso de FOS en pacientes con SII debe ser cuidadosamente vigilado para seguridad de los pacientes. Con respecto a la población pediátrica, debido a la escasez de ensayos clínicos sobre el uso de fibra en niños con SII, no se puede llegar a una conclusión definitiva. Los profesionales deben ser cautelosos al momento de seleccionar el tipo y la dosis de fibras en niños y adultos con SII para evitar el empeoramiento de los síntomas; el uso de la dieta baja en FODMAP en población pediátrica no es una recomendación actual.<sup>60</sup> Se necesitan con urgencia estudios longitudinales prospectivos de gran tamaño, como el proyecto *Genetic Environmental Microbial* (GEM), que está reclutando activamente a familiares de primer grado de pacientes con enfermedad de Crohn para identificar los desencadenantes de esta enfermedad, para ayudar a definir mejor cómo factores como la dieta, la genética y el microbiota intestinal contribuyen al riesgo de SII.<sup>61</sup>

#### **Fundamentos del uso de los fructooligosacáridos para reforzar el sistema inmunitario**

Para fines preventivos o terapéuticos, el sistema inmunitario puede ser modulado mediante sustancias biológicas y compuestos químicamente definidos. Esto, con el objetivo de inducir la estimulación o represión de las vías de señalización del sistema inmunitario, lo que se conoce como inmunomodulación.<sup>62</sup> En los últimos años se han logrado avances significativos en la comprensión y evaluación de los efectos inmunomoduladores directos de la inulina de achicoria y los fructanos

de agave, con el propósito de mejorar la función de la barrera intestinal e influyendo en las respuestas de las células inmunitarias.

Uno de los mecanismos mediante los cuales actúan los fructanos en el sistema inmunitario a nivel del intestino, se basa en su capacidad de interactuar directamente con los receptores de reconocimiento de patógenos (PRR por sus siglas en inglés) que se encuentran en las células que forman parte del sistema inmunitario, como son las células dendríticas y linfocitos intraepiteliales.<sup>63</sup> Estos PRR se pueden clasificar de acuerdo con su afinidad al ligando, relación evolutiva o respuesta de señalización en: receptores tipo Toll (TLRs por sus siglas en inglés), receptores tipo RIG-1, receptores tipo NOD y dectinas.<sup>64</sup> Siendo la función principal de los PRR, reconocer estructuras moleculares conservadas que comparten diferentes patógenos externos de los propios del organismo.<sup>65</sup> Estas estructuras se conocen como patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs por sus siglas en inglés),<sup>66</sup> que al ser reconocidos por los PRR en una concentración específica, inducen la señalización para dar una respuesta inmunológica, a través de la secreción de citocinas proinflamatorias o regulatorias.<sup>51,67</sup>

La importancia en una dieta suplementada con FOS también se asocia positivamente con un efecto antiinflamatorio, al modular la mucosa intestinal,<sup>21</sup> mediante el incremento en las concentraciones de "mucina", una glicoproteína secretada por las células del epitelio intestinal. Esto influye en el aumento de Inmunoglobulina A (IgA) y la disminución de citocinas proinflamatorias en el intestino.<sup>21</sup>

Lo anterior se debe a la acción de células dendríticas como las CD103-, CCR7- y CX3CR1+,<sup>68</sup> localizadas entre las células del epitelio intestinal, que poseen en su superficie TLRs. Dichos receptores se han descrito en las mismas células epiteliales del intestino de diferentes mamí-

feros.<sup>69</sup> Los TLRs son una familia de proteínas transmembranales que reconocen LPS u otros PAMPs presentes en diversos microbios, incluidas bacterias grampositivas y gramnegativas,<sup>70</sup> lo que desencadena una cascada de señalización intracelular. Lo anterior involucra la activación de NF-κB (complejo proteico implicado en procesos inflamatorios celulares) y otros factores de transcripción, aumentando la secreción de citocinas y activando diversos mecanismos celulares en la respuesta inmunitaria.

La respuesta inmunitaria de tipo Th1, Th17, Th2 y Treg son los principales efectores del reconocimiento de ligandos como LPS u otros PAMPs específicos a los TLRs (**cuadro 1**). La respuesta de clase T ayudador o cooperador tipo 1, 2, 17 (Th o T *helper*, por sus siglas en inglés) y T regulador (Treg), son causadas por leucocitos mononucleares llamados “linfocitos”, los cuales están involucrados en diversos procesos de comunicación celular. Lo anterior se debe a la liberación de citocinas que actúan en la regulación, diferenciación, activación o inhibición sobre otros linfocitos y otras células del sistema inmunológico, mediante la interacción de las citocinas con sus receptores adecuados.<sup>50</sup> **Cuadro 1**

