



# INMUNONUTRICIÓN

## PROBIÓTICOS, PREBIÓTICOS Y SIMBIÓTICOS

*Las enfermedades crónicas asociadas con hábitos de vida modernos están, en general, relacionadas con un mal funcionamiento del sistema inmunológico. Es necesario un soporte nutricional adecuado para obtener una respuesta inmunológica correcta. En este sentido, en los últimos años, ha cobrado fuerza el concepto de alimentos funcionales, cuya característica principal es la de aportar un efecto beneficioso para la salud, además de su valor nutricional clásico. Los probióticos, prebióticos y simbióticos forman parte de esta categoría de alimentos.*

**MARIA RAFAELA ROSAS**

Licenciada en Farmacia y Ciencia y Tecnología de los Alimentos.

## INMUNONUTRICIÓN

El estudio de la relación entre el estado nutricional y el sistema inmunitario es un tema complejo. Se puede considerar el déficit nutricional como una causa primaria del déficit inmunitario, ya que éste se ve alterado en todas sus facetas. Por una parte, en el caso de pacientes desnutridos, la primera línea defensiva frente a la invasión de agentes externos –la integridad de la barrera cutaneomucosa y la secreción de la inmunoglobulina A– pueden estar alteradas. La inmunidad celular, otra línea defensiva, se ve disminuida en tamaño y peso del timo, número de linfocitos totales en sangre periférica, alteración del cociente CD4/CD8 y capacidad linfoproliferativa en respuesta a mitógenos y, en conjunto, con la modificación de la respuesta a las pruebas cutáneas de hipersensibilidad retardada.

La inmunidad no específica también se ve afectada en la desnutrición ya que se produce un descenso de la capacidad bactericida y fungicida de los polimorfonucleares, así como de su capacidad presentadora del antígeno por parte del macrófago y de la síntesis de linfocinas. El sistema del complemento se ve afectado también por la falta de nutrición con disminución importante de la fracción C3 y la capacidad hemolítica total.

En relación con la inmunidad humoral, ésta parece ser la menos afectada por la desnutrición. Actualmente se postula

que las alteraciones en la producción de anticuerpos del paciente desnutrido dependen fundamentalmente de la afectación de las células T cooperadoras.

Una visión global del problema se resumen en las máximas de un clásico como Chandra (Chandra RK. Nutrition and immunity: lessons from the past and new insights into the future. Am J Clin Nutr. 1991;53:1087-101) sobre los micronutrientes y la inmunidad: las alteraciones de la respuesta inmunitaria se dan precozmente ante una reducción de la ingesta de micronutrientes, el grado de inmunocompetencia está relacionado con el tipo de nutriente implicado, sus interacciones con otros nutrientes esenciales, la gravedad del déficit; la presencia de enfermedades concomitantes y la edad del sujeto; las anomalías inmunitarias son predictivas de la evolución

## EL CONCEPTO CLÁSICO DE NUTRICIÓN, ENTENDIDO COMO LA ADMINISTRACIÓN DE CALORÍAS, PROTEÍNAS Y OLIGOELEMENTOS PARA MANTENER LA FUNCIÓN DEL ORGANISMO, HA PASADO A LA HISTORIA

y en especial de la morbimortalidad; el aporte excesivo de algunos micronutrientes se asocia con pruebas inmunológicas alteradas; las pruebas de inmunocompetencia son útiles para valorar tanto las necesidades fisiológicas como los valores de seguridad de los aportes en micronutrientes.

El concepto clásico de nutrición, entendido como la administración de calorías, proteínas y oligoelementos para mantener la función del organismo, ha pasado a la historia. Los alimentos se componen de nutrientes que no sólo se entienden como aquellas sustancias asimilables que permiten al organismo obtener energía, construir y reparar tejidos y regular los procesos metabólicos, sino que son sustancias, además, capaces de incidir en las funciones fisiológicas del individuo como el sistema inmunitario y desempeñan un papel fundamental en el campo de la prevención de enfermedades.

