

Postbióticos: un nuevo miembro en la familia de los bióticos

María del C. Toca^a , Fernando Burgos^b , Omar Tabacco^c , Gabriel Vinderola^d 

RESUMEN

Los postbióticos fueron definidos en 2021 por la Asociación Científica Internacional de Probióticos y Prebióticos (ISAPP) como “una preparación de microorganismos inanimados y/o sus componentes celulares capaces de conferir un efecto benéfico al hospedador”. El campo de los postbióticos es un área nueva dentro de la familia de los bióticos; se han desarrollado ya numerosos productos con aplicaciones clínicas, como la estimulación inmunológica, el manejo de diarreas en niños y adultos, el abordaje del intestino irritable, además de tres fórmulas infantiles.

En particular, las fórmulas infantiles con postbióticos obtenidos a partir de la fermentación de la leche con *Bifidobacterium breve* C50 y *Streptococcus thermophilus* O65, y sus metabolitos, incluido el oligosacárido 3'-GL, han demostrado seguridad y contribución al desarrollo de la microbiota intestinal y el sistema inmune asociado al intestino. Estas modificaciones contribuyen a la prevención y el manejo de los trastornos funcionales digestivos del lactante.

Palabras clave: microbiota; leche humana; fórmulas infantiles; fermentación; postbióticos.

doi (español): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2023-10168>

doi (inglés): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2023-10168.eng>

Cómo citar: Toca MC, Burgos F, Tabacco O, Vinderola G. Postbióticos: un nuevo miembro en la familia de los bióticos. *Arch Argent Pediatr* 2023;e202310168. Primero en Internet 19-OCT-2023.

^a Consultorios Médicos Pediátricos, Ramos Mejía, Argentina; ^b Departamento Materno Infantil, Hospital Universitario Austral, Pilar, Argentina; ^c Sanatorio de Niños de Rosario, Santa Fe, Argentina; ^d Instituto de Lactología Industrial (INLAIN, CONICET-UNL), Facultad de Ingeniería Química, Universidad Nacional del Litoral, Santa Fe, Argentina.

Correspondencia para Gabriel Vinderola: gvinde@fiq.unl.edu.ar

Financiamiento y conflicto de intereses: Nutricia-Bagó facilitó los encuentros para la organización del trabajo mediante plataformas digitales. El manuscrito fue escrito de forma independiente con la colaboración de todos los autores, sin tener la empresa control editorial alguno con respecto al resultado final. Los autores declaran que su única relación con Nutricia-Bagó fue haber participado como disertantes en conferencias o simposios organizados por la empresa. GV es miembro del cuerpo de directores de la International Scientific Association of Probiotics and Prebiotics (ISAPP).

Recibido: 26-7-2023

Aceptado: 17-8-2023



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Atribución-No Comercial-Sin Obra Derivada 4.0 Internacional. Atribución — Permite copiar, distribuir y comunicar públicamente la obra. A cambio se debe reconocer y citar al autor original. No Comercial — Esta obra no puede ser utilizada con finalidades comerciales, a menos que se obtenga el permiso. Sin Obra Derivada — Si remezcla, transforma o crea a partir del material, no puede difundir el material modificado.

INTRODUCCIÓN

La leche humana (LH) contiene una amplia variedad de microorganismos vivos y no viables cuya transmisión al bebé contribuyen a determinar su salud presente y futura, a conformar su microbioma gastrointestinal neonatal y a modular el sistema inmunitario. El desarrollo de técnicas de secuenciación masiva permitió la caracterización de la composición, diversidad y variabilidad de la microbiota de la LH,¹ que reveló un complejo y dinámico ecosistema.² Numerosos factores externos como el consumo de medicamentos, la alimentación y factores emocionales, entre otros, pueden inducir disbiosis en la LH.³ La administración de antibióticos perinatales y durante la lactancia se ha asociado con una reducción de la diversidad bacteriana en LH.⁴ También se ha demostrado que los patrones alimentarios ricos en fibra, así como la ingesta de vitaminas C y complejo B, mejoran la composición de LH.⁵ La angustia psicosocial posnatal materna se ha relacionado con una menor diversidad de bacterias en la LH a los 3 meses del parto.⁴