Debido a lo anterior es que algunos estudios sugieren que los fructanos de tipo inulina o FOS poseen una capacidad inmunomoduladora y ejercen influencia sobre la vía NF-κB/AP1 a través del contacto con TLRs<sup>71</sup> con la finalidad de prevenir respuestas inflamatorias aberrantes. Además, se ha reportado que los oligosacáridos intestinales solubles imitan las cadenas de azúcar en las glicoproteínas y glicolípidos presentes en las células epiteliales intestinales, evitando así la adhesión de microorganismos patógenos.<sup>72</sup> De manera que los FOS pueden tener efecto inmunomodulador directo, sobre los PRRs del sistema inmunitario y las células epiteliales del intestino o mediante la producción de AGCC que conduce a la estimulación de la cinasa activada por AMP (AMPK), contrarrestando la inflamación mediante la represión de la señalización de NF-κB.<sup>73</sup>

Bermudez-Brito *et al.*, 2016<sup>74</sup> estudiaron los efectos inmunomoduladores de cinco fibras dietéticas y dos almidones resistentes a la digestión: Vivinal GOS (jarabe orgánico rico en galactooligosacáridos no digeribles a partir de la lactosa de la leche de vaca) (Friesland Campina, Wageningen, Países Bajos), inulina de raíz de achicoria

**Cuadro 1.** Regulación y función de los linfocitos cooperadores en base a su respuesta inmunológica (Tomado de Punt *et al.*, 2020)<sup>50</sup>. Citocinas polarizantes: son moléculas clave en la regulación de diferenciación y proliferación de células T proinflamatorias o antiinflamatorias; Reguladores génicos maestros: son proteínas que desempeñan un papel fundamental en la regulación de la expresión de genes.

Linfocito	Citocinas polarizantes	Reguladores génicos maestros	Citocinas efectoras	Funciones
Th1	IL-12, IFN-γ, IL-18	T-Bet	TNF, IFN-γ	Mejora la actividad APC. Mejora la actividad citotóxica. Protege contra patógenos intracelulares. Secretan citocinas proinflamatorias.
Th17	TGF-β, IL-6,	RORγt	IL-17A, IL-17F, IL-22	Contribuye a la inflamación, a la autoinmunidad. Protegen contra infecciones bacterianas y fúngicas.
Th2	IL-4	GATA-3	IL-4, IL-5, IL-13	Protege contra patógenos extracelulares. Involucrado en las alergias. Mejora la actividad citotóxica.
Treg	TGF-β, IL-2	FOXP3	IL-10, TGF-β	Regulación de las respuestas inflamatorias y los efectos de tolerancia.

(Royal Cosun, Roosendaal, Países Bajos), pectina de remolacha azucarera (Dupont, Wilmington, EE. UU.), arabinosilano de trigo,  $\beta$ -glucano de cebada (Megazyme, Wicklow, Irlanda) y High-maize 260 y Novelose 330 (Ingredion, Westchester, EE. UU.). Evaluando la secreción de citocinas proinflamatorias y maduración por parte de las células dendríticas humanas y células epiteliales intestinales (IEC por sus siglas en inglés), al exponerlas a bacilos gramnegativos no fermentadores como *Sphingomonas paucimobilis* (*S. paucimobilis*). Los resultados mostraron que la exposición de las células dendríticas y las IEC a los bacilos gramnegativos, causan un gran incremento en la secreción de citocinas proinflamatorias. Sin embargo, estos efectos fueron fuertemente atenuados principalmente por la inulina de achicoria, siguiendo la pectina de remolacha azucarera y ambos almidones (High-maize 260 y Novelose 330), al analizar los ensayos experimentales *in vitro*. Estos resultados demuestran que ciertas fibras dietéticas pueden usarse para controlar las respuestas inmunitarias contra patógenos a nivel intestinal.

El efecto inmunomodulador directo de los fructanos de la familia de *Agavaceae*, actualmente sigue una línea de investigación exhaustiva, por lo que sus mecanismos efectores en las células del sistema inmunitario intestinal siguen en estudio. Sin embargo, hay algunos estudios que indican que también los fructooligosacáridos de agave tienen efectos estimulantes inmunitarios directos. Por ejemplo, Moreno-Vilet *et al.*, 2014<sup>75</sup> estudiaron *in vitro* el papel de los fructanos de tipo inulina de raíz de achicoria (Beneo Orafit® LGI, Tienen, Bélgica), fructanos de tipo inulina de achicoria grado reactivo (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, EE. UU.) y los fructanos de *Agave salmiana* en la activación, proliferación y diferenciación de células T aisladas de células mononucleares de sangre periférica (PBMC por sus siglas en inglés). Para esto, se incubaron las células con fructanos de agave y achicoria solos o en combinación con cepas de probióticos. Se

midió la expresión de los reguladores génicos maestros T-bet y FOXP3 para la diferenciación y tipo de respuesta por los linfocitos. Los resultados mostraron que los fructanos de agave fueron el estimulador más fuerte de los factores de transcripción T-bet y FOXP3. Además, los fructanos de agave mostraron un efecto prebiótico comparable al de los fructanos tipo inulina, los cuales han sido ampliamente incorporados en los alimentos y están involucrados en la activación y diferenciación selectiva de células del sistema inmunitario a través de interacciones con probióticos. Los autores sugirieron que los fructanos podrían estimular las defensas del huésped mediadas por células T intestinales y prevenir la posible manifestación de una enfermedad clínica.