### ALIMENTOS FUNCIONALES

Como consecuencia del avance de la ciencia y con el desarrollo de la bioquímica se han descubierto que en los alimentos existen otros muchos ingredientes que se relacionan con «otras funciones» muy importantes para el buen funcionamiento del organismo. La investigación y el descubrimiento de los diferentes constituyentes de los alimentos y de su función específica ha abierto la posibilidad de un nuevo concepto de alimentación.

Los alimentos funcionales se definen como aquellos que poseen la característica particular de que alguno de sus componentes, sea o no nutriente, afecta a funciones diana del organismo, de manera específica y positiva y promueve un efecto fisiológico o psicológico más allá de su valor nutritivo

**TABLA 1.** PRINCIPALES CARACTERÍSTICAS DE LOS ALIMENTOS FUNCIONALES

<ul style="list-style-type: none"><li>• Se elaboran para conseguir algún beneficio extra, por eliminación, reducción, incremento o adición de algún componente.</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Una vez ingeridos, deben ejercer en el organismo una función específica, que permita la regulación de algún proceso corporal concreto:<ul style="list-style-type: none"><li>- Reforzar los mecanismos biológicos de defensa.</li><li>- Prevenir alguna enfermedad específica.</li><li>- Controlar las condiciones físicas y mentales.</li><li>- Retrasar los procesos de envejecimiento.</li><li>- Facilitar la recuperación desde alguna enfermedad concreta.</li></ul></li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Son básicamente alimentos clásicos, que llevan incorporados, sustituidos o modificados determinados componentes o ingredientes, siempre con un claro efecto beneficioso para la salud o bienestar.</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Deben consumirse en las cantidades normales que cabría esperar en la dieta, con el fin de complementar la función nutritiva de ésta.</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Su presentación es siempre la de un alimento sin modificar sus características esenciales.</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Se destinan a la población general que desea favorecer y mantener la salud.</li></ul>

tradicional. El efecto positivo de un alimento funcional puede ser tanto su contribución al mantenimiento del estado de la salud y bienestar como a la reducción del riesgo de padecer una determinada enfermedad.

La tabla 1 recoge las características principales de los alimentos funcionales.

Un alimento funcional puede ser un alimento natural o modificado o una combinación de estas posibilidades.

Teniendo en cuenta que el objetivo tradicional del procesamiento de los alimentos ha sido elaborar productos alimenticios sanos, nutritivos, seguros y con unas propiedades fisicoquímicas que prolonguen su vida media y que mantengan o mejoren sus características organolépticas hasta el momento de su consumo, en el caso de los alimentos funcionales se necesita, además, la presencia de al menos un ingrediente funcional, que debe ser optimizado, añadido o eliminado del alimento. Un producto tradicional se puede convertir en un alimento funcional mediante cinco estrategias básicas (tabla 2).

### ÁREAS DIANA DE LOS ALIMENTOS FUNCIONALES EN EL ÁMBITO DE LA SALUD

El mercado actual de los alimentos funcionales se centra en las siguientes áreas en el ámbito de la salud:

- **Crecimiento, desarrollo y diferenciación.** Una nutrición adecuada durante el desarrollo permitirá reducir el riesgo de padecimiento de enfermedades, mejorará el crecimiento y el estado general de salud.
- **Metabolismo intermediario.** Concretamente, el metabolismo de los hidratos de carbono, aminoácidos, ácidos grasos y sus factores de regulación.
- **Sistema cardiovascular.** Por una parte, los efectos de los antioxidantes y el metabolismo intermediario y por otra, los relacionados con su integridad estructural, la trombogénesis y el metabolismo lipoproteico.
- **Metabolismo de los xenobióticos.** Controlar y/o contrarrestar la toxicidad y carcinogenicidad causada por contaminantes químicos presentes en los alimentos y en el medio ambiente.