En cuanto a la LH donada, se trata térmicamente para lograr su estabilidad y garantizar la seguridad microbiológica. El tratamiento térmico utilizado por la mayoría de los bancos de leche es la pasteurización mediante el método Holder, el cual se caracteriza por someter a la leche materna a una temperatura de 62,5 °C durante 30 minutos, para después enfriarla rápidamente en menos de 15 minutos hasta 4 °C. Si bien la pasteurización causa la pérdida de algunas de las propiedades biológicas, estructurales y funcionales de la leche materna, la LH pasteurizada es la alternativa de preferencia si la lactancia materna no estuviera disponible. No obstante, se están desarrollando nuevos tratamientos térmicos que minimicen el impacto sobre los componentes funcionales de la LH, como el método *High Temperature Short Time* (HTST) o el procesamiento a alta presión (HPP).⁶

Los tratamientos térmicos no modifican el efecto prebiótico de la LH, eliminan la viabilidad de sus microorganismos, pero no totalmente su funcionalidad, ya que los microorganismos no viables también poseen capacidad inmunomoduladora.⁷ Si consideramos entonces el concepto de postbióticos (término derivado del griego *post*: 'después', y *bios*: 'vida'), que se desarrolla en la próxima sección, la LH pasteurizada ejercería su efecto posbiótico mediante las células microbianas no viables pero intactas, los fragmentos celulares microbianos y

sus metabolitos.⁷

El objetivo de este trabajo fue realizar una revisión no sistemática de las características funcionales de fórmulas infantiles que contienen postbióticos.

POSTBIÓTICOS: DEFINICIÓN, ALCANCE Y DIFERENCIA CON LOS PROBIÓTICOS

El conocimiento sobre los efectos benéficos de los microorganismos no viables y los productos de la fermentación no es nuevo. Sin embargo, los científicos han utilizado una serie de términos divergentes para referirse a este fenómeno como "*heat-inactivated probiotics*", "*inactivated probiotics*", "*non-viable probiotics*", "*tyndallized probiotics*", "*cell fragments*", "*cell lysates*", "*paraprobiotics*" o "*postbiotics*".⁸ En un esfuerzo por unificar estos términos y proponer una definición de consenso, la Asociación Científica Internacional de Probióticos y Prebióticos (ISAPP, por sus siglas en inglés) definió un postbiótico como "una preparación de microorganismos inanimados (no viables) y/o sus componentes celulares capaces de conferir un efecto benéfico al hospedador".⁷

Tanto los microorganismos probióticos como postbióticos deben estar identificados a nivel de género, especie y cepa, además de compartir el requerimiento de que sus efectos benéficos sean demostrados por estudios de seguridad y eficacia. En el caso de los postbióticos, la inactivación o eliminación de la viabilidad no implica una pérdida de actividad o funcionalidad, ya que las células no viables y los metabolitos de la fermentación pueden interactuar con el sistema inmune asociado al intestino. En términos de seguridad, un postbiótico no conlleva riesgos de traslocación, sobre todo en poblaciones vulnerables o en caso de una barrera intestinal debilitada. Un postbiótico no es un probiótico que perdió viabilidad a lo largo de la vida útil, o de estante. Un microorganismo se considera un postbiótico si el estudio de eficacia se llevó a cabo con el microorganismo deliberadamente inactivado. A diferencia de los probióticos, la definición de postbióticos contempla, además, la posibilidad de que los metabolitos de la fermentación estén presentes, debido al impacto en la salud que pueden tener los metabolitos microbianos provenientes de la fermentación de un sustrato.⁷

Algunos ejemplos de productos postbióticos ya disponibles en el mercado internacional son aquellos basados en una combinación de

Limosilactobacillus fermentum CNCM MA65/4E-1b y *Lactobacillus delbrueckii* subsp. *delbrueckii* CNCM MA65/4E-2z inactivados por calor, y sus metabolitos de fermentación, para el manejo de diarreas en niños y adultos;⁹ en un cultivo de *Aspergillus oryzae*, y sus metabolitos de fermentación, inactivado por secado *spray*, para nutrición animal;¹⁰ en una cepa de *Sacharomyces cerevisiae* inactivada por calor como *booster* inmunológico;¹¹ o en *Bifidobacterium bifidum* MIMBb75, inactivado por calor, para el manejo del intestino irritable.¹²