#### Las características particulares de cada fructano están vinculadas con sus efectos en las células del sistema inmunitario

El efecto directo que tienen los FOS sobre el sistema inmunitario a nivel intestinal es actualmente un tema de estudio con grandes perspectivas. Se sabe que el efecto inmunomodulador a nivel intestinal depende en gran medida de la composición química estructural de los fructanos, como su longitud y la estructura lineal o ramificada de la cadena de los fructooligosacáridos.<sup>71,76</sup>

La estructura de los fructanos puede variar dependiendo del tipo de microorganismos y plantas de las que provienen. Por ejemplo, *Bacillus subtilis* y *Lactobacillus* spp. contienen levanos  $\beta$  (2  $\rightarrow$  6, polifrutosa) y las plantas poseen inulina  $\beta$  (2  $\rightarrow$  1, polifrutosa), a excepción de algunas especies.<sup>77</sup> En general, podemos clasificar a los fructanos en 3 familias principales: inulina, levanos y graminanos.<sup>78</sup>

La familia de las inulinas son un tipo de fructanos compuestos por enlaces  $\beta$  (2  $\rightarrow$  1), lo que les confiere una estructura lineal. Las inulinas se aíslan ampliamente de las raíces de achicoria.<sup>77,79</sup>

Otra forma de fructanos son los levanos extraídos de algunas especies de bacterias y plantas, los cuales solo se componen de enlaces  $\beta$  (2 $\rightarrow$ 6), confiriendo a los levanos una estructura lineal. Al igual que la inulina, los levanos poseen neoserias que contienen una molécula central de sacarosa a la que están unidas cadenas de fructosa, pero mediante enlaces  $\beta$  (2 $\rightarrow$ 6).<sup>79, 80</sup> La tercera familia son los tipos graminano (GTF) aislados del *Agave tequilana*. Estos fructanos están compuestos por unidades de fructosilo  $\beta$  (2 $\rightarrow$ 1) y  $\beta$  (2 $\rightarrow$ 6), lo que resulta en una estructura compleja y ramificada. Estas unidades están alargadas en dos sitios de sacarosa: C1 de la molécula de fructosa y C6 del residuo de glucosa.<sup>80, 81</sup>

Algunos estudios indican que la longitud en la cadena de los fructanos puede influir en ciertas funciones inmunológicas. Ito *et al.* 2011<sup>82</sup> examinaron el rol del grado de polimerización de fructanos de tipo inulina extraídos de raíz de achicoria (Meiologno P, Tokyo, Japón) en la modulación del sistema inmunitario intestinal y la secreción de IgA. Mediante un estudio *in vivo* en ratas, se determinó que los fructanos con un menor DP mejoran la secreción cecal de IgA y aumentan las células plasmáticas, lo que conduce a un mayor número de bacterias de los géneros *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*.

En 2013, Vogt *et al.*<sup>71</sup> analizaron el efecto directo de diferentes longitudes de la cadena  $\beta$  (2 $\rightarrow$ 1) de fructanos extraídos de la raíz de achicoria (Sensus BV, Roosendaal, Países Bajos) en la respuesta inmunitaria a través de TLRs. Para ello, se usó una línea celular de riñón embrionario humano (HEK, por sus siglas en inglés) que expresaba TLR-2,3,4,5,7,8 y 9. Los resultados mostraron que en estas células la respuesta inmunitaria depende de la longitud de la cadena para activar la vía NF- $\kappa$ B/AP1. En células que expresaron TLR2, los fructanos de cadena larga indujeron una activación más fuerte. Así mismo, aquellas células que portaron TLR-4,5 7 y 8 se activaron al estimularlas con el fructano, no obstante, la

respuesta fue menor en comparación al TLR2. En cuanto a las células con TLR-3 y 9, no se observó una activación significativa al estimular las células con el fructano.