**TABLA 2.** PRINCIPALES ESTRATEGIAS PARA CONSEGUIR LA FUNCIONALIDAD DE LOS ALIMENTOS TRADICIONALES

ESTRATEGIA	EJEMPLO
Eliminar un componente	Proteína del gluten de trigo
Incrementar la concentración	Calcio de la leche
Adicionar un componente	Vitaminas y minerales en cereales
Sustituir un componente	Fibra en yogur
Modificar la biodisponibilidad	Grasas por carbohidratos no solubles Aumento: transferrina en leche (hierro) Disminución: fitoesteroles (colesterol)

• **Sistema gastrointestinal.** Control del equilibrio de la microflora colónica, estudio de la actividad endocrina, control de las funciones dependientes de la actividad inmunitaria del sistema gastrointestinal, control del tránsito y la motilidad intestinal, estudio de los moduladores de la proliferación celular del epitelio intestinal.

• **Función cognitiva.** Comienza a haber evidencias del efecto protector sobre su deterioro que tiene una nutrición adecuada que incluya ácidos grasos poliinsaturados, antioxidantes y vitaminas del grupo B.

### PRINCIPALES INGREDIENTES FUNCIONALES

En la tabla 3 se establece el elenco de los principales ingredientes funcionales usados hoy día en el mercado de estos nuevos productos.

### BACTERIAS ACIDOLÁCTICAS O PROBIÓTICOS

Los probióticos se definen como microorganismos vivos que, al ser ingeridos, en la cantidad adecuada, producen un efecto beneficioso al contribuir al equilibrio de la flora intestinal y potenciar el sistema inmunológico. Los microorganismos probióticos facilitan la digestión al acidificar el tubo digestivo, en particular mediante la producción de ácido láctico. Por otro lado, frenan la producción de otras bacterias de la flora intestinal que producen toxinas, o que intervienen en el proceso de putrefacción (descomposición de las proteínas en ausencia de oxígeno).

Los microorganismos considerados como probióticos son: *Lactobacillus bulgaricus* y *Streptococcus thermophilus* (utilizados en la fermentación del yogur), *Bifidobacterium bifidum* o *Lactobacillus bifidum*; *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus reuteri*, etc.

Englobados en el concepto de alimentos probióticos se encuentran productos como el yogur y los lácteos fermentados con diferentes microorganismos que, además, permanecen vivos en el organismo humano. También se

**TABLA 3.** PRINCIPALES INGREDIENTES FUNCIONALES UTILIZADOS ACTUALMENTE

Ácido fítico
Ácidos grasos poliinsaturados
Azúcares-alcohol (sorbitol, lactitol, maltitol)
Bacterias acidolácticas o probióticos
Carotenoides
Colina
Fibra dietética
Fitoestrógenos
Glucosinatos
Lecitinas
Minerales
Oligosacáridos (fructooligosacáridos y otros)
Péptidos
Polifenoles
Prebióticos
Proteínas
Vitaminas

pueden encontrar alimentos infantiles. En el futuro, es previsible que su consumo se amplíe a los vegetales y carnes fermentadas.

La acción beneficiosa de las bifidobacterias y los lactobacilos se ejerce a través de diversos mecanismos. En primer lugar, estos probióticos producen sustancias que actúan de manera directa contra las demás bacterias perniciosas, disputándoles la conquista de las paredes intestinales para implantarse allí y multiplicarse. Los microorganismos que no logran fijarse son arrastrados por los movimientos peristálticos que evacúan los residuos de la digestión. Las propiedades que deben cumplir las bacterias probióticas se describen en la tabla 4.