MECANISMOS DE ACCIÓN Y SEGURIDAD DE LOS POSTBIÓTICOS

Los mecanismos de acción de los prebióticos, probióticos y sinbióticos se orientan al desarrollo de una microbiota intestinal (MI) saludable, representada en los primeros meses de vida por los géneros *Bifidobacterium* y *Lactobacillus*.¹³ A partir de la actividad metabólica de estas bacterias, se generan moléculas (especialmente ácidos grasos de cadena corta) responsables del desarrollo de la mucosa intestinal,¹⁴ la maduración inmunológica,¹⁵ la programación metabólica¹⁶ y el neurodesarrollo.¹⁷ En relación con los postbióticos, por la tecnología utilizada para su obtención (fermentación bacteriana de una matriz láctea seguida de esterilización mediante secado por aspersión), se conservan los oligosacáridos responsables del efecto prebiótico y los metabolitos derivados de la fermentación bacteriana, además de microorganismos inactivados y restos de ADN, componentes citoplasmáticos y membranas celulares.⁷

En función de estos elementos presentes en los postbióticos, los mecanismos de acción responsables de sus efectos sobre la salud son la modulación de la MI, de la respuesta inmune tanto local como sistémica, del metabolismo general, el aumento de la función de barrera de la mucosa intestinal, y las conexiones moleculares del eje intestino-cerebro.⁷ Es probable que estos efectos fisiológicos por su acción en conjunto sean superiores a los esperados con cada uno de los componentes en su forma individual.¹⁸

En relación con la seguridad, y por tratarse de microorganismos inactivados, la seguridad microbiológica se encuentra garantizada para evitar posibles translocaciones de microorganismos vivos al medio interno. La inactivación permite, además, un rango más amplio de condiciones de conservación, respecto a productos con microorganismos viables.

No obstante, la evaluación de la seguridad contempla también que los productos de la fermentación bacteriana no presenten moléculas potencialmente tóxicas, lo cual se logra con la adecuada selección de cepas utilizadas y el control de las condiciones de fermentación.

POSTBIÓTICOS EN FÓRMULAS INFANTILES

Los estudios clínicos con fórmulas infantiles (FI) tienen por objetivo demostrar, en primer lugar, seguridad, tolerancia y el normal desarrollo del lactante según los estándares de la Organización Mundial de la Salud (OMS). En segundo lugar, buscan también comprobar sus beneficios sobre la MI, intentando acercarla en composición y actividad a la de los bebés alimentados con leche humana, además de lograr un impacto positivo sobre la maduración del sistema inmunitario intestinal.

Los aspectos frecuentemente estudiados son datos antropométricos que aseguren un normal crecimiento, la aparición de efectos adversos, la consistencia, frecuencia y pH de las heces (la acidez en materia fecal es un dato indirecto del aumento de la concentración de lactobacilos y bifidobacterias), el crecimiento del timo como marcador del desarrollo y maduración del sistema inmune, y la mejoría de síntomas funcionales como llanto, cólicos y regurgitaciones. En los últimos años, la investigación se amplió al estudio de la concentración de inmunoglobulina A (IgA) en materia fecal, la composición de la MI y su actividad metabólica, con medición de ácidos grasos de cadena corta (AGCC) y lactato.

Se desarrolló una FI fermentada con *Lactobacillus paracasei* CBA L74, el cual fue inactivado por calor luego de la fermentación. La FI fue administrada durante 3 meses a niños de 12 a 48 meses y se observó una disminución de infecciones (gastroenteritis aguda, faringitis, laringitis y traqueítis), con aumento de la concentración fecal de defensinas, IgA secretoria (S-IgA) y catelicidina.^{19,20} En otro estudio, se demostró que los niños que recibieron esta FI presentaron una microbiota similar a la de los niños alimentados con LH, con diversidad reducida, con niveles intermedios de IgA y metaboloma semejante al grupo que recibió LH.²¹

En el estudio de eficacia de la fórmula fermentada que contenía un postbiótico derivado de *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis*, BPL1, se observó que los niños que fueron alimentados con esta fórmula, en su seguimiento hasta el año de edad, tuvieron curvas de crecimiento adecuadas, buena tolerancia y menos síntomas

digestivos que los niños alimentados con fórmula estándar (FE), con significativa menor presencia de dermatitis atópica y de episodios de bronquitis y bronquiolitis.²²