Un año después, el mismo grupo realizó una investigación usando células de carcinoma de colon humano que expresaban TLR2. Para ello se emplearon fibras dietéticas con enlaces  $\beta$  (2 $\rightarrow$ 1) extraídas de raíz de achicoria, con el objetivo de examinar su efecto protector en la función de células epiteliales intestinales y determinar si existían diferencias debido a la longitud de sus cadenas. Los resultados señalaron que el efecto protector de fructanos  $\beta$  (2 $\rightarrow$ 1) es un fenómeno dependiente de la longitud de cadena, el cual se observó principalmente en formulaciones de cadena corta, las cuales indujeron un patrón de citocinas antiinflamatorio en comparación a formulaciones de cadena larga.<sup>71</sup>

Fernández-Lainez *et al.*, 2022,<sup>76</sup> compararon la estructura química y la longitud de la cadena de los fructanos ramificados con enlaces  $\beta$  (2 $\rightarrow$ 1) /  $\beta$  (2 $\rightarrow$ 6) de *Agave tequilana* (Nekutli, S.A. de C.V.) y los fructanos lineales con enlaces  $\beta$  (2 $\rightarrow$ 1) de *Cichorium intybus* (Sigma) para comparar y determinar los efectos inmunomoduladores a través de TLRs. Se demostró que los fructanos ramificados con enlaces  $\beta$  (2 $\rightarrow$ 1) /  $\beta$  (2 $\rightarrow$ 6) activan a través de los TLR-3, 7 y 9 e inhibieron fuertemente la activación de TLR2 y TLR4. Además, mediante estudios de acoplamiento *in silico* (*molecular docking*), se identificaron los sitios de unión de estos GTFs en TLRs. Hasta donde sabemos, este es el primer estudio que demuestra el efecto directo de los GTF en la señalización de TLRs humanos, sus modos de interacción, así como su influencia en la producción de citocinas en células dendríticas estimuladas a través de TLR2 y TLR4.

## CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS

El estudio de las propiedades de los fructanos ha adquirido gran notoriedad y cada vez es más

prometedor en el ámbito de la salud, dado que sus efectos benéficos están ampliamente respaldados por la investigación. Estas características han llevado a que los fructanos adquieran una relevancia significativa en las industrias alimentaria y farmacéutica, así como en la fabricación de una gran variedad de productos, como jarabes, sustitutos de edulcorantes glicémicos y suplementos.

Durante los últimos años se han realizado diversos estudios de manera exhaustiva en modelos *in vitro*, *in vivo* y con ensayos clínicos, para determinar y comprender los mecanismos directos e indirectos que poseen los fructanos de achicoria y agave principalmente, sobre la salud intestinal y sistémica en los pacientes. Por ejemplo, actualmente hay 323 ensayos clínicos controlados registrados en el sitio de *clinical trials* de USA (ClinicalTrials.gov) al respecto del estudio de este tipo de carbohidratos.

El conocimiento generado sobre la achicoria y los fructanos de agave contribuye al diseño de opciones terapéuticas y suplementos alimenticios dirigidos hacia la atención de condiciones patológicas específicas. Lo anterior, origina mayores campos de aplicación para los fructanos en el área de la salud, como prevenir enfermedades gastrointestinales en la población infantil, optimización de vacunas, prevención y tratamiento de trastornos inflamatorios intestinales, obesidad, diabetes y cáncer. Sin embargo, al mismo tiempo se ha manifestado que no todos los fructanos tienen la misma eficacia. Los efectos en cada sistema son dependientes de la estructura, el tipo y la longitud de la cadena de los fructanos, así como de la dosis y forma de administración, e incluso de la edad, el estado de salud y probablemente del género del consumidor.

Como vimos en la presente revisión, los fructanos han sido objeto de estudio en las últimas décadas debido a sus potenciales beneficios para

la salud. Pasan al estómago sin una hidrólisis mayor a fructosa y son resistentes a las enzimas digestivas humanas. Llegan al colon donde la microbiota intestinal con enzimas microbianas los fermenta, lo que conduce a la producción de productos metabólicos microbianos como los ácidos grasos de cadena corta (AGCC), que pueden influir de manera benéfica en la salud a varios niveles. Los efectos dependientes del efecto de los fructanos en la microbiota intestinal son considerados como "efectos indirectos" para la salud e incluyen la reducción del riesgo de desarrollar algunos tipos de cáncer, una mejora de la absorción de calcio y evitar la adhesión de patógenos al epitelio intestinal. Uno de los efectos indirectos más importantes de los fructanos es su propiedad de estimular selectivamente las bacterias intestinales benéficas, el llamado efecto prebiótico, contribuyendo al envejecimiento saludable y la prevención del desarrollo de enfermedades crónicas. Otros beneficios de los fructanos para la salud se descubrieron recientemente e incluyen su unión directa a los receptores inmunitarios en las células de la barrera inmunitaria intestinal del intestino delgado, lo que influye de manera benéfica en el desarrollo inmunológico y la función de la barrera intestinal.

Poco a poco, al igual que como ha venido sucediendo con el uso de probióticos y postbióticos, vamos aprendiendo que las características estructurales y fisicoquímicas de los fructanos están siendo sumamente importantes para elegirlos de manera eficiente para la prevención y tratamiento de enfermedades de niños y adultos. Nuestra expectativa es que en los próximos años aprendamos más sobre las necesidades específicas de los grupos objetivo y que se llegue a conclusiones basadas en investigaciones de alto rigor científico sobre qué fructanos se deben administrar a individuos específicos para maximizar el impacto en la salud y la prevención de enfermedades.