### Efectos beneficiosos

Los efectos beneficiosos para la salud comprobados de los probióticos son múltiples:

- Protección frente a bacterias patógenas por la producción de bacteriocinas que actúan como antibióticos, así como la diarrea inducida por *Rotavirus*.
- Regulación de la función digestiva aumentando la digestibilidad de la leche y la tolerancia a la lactosa y proteínas (en el colon, las bifidobacterias viven en un medio sin oxígeno, alimentándose en particular de lactosa, que descomponen y fermentan facilitando así la digestión de la leche).
- Actividad inmunitaria moduladora y de prevención de la alergia a macromoléculas.
- Actividad antitumoral. Los probióticos disminuyen ciertas enzimas microbianas en la masa fecal, tales como beta-glucuronidasa, betaglucosidasa, nitrorreductasa y ureasa, que se relacionan con la activación metabólica de mutágenos y carcinógenos, con lo cual desciende la capacidad

**TABLA 4.** CONDICIONES QUE DEBE CUMPLIR UNA ESPECIE BACTERIANA CON ACCIÓN PROBIÓTICA

- Origen humano.
- Resistencia a un pH bajo (estabilidad en medio ácido y biliar).
- Capacidad para adherirse al epitelio intestinal (prevención de la adhesión de patógenos e inmunomodulación).
- Capacidad para sobrevivir y multiplicarse en el intestino (colonización en el tracto intestinal humano).
- Seguridad a nivel clínico y en el uso alimentario (no patógenas ni tóxicas).
- Capacidad de producción de sustancias antimicrobianas (inactivación de patógenos en el intestino, normalización de la flora intestinal).
- Acción antagonista frente a bacterias patógenas (exclusión competitiva de patógenos).
- Validación clínica de sus efectos beneficiosos para la salud.
- Capacidad de permanecer viables durante el tiempo de envasado hasta su consumo, conservando todas sus propiedades beneficiosas.
- Buenas propiedades organolépticas.

mutagénica en los individuos alimentados con estos complementos.

- En el caso de la tercera edad, los probióticos o prebióticos mejoran la actividad lactásica y favorecen una composición equilibrada de la flora intestinal.

### FIBRA PREBIÓTICA O PREBIÓTICOS

Se conoce como prebiótico un tipo especial de fibra dietética capaz de actuar como sustrato trófico específico de los probióticos. Se trata de sustancias hidrocarbonadas no digeribles que estimulan el crecimiento y la actividad de la microflora intestinal.

Los más empleados son los fructanos o fructoligosacáridos (FOS), entre los que destaca la inulina y los galactoligosacáridos (GOS).

## SE CONOCE COMO PREBIÓTICO UN TIPO ESPECIAL DE FIBRA DIETÉTICA CAPAZ DE ACTUAR COMO SUSTRATO TRÓFICO ESPECÍFICO DE LOS PROBIÓTICOS

### Inulina

La inulina está formada por cadenas lineales de moléculas de fructosa unidas por enlaces beta (2-1). Por sus características funcionales, se comporta fisiológicamente como la fibra dietética soluble.

Resiste la digestión en la parte superior del tracto intestinal, lo que evita su absorción. Estas propiedades la convierten en un sustrato energético y metabólico para las bacterias endógenas del colon. Se ha probado que los fructanos del tipo inulina son fermentados en el intestino grueso por la microflora bacteriana y generan ácido láctico y ácidos grasos de cadena corta. Estimulan selectivamente el crecimiento de bifidobacterias (aumento de 5 o 10 veces), al tiempo que reduce la flora perjudicial.

Los ácidos grasos de cadena corta, producto de la fermentación colónica de los hidratos de carbono no digeribles, promueven la absorción de minerales, en particular del calcio y el magnesio. Por otra parte, existe un efecto osmótico al incrementar el volumen de agua en el intestino grueso que puede mejorar la absorción de minerales.

Respecto al contenido calórico, se puede decir que la única manera de que ésta pueda crear contribución calórica al metabolismo es a través del valor calórico de sus productos de fermentación en el colon. El consenso establece que tiene un valor calórico de 1,5 kcal/g.

Los fructanos del tipo de la inulina se utilizan en la industria alimentaria como sustratos del azúcar y de la grasa. Aportan textura, estabilizan la formación de espuma o mejoran las cualidades organolépticas de una importante gama de productos: leches fermentadas, mermeladas, helados, galletas, pan, leches para lactantes, etc.