Los estudios clínicos con FI parcialmente fermentadas (FIF) con *Bifidobacterium breve* C50 y *Streptococcus thermophilus* O65 demostraron un adecuado desarrollo de los lactantes acorde a curvas de crecimiento de la OMS, tanto en peso y talla como en perímetro cefálico.²³⁻²⁷ Incluso, fue demostrado en recién nacidos prematuros (RNPT) de 30 a 35 semanas de gestación.²⁸

La tolerancia digestiva fue satisfactoria.²⁴⁻²⁷ En el estudio de RNPT,²⁸ los lactantes presentaron menor distensión abdominal después de 2 semanas de haber recibido fórmula fermentada (FF) para prematuros (FFP), en comparación con los que recibieron fórmula estándar para prematuros (FEP) ($p < 0,016$), sin diferencias en el residuo gástrico y en características de deposiciones entre ambos grupos. No se observaron diferencias significativas en la aparición y gravedad de efectos adversos.

Al utilizar la FF se observó disminución significativa de cólicos;^{24,25} la consistencia de las deposiciones²⁴⁻²⁶ así como el pH en materia fecal,^{27,29,30} fue similar a la de los niños alimentados con LH.

Se demostró que los niños alimentados con FF presentaron episodios de diarrea menos graves²³ y mayor desarrollo del timo.²⁹ No se demostró que la alimentación con FF disminuyera la incidencia de alergia a la proteína de la leche de vaca, pero sí que disminuye la sensibilización a alérgenos alimentarios, como la proteína de la leche de vaca.³¹

A los 4 meses de edad, la concentración media de IgA en el grupo que recibió FF con 3 galactosillactosa (GL) y galactooligosacáridos y fructooligosacáridos (GOS/FOS) fue significativamente mayor que en el grupo que recibió FE ($p < 0,03$) y fue la más semejante al grupo que recibió LH. Con respecto a la concentración de IgA, se observó en trabajos previos que aumentaba con fórmulas con GOS/FOS. En este estudio, se demostró que, con FF suplementada con GOS/FOS, el efecto sobre la IgA fue mayor. En materia fecal, se detectaron, además, aumentos significativos de acetato y lactato, sin modificaciones de butirato.^{27,30}

En cuanto a la microbiota, los niños alimentados con LH fueron los que tuvieron mayor porcentaje de bifidobacterias, pero la composición de la microbiota en los alimentados

con FF mostró cambios favorables a partir del cuarto mes, con aumento de bifidobacterias en relación con la FE.^{27,30} Se demostró, además, la aparición de varios géneros bacterianos (7 géneros a las 8 semanas de edad, 16 géneros a las 17 semanas) con diferencia significativa de abundancia en niños alimentados con FF vs. FE.³⁰ A las 17 semanas, las muestras presentaron grupos bacterianos que estaban más alineados con los niveles detectados en el grupo que recibió LH. En cuanto al metaboloma fecal, este estudio demostró más de 400 metabolitos diferentes encontrados en niños alimentados con LH, con una amplia diferencia a los encontrados en niños que recibieron fórmulas. Sin embargo, los datos demostraron que la administración de FF y prebióticos puede inducir respuestas en la composición de la MI que se acerca más al perfil de los metabolitos en materia fecal de aquellos alimentados con LH, que lo observado con FE.

Una revisión sistemática del año 2022 que incluyó 11 estudios aleatorizados concluyó que las FI con postbióticos evaluadas hasta ahora son seguras y bien toleradas por los lactantes que no pueden ser amamantados. Sin embargo, y de acuerdo a las FI consideradas en esa revisión sistemática, los autores no pudieron llegar a una conclusión sobre los efectos clínicos y los beneficios de estas fórmulas por sobre otras.

Según los autores de la revisión,³² es razonable discutir con los profesionales de la salud involucrados las características de estas fórmulas infantiles para la toma de decisiones.³² La revisión sistemática referenciada³² no incluyó la evidencia de un estudio previo por tratarse de bebés prematuros,²⁴ ni el más reciente estudio que incluyó el análisis del metaboloma,³⁰ por haber sido publicado *a posteriori* de dicha revisión. Por lo tanto, futuras revisiones que incluyan esta evidencia podrían resultar en recomendaciones diferentes, debido a la evidencia que se está acumulando sobre la combinación de