## REFERENCIAS

1. Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME). (2019). Estadísticas de defunciones registradas en México para ambos sexos. Available from: <https://vizhub.healthdata.org/gbd-compare/#>
2. Hernández, C. C., Aguilera A. M. G., & Castro E. G. Gastrointestinal diseases, situation in Mexico. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología*.2011; 31(4), 137-151.
3. Cani, P. D., Knauf, C., Iglesias, M. A., Drucker, D. J., Delzenne, N. M., & Burcelin, R. Improvement of glucose tolerance and hepatic insulin sensitivity by oligofructose requires a functional glucagon-like peptide 1 receptor. *Diabetes*, 2006;55(5), 1484-1490.
4. Włodarczyk M, Katarzyna Ś. Obesity as the 21st Century's major disease: The role of probiotics and prebiotics in prevention and treatment. *Food Bioscience*, 2021;42: 101115.
5. y Abreu A A, Milke-García M P, Argüello-Arévalo G A, Calderón-de la Barca AM, Carmona-Sánchez RI, Consuelo-Sánchez A, et al. Dietary fiber and the microbiota: A narrative review by a group of experts from the Asociación Mexicana de Gastroenterología. *Revista de Gastroenterología de México (English Edition)*, 2021;86(3):287-304.
6. Gill SK, Rossi M, Bajka B, Whelan K. Dietary fibre in gastrointestinal health and disease. *Nature reviews. Gastroenterology & hepatology*, 2021;18(2):101-116.
7. Roberfroid M, Gibson GR, Hoyles L, McCartney AL, Rastall R, Rowland I, Meheust A. Prebiotic effects: metabolic and health benefits. *The British journal of nutrition*, 2010;104(2):1-63.
8. Weiss GA, Hennot T. Mechanisms and consequences of intestinal dysbiosis. *Cellular and molecular life sciences: CMLS*, 2017;74(16):2959-2977.
9. Álvarez-Hernández JC, Fernández-Real JM, Guarner F, Gueimondé M, Rodríguez JM, Saenz de Pipaon M, Sanz Y. Gut microbes and health. *Gastroenterología y Hepatología*, 2021;44(7):519-535.
10. Bevilacqua A, Campaniello D, Speranza B, Racioppo A, Sinigaglia M, Corbo M R. (2024). An Update on Prebiotics and on Their Health Effects. *Foods*, 2024;13(3): 446.
11. Tsai YL, Lin TL, Chang CJ, Wu TR, Lai WF, Lu CC, Lai HC. Probiotics, prebiotics and amelioration of diseases. *Journal of biomedical science*, 2019;26(1):3.
12. Lambert J, Weiskirchen S, Landert S, Weiskirchen R. Fructose: A Dietary Sugar in Crosstalk with Microbiota Contributing to the Development and Progression of Non-Alcoholic Liver Disease. *Frontiers in immunology*, 2017;8:1159.
13. He J, Zhang P, Shen L, Niu L, Tan Y, Chen L, et al. Short-Chain Fatty Acids and Their Association with Signalling Pathways in Inflammation, Glucose and Lipid Metabolism. *International journal of molecular sciences*, 2020;21(7):6356.
14. Nogal A, Valdés AM, Menni C. The role of short-chain fatty acids in the interplay between gut microbiota and diet in cardio-metabolic health. *Gut Microbes*, 2021;13(1):1-24.