En general, la actividad bifinógena *in vivo* de los oligosacáridos y la modificación de la actividad enzimática bacteria-

na les otorga una serie de efectos beneficiosos que permiten pensar en diversas aplicaciones:

- Control del estreñimiento por el aumento de la masa fecal y los posibles efectos sobre la motilidad intestinal.
- Supresión de diarrea, en particular la asociada a infecciones intestinales.
- Reducción del riesgo de osteoporosis derivado del aumento de biodisponibilidad del calcio junto con otros cambios fisiológicos que repercuten positivamente en la densidad y masa ósea.
- Disminución del riesgo de obesidad, en especial la relacionada con la diabetes tipo 2, reducción de aterosclerosis y enfermedades cardiovasculares relacionadas con dislipidemia, en particular hipertrigliceridemia y resistencia a insulina.
- Reducción de la incidencia de cáncer de colon.

### SIMBIÓTICOS

Los simbióticos son alimentos que en su composición incluyen probióticos y prebióticos y potencian, sobre todo, su efecto beneficioso para la salud intestinal. Un ejemplo serían los preparados lácteos ricos en fibra fermentados por bifidobacterias.

A largo plazo el consumo regular de simbióticos diversos ha demostrado mejorar la salud en adultos mediante la reducción de la incidencia y severidad de las enfermedades respiratorias durante la temporada de frío, lo que sugiere un efecto sinérgico entre probióticos y prebióticos.

Por otra parte, los simbióticos son capaces de alterar la composición de la microflora del colon, reduciendo los procesos inflamatorios en la mucosa del intestino. Tienen el potencial para inducir la remisión en las enfermedades inflamatorias del intestino. En pacientes sometidos a cirugía, se ha demostrado que algunos simbióticos son capaces de prevenir las infecciones bacterianas. En lo referente al envejecimiento, prebióticos, probióticos y simbióticos po-

drían mejorar la flora intestinal y la enfermedad inflamatoria en las personas mayores.

### EFFECTO INMUNOMODULADOR DE LA FIBRA, LOS PROBIÓTICOS Y LOS SIMBIÓTICOS EN LAS DIFERENTES ETAPAS DE LA VIDA

Numerosos estudios han demostrado que el consumo de fibra y probióticos parece ser una herramienta prometedora en la modulación del sistema inmunitario en diferentes poblaciones. Los efectos saludables de la fibra dietética y los probióticos han sido documentados en numerosos estudios epidemiológicos y de intervención, especialmente sus efectos beneficiosos sobre la microbiota del intestino con implicaciones clínicas importantes en la prevención y/o tratamiento de enfermedades infecciosas e inflamatorias. Los mecanismos incluyen la modulación de las propiedades funcionales de la microbiota, células epiteliales, dendríticas e inmunológicas. Se ha estudiado, en profundidad, cómo afectan los probióticos a la composición de la microbiota del intestino, estimulando beneficiosamente a otros comensales además de las bacterias acidolácticas, abriendo así una futura línea de investigación con nuevas cepas de probióticos y combinaciones de simbióticos.

Por otro lado, es bien conocido que el envejecimiento produce cambios en la fisiología del intestino, la microbiota y la respuesta inmune. Asimismo, la exposición a los primeros factores externos en lactantes como la alimentación con fórmulas infantiles, el tratamiento con antibióticos, el padecimiento de enfermedades y estrés en el transcurso de la vida interfieren en el normal desarrollo y equilibrio de la microbiota intestinal sana. De ahí que las nuevas corrientes de investigación giren en torno al estudio de los efectos de las fibras, probióticos y simbióticos sobre el sistema inmunitario en las diferentes etapas de la vida.