15. Pérez-López AV, Simpson J. The Sweet Taste of Adapting to the Desert: Fructan Metabolism in Agave Species. *Frontiers in plant science*, 2020;11:324.
16. Márquez Guzmán J, Collazo Ortega M, Martínez Gordillo M, Orozco Segovia A, Vázquez Santana S. Biología de Angiospermas. *Las prensas de Ciencias Editores, México DF, México*, 2016:490-502
17. Montañez-Soto J, Venegas-González J, Vivar-Vera M, Ramos-Ramírez E. Extracción, caracterización y cuantificación de los fructanos contenidos en la cabeza y en las hojas del Agave tequilana Weber azul. *Bioagro*, 2011;23(3): 199-206.
18. Ulloa AJ, Andrews EH, Cruz RK, Ulloa RP, Rangel UE, Ramírez RC. Los fructanos y su papel en la promoción de la salud. *Revista Fuente*, 2010;2(5): 57-62.
19. Armas Ramos RA, Martínez García D, Pérez Cruz ER. Fructanos tipo inulina: efecto en la microbiota intestinal, la obesidad y la saciedad. *Gaceta Médica Espirituana*, 2019;21(2): 134-145.
20. Chen G, Li C, Chen K. Chapter 6 - Fructooligosaccharides: A Review on Their Mechanisms of Action and Effects. *Studies in Natural Products Chemistry (Elsevier)*, 2016;48: 209-229.
21. Costa GT, Vasconcelos JS, Aragão GF. Fructooligosaccharides on inflammation, immunomodulation, oxidative stress, and gut immune response: a systematic review. *Nutrition Reviews*, 2022;80(4): 709-722.
22. Femitha P, Ghazi SA, Nayankumar RK, Ravishankar K, Samik H, Satyen KH, et al. Clinical Uses of Fructooligosaccharides for Gastrointestinal health in the Pediatric Population. *Indian Journal of Child Health*, 2022;9(12): 214-220.
23. Wegh AM, Schoterman HC, Vaughan EE, Belzer C, Benninga MA. The effect of fiber and prebiotics on children's gastrointestinal disorders and microbiome. *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology*, 2017;11(11): 1031-1045.
24. De la Torre Mondragón L, Hernández VG. Constipación intestinal funcional en pediatría. *Acta pediátrica de México*, 2014;35(5): 411-422.
25. Toporovski MS, de Moraes MB, Abuhab A, Crippa Júnior MA. Effect of Polydextrose/Fructooligosaccharide Mixture on Constipation Symptoms in Children Aged 4 to 8 Years. *Nutrientes*, 2021;13(5):1634.
26. Souza DDS, Tahan S, Weber TK, Araujo-Filho HB, de Moraes MB. Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Parallel Clinical Trial Assessing the Effect of Fructooligosaccharides in Infants with Constipation. *Nutrients*, 2018;10(11): 1602.
27. Moore N, Chao C, Yang LP, Storm H, Oliva-Hemker M, Saavedra JM. Effects of fructo-oligosaccharide-supplemented infant cereal: a double-blind, randomized trial. *The British journal of nutrition*, 2003;90(3): 581-587.
28. López-Velázquez G, Díaz-García L, Anzo A, Parra-Ortiz M, Llamas-Gallardo B, Ortiz-Hernández AA, Mancilla-Ramírez J, Cruz-Rubio JM, Gutiérrez-Castrellón P. Safety of a dual potential prebiotic system from Mexican agave "Metlin® and Metlos®", incorporated to an infant formula



- for term newborn babies: a randomized controlled trial. *Rev Invest Clin*. 2013;65(6):483-90.
29. Weber TK, Toporovski MS, Tahan S, Neufeld CB, de Moraes MB. Dietary fiber mixture in pediatric patients with controlled chronic constipation. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2014;58(3): 297–302.
  30. Kumar S, Kelly AS. Review of Childhood Obesity: From Epidemiology, Etiology, and Comorbidities to Clinical Assessment and Treatment. *Mayo Clinic proceedings*. 2017;92(2): 251–265.
  31. Murata C, Gutiérrez-Castrellón P, Pérez-Villatoro F, García-Torres I, Enríquez-Flores S, de la Mora-de la Mora I, et al. Delivery mode-associated gut microbiota in the first 3 months of life in a country with high obesity rates: A descriptive study. *Medicine*. 2020;99:40.
  32. Rizzatti G, Lopetuso LR, Gibiino G, Binda C, Gasbarrini A. Proteobacteria: A common factor in human diseases. *BioMed Res Int*. 2017; 2017:9351507.
  33. Fei N, Zhao L. An opportunistic pathogen isolated from the gut of an obese human causes obesity in germfree mice. *ISME J*. 2013;7(4):880–884.
  34. Borka Balas R, Meliț LE, Lupu A, Lupu VV, Mărginean CO. Prebiotics, probiotics, and synbiotics-A research hotspot for pediatric obesity. *Microorganisms*. 2023;11(11):2651.
  35. Padilla-Camberos E, Barragán-Álvarez CP, Díaz-Martínez NE, Rathod V, Flores-Fernández JM. Effects of agave fructans (*Agave tequilana* Weber var. azul) on body fat and serum lipids in obesity. *Plant Foods Hum Nutr*. 2018;73(1):34-39.
  36. Barbero-Becerra V, Juárez-Hernández E, Chávez-Tapia NC, Uribe M. Inulin as a clinical therapeutic intervention in metabolic associated fatty liver disease. *Food Rev Int*. 2022;38(1):336–348.
  37. Nicolucci AC, Hume MP, Martinez I, Mayengbam S, Walter J, Reimer RA. Prebiotics reduce body fat and alter intestinal microbiota in children who Are overweight or with obesity. *Gastroenterology*. 2017;153(3):711–722.
  38. Vega-Cárdenas M, Martínez-Gutiérrez F, Lara-Ramírez EE, et al. Agave fructans enhance the effects of fermented milk products on obesity biomarkers: a randomised trial. *Benef Microbes*. 2023;14(2):153–164.
  39. López-Velázquez G, Parra-Ortiz M, Mora I de L, et al. Effects of fructans from Mexican agave in newborns fed with infant formula: a randomized controlled trial. *nutrients*. 2015;7(11):8939-51.
  40. Hyams JS, Di Lorenzo C, Saps M, et al. Childhood functional gastrointestinal disorders: Child/adolescent. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1456-1468.
  41. Canavan C, West J, Card T. The epidemiology of irritable bowel syndrome. *Clin Epidemiol*. 2014; 6:71-80.
  42. Shulman RJ, Hollister EB, Cain K, et al. Psyllium fiber reduces abdominal pain in children with irritable bowel syndrome in a randomized, double-blind trial. *clin gastroenterol hepatol*. 2017;15(5):712–719.
  43. Sperber AD, Bangdiwala SI, Drossman DA, Ghoshal UC, Simren M, Tack J, et al. Worldwide prevalence and burden of functional gastrointestinal disorders, results of Rome Foundation Global Study. *Gastroenterology*. 2021;160(1):99-114.
  44. Romano C, Comito D, Famiani A, Calamarà S, Loddo I. Partially hydrolyzed guar gum in pediatric functional abdominal pain. *World J Gastroenterol*. 2013;19(2):235–240
  45. Chumpitazi BP, McMeans AR, Vaughan A, et al. Fructans exacerbate symptoms in a subset of children with irritable bowel syndrome. *clin gastroenterol hepatol*. 2018;16(2):219-225.e1.
  46. Isakov V, Pilipenko V, Shakhovskaya A, Tutelyan V. Efficacy of inulin enriched yogurt on bowel habits in patients with irritable bowel syndrome with constipation: a pilot study. *FASEB J*. 2013; 27:2013 Issue 10.
  47. Welters CF, Heineman E, Thunnissen FB, van den Bogaard AE, Soeters PB, Baeten CG. Effect of dietary inulin supplementation on inflammation of pouch mucosa in patients with an ileal pouch-anal anastomosis. *Dis Colon Rectum*. 2002;45(5):621-7.
  48. Casellas F, Borruel N, Torrejón A, Varela E, Antolín M, Guarner F, Malagelada JR. Oral oligofructose-enriched inulin supplementation in acute ulcerative colitis is well tolerated and associated with lowered faecal calprotectin. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;25(9):1061-7.
  49. De Preter V, Joossens M, Ballet V, Shkedy Z, Rutgeerts P, Vermeire S, Verbeke K. Metabolic profiling of the impact of oligofructose-enriched inulin in Crohn's disease patients: A double-blinded randomized controlled trial. *Clin Transl Gastroenterol*. 2013;4(1): e32.
  50. Lindsay JO, Whelan K, Stagg AJ, Gobin P, Al-Hassi HO, Raymond N, et al. Clinical, microbiological, and immunological effects of fructo-oligosaccharide in patients with Crohn's disease. *Gut*. 2006;55(3):348-55.
  51. Benjamin JL, Hedin CR, Koutsoumpas A, Ng SC, McCarthy NE, Hart AL, et al. Randomised, double-blind, placebo-controlled trial of fructo-oligosaccharides in active Crohn's disease. *Gut*. 2011;60(7):923-9.
  52. Halmos EP, Power VA, Shepherd SJ, Gibson PR, Muir JG. A diet low in FODMAPs reduces symptoms of irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 2014;146(1):67-75. e5.
  53. Pérez N, Torres-López E, Zamarripa-Dorsey F. Respuesta clínica en pacientes mexicanos con síndrome de intestino irritable tratados con dieta baja en carbohidratos fermentables (FODMAP). *Rev Gastroenterol Mex*. 2015;80(3):180-5.
  54. Bennet SMP, Böhn L, Störsrud S, Liljebo T, Collin L, Lindfors P, et al. Multivariate modelling of faecal bacterial profiles of patients with IBS predicts responsiveness to a diet low in FODMAPs. *Gut*. 2018;67(5):872-81.
  55. Moncada E, Bulut N, Li S, Johnson T, Hamaker B, Reddivari L. Dietary fiber's physicochemical properties and gut bacterial dysbiosis determine fiber metabolism in the gut. *Nutrients*. 2024;16(15):2446.