Tal y como hemos explicado, la utilización de estos alimentos funcionales produce una modulación de la micro-

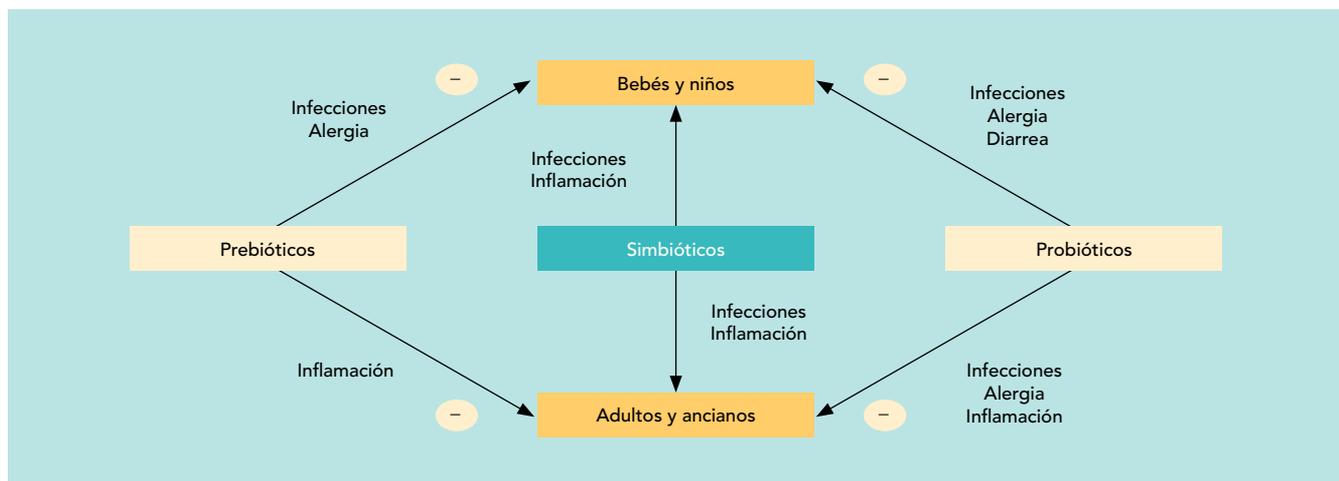


Figura 1. Principales efectos de las fibras, los probióticos y los simbióticos sobre el sistema inmunitario en distintas etapas de la vida en humanos.

flora, una mejora de la función barrera y efectos directos de las bacterias en diferentes tipos de células inmunes y epiteliales (monocitos/macrófagos, células B, células T y células NK).

### CAMBIOS FISIOLÓGICOS ASOCIADOS A LA EDAD

Algunos autores señalan que el establecimiento adecuado de la flora intestinal después del nacimiento es crucial en el desarrollo de un sistema inmunitario adaptativo e innato. La colonización del intestino humano empieza al nacer y la composición de la microbiota intestinal depende de la composición de la dieta. La lactancia materna constituye una de las rutas para la administración oral de los microbios y los antígenos. La leche materna proporciona moléculas con actividad antimicrobiana y bacterias probióticas como el *Lactobacillus gasseri* y el *Lactobacillus fermentum*.

La actividad del sistema inmunitario y el desarrollo de la respuesta inmune de la mucosa a antígenos nuevos disminuye con la edad. El número de factores que afectan al sistema inmunológico aumentan con el paso de los años. Por tanto, el uso de prebióticos y probióticos puede ser interesante en la prevención de la senescencia inmunitaria y de enfermedades relacionadas con la edad.

### LACTANCIA E INFANCIA

Los prebióticos se han convertido en un arma relevante en la nutrición infantil. Se ha buscado aumentar el número de bifidobacterias, que en el caso de bebés alimentados con fórmula están disminuidas en comparación con los lactantes amamantados. Tomando la lactancia materna como el ejemplo natural de la nutrición infantil, el enfoque de los prebióticos debe ser considerado como un enfoque fisiológico para influir en la microbiota intestinal en una etapa temprana de la vida. En este sentido, Bruzzese et al (Bruzzese E, Volpicelli M, Salvini F, Bisceglia M, Lionetti P, Cinquetti M, Iacono G, Guarino A. Early administration of GOS/FOS prevents intestinal and respiratory infections in infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2006;42:2-18) sugirieron que la adición de oligosacáridos no digeribles y la inulina a la alimentación infantil puede ejercer un efecto comparable a la leche humana. Por otra parte, los prebióticos pueden simular los efectos bifidogénicos de oligosacáridos de la leche materna y se ha demostrado que ejercen efectos a largo plazo (hasta dos años) para proteger contra la infección, reducir la incidencia de las alergias e influyen positivamente en el desarrollo posnatal del sistema inmunitario.

Los probióticos se han estudiado más profundamente en pediatría, en especial en el ámbito de la prevención de las enfermedades alérgicas y el fortalecimiento de la defensa del intestino, estimulando una inflamación de bajo grado mediante la activación del sistema inmunitario innato y una mayor producción de IL-10.

Diferentes cepas de *Lactobacillus* se han demostrado eficaces en la prevención y el tratamiento de la diarrea infantil aguda, diarrea asociada con antibióticos y dermatitis atópica.

### ADULTOS Y ANCIANOS

La modulación de la microbiota intestinal por la fibra dietética parece ser interesante como complemento en el tratamiento de enfermedades gastrointestinales e inflamatorias en adultos. Los estudios recientes evidencian incluso que la inhibición de procesos inflamatorios puede ser un mediador importante en la asociación entre el consumo de fibra dietética y las enfermedades cardiovasculares.

Por otra parte, los probióticos han proporcionado resultados positivos en la prevención y/o tratamiento de enfermedades infecciosas, diarrea asociada a antibióticos, enfermedades alérgicas, enfermedades inflamatorias del intestino y prevención de infecciones de las vías respiratorias.

En modelos experimentales, los prebióticos como la inulina y la oligofruktosa se han asociado con una reducción de la inflamación de la mucosa y pueden ofrecer una oportunidad para prevenir la enfermedad inflamatoria intestinal y otros trastornos inflamatorios de la mucosa.

El uso de simbióticos en el tratamiento de diarreas reduce la duración de las mismas y permite obtener una total recuperación del equilibrio de la flora intestinal.

Existen numerosos estudios que demuestran efectos sobre la inmunidad con prebióticos, probióticos y simbióticos (fig. 1). A pesar de los datos clínicos, los efectos positivos en la prevención y el tratamiento de enfermedades relacionadas con el sistema inmunológico, los mecanismos moleculares mediante los cuales los probióticos afectan a dicho sistema siguen siendo, en su mayoría, desconocidos y se necesita una mayor investigación. Por otra parte, se requiere un mayor estudio para la identificación de las cepas con potencial antialérgico y para responder a la pregunta de cómo el contenido de la dieta interactúa con la mayoría de las cepas probióticas eficaces. **Of**

### BIBLIOGRAFÍA GENERAL

- Bardón R, Franco E, Pérez P. Alimentos funcionales (1.ª parte). Ingredientes bioactivos. *Práctica Farmacéutica.* 2009;7-12.
- Bruzzese E, Volpicelli M, Salvini F, Bisceglia M, Lionetti P, Cinquetti M, et al. Early administration of GOS/FOS prevents intestinal and respiratory infections in infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2006;42:2-18.
- Chandra RK. Nutrition and immunity: lessons from the past and new insights into the future. *Am J Clin Nutr.* 1991;53:1087-101.
- Gimeno E. Alimentos funcionales. ¿Alimentos del futuro? *Offarm.* 2003;22:68-71.
- Gómez P. Alimentos funcionales: a examen. *Farmacia Profesional.* 2001;15:85-7.
- Manera M. Alimentos funcionales. *El Farmacéutico.* 2007;74-82.
- Romeo J, Nova E, Wärnberg J, Gómez-Martínez S, Díaz Ligia LE, Marcos A. Immunomodulatory effect of fibres, probiotics and synbiotics in different life-stages. *Nutr Hosp.* 2010;25:341-9.
- Ros E. Introducción a los alimentos funcionales. *Medicina Clínica.* 2001;116:617-9.
- Santamaría A, Rivero M, Rodríguez M. Alimentos funcionales, la nutrición en el siglo XXI. *El Farmacéutico.* 2005;extra marzo:64-76.