56. Alam MT, Amos GCA, Murphy ARJ, Murch S, Wellington EMH, Arasaradnam RP. Microbial imbalance in inflammatory bowel disease patients at different taxonomic levels. *Gut Pathog.* 2020; 12:1.
57. Ghoshal UC, Shukla R, Ghoshal U. Small intestinal bacterial overgrowth and irritable bowel syndrome: a bridge between functional organic dichotomy. *Gut Liver.* 2017;11(2):196-208.
58. Alcedo J, Estremera-Arévalo F, Cobián J, Santos J, Alcalá LG, Naves J, et al. Preguntas comunes y respuestas razonadas sobre el síndrome del sobrecrecimiento bacteriano intestinal (SIBO). *Gastroenterol Hepatol.* 2024;502216.
59. Saffouri GB, Shields-Cutler RR, Chen J, Yang Y, Lekatz HR, Hale VL, et al. Small intestinal microbial dysbiosis underlies symptoms associated with functional gastrointestinal disorders. *Nat Commun.* 2019;10(1):2012.
60. Abreu AT, Milke-García MP, Argüello-Arévalo GA, Calderón-de la Barca AM, Carmona-Sánchez RI, Consuelo-Sánchez A, et al. Fibra dietaria y microbiota, revisión narrativa de un grupo de expertos de la Asociación Mexicana de Gastroenterología. *Rev Gastroenterol Mex.* 2021;86(3):287-304.
61. Healey GR, Celiberto LS, Lee SM, Jacobson K. Fiber and prebiotic interventions in pediatric inflammatory bowel disease: what role does the gut microbiome play? *Nutrients.* 2020;12(10):3204.
62. Olesen M, Gudmand-Hoyer E. Efficacy, safety, and tolerability of fructooligosaccharides in the treatment of irritable bowel syndrome. *Am J Clin Nutr.* 2000;72(6):1570-5.
63. Fernández-Lainez C, López-Velázquez G, De Vos P. Health benefits of inulin and agavin-type fructans in food: Impact on microbiota, immune and gut barrier function. In: *The book of fructans.* Academic Press; 2023. p. 211-34.
64. Kanneganti TD. Intracellular innate immune receptors: Life inside the cell. *Immunol Rev.* 2020;297(1):5-12.
65. Lebeer S, Vanderleyden J, De Keersmaecker SC. Host interactions of probiotic bacterial surface molecules: comparison with commensals and pathogens. *Nat Rev Microbiol.* 2010;8(3):171-184.
66. Punt J, Stranford SA, Jones PP, Rivera Muñoz B, Owen JA. Kuby inmunología. 8th ed. McGraw-Hill Interamericana; 2020.
67. Abreu MT. Toll-like receptor signalling in the intestinal epithelium: how bacterial recognition shapes intestinal function. *Nat Rev Immunol.* 2010;10(2):131-144.
68. Bernardo D. Human intestinal dendritic cells as controllers of mucosal immunity. *Rev Esp Enferm Dig.* 2013;105(5):279-290.
69. Vázquez Cachay M, Vega Acosta H. Development of the epithelium of the intestinal tract and its participation in the defense of the organism in mammals. *Rev Electron Vet.* 2012;13(7):1-40.
70. Vinderola G, Matar C, Perdigon G. Role of intestinal epithelial cells in immune effects mediated by gram-positive probiotic bacteria: Involvement of toll-like receptors. *Clin Diagn Lab Immunol.* 2005;12(9):1075-1084.
71. Vogt L, Ramasamy U, Meyer D, et al. Immune modulation by different types of  $\beta$ 2 $\rightarrow$ 1-fructans is toll-like receptor dependent. *PLoS One.* 2013;8(7)
72. Peshev D, Van den Ende W. Fructans: Prebiotics and immunomodulators. *J Funct Foods.* 2015; 8:1-42.
73. Pujari R, Banerjee G. Impact of prebiotics on immune response: from the bench to the clinic. *Immunol Cell Biol.* 2021;99(3):255-273.
74. Bermudez-Brito M, Faas MM, de Vos P. Modulation of dendritic-epithelial cell responses against *Sphingomonas paucimobilis* by dietary fibers. *sci rep.* 2016; 6:30277
75. Moreno-Vilet L, García-Hernández MH, Delgado-Portales RE, et al. *In vitro* assessment of agave fructans (Agave salmiana) as prebiotics and immune system activators. *Int J Biol Macromol.* 2014; 63: 181-187.
76. Fernández-Lainez C, Akkerman R, Oerlemans MMP, et al.  $\beta$  (2 $\rightarrow$ 6)-Type fructans attenuate proinflammatory responses in a structure dependent fashion via Toll-like receptors. *Carbohydr Polym.* 2022; 277:118893.
77. Verma DK, Patel AR, Thakur M, et al. A review of the composition and toxicology of fructans, and their applications in foods and health. *J Food Compos Anal.* 2021; 99:103884.
78. Roberfroid MB. Inulin-type fructans: functional food ingredients. *J Nutr.* 2007;137(11):2493S-2502S.
79. Vijn I, Smeekens S. Fructan: More Than a Reserve Carbohydrate? *Plant Physiol.* 1999;120(2):351-360.
80. López MG, Mancilla-Margalli NA, Mendoza-Díaz G. Molecular structures of fructans from *Agave tequilana* Weber var. azul. *J Agric Food Chem.* 2003;51(27):7835-7840.
81. Praznik W, Löppert R, Cruz Rubio JM, Zangger K, Huber A. Structure of fructo-oligosaccharides from leaves and stem of *Agave tequilana* Weber, var. azul. *Carbohydr Res.* 2013; 381:64-73.
82. Ito H, Takemura N, Sonoyama K, et al. Degree of polymerization of inulin-type fructans differentially affects number of lactic acid bacteria, intestinal immune functions, and immunoglobulin A secretion in the rat cecum. *J Agric Food Chem.* 2011;59(10):5771-5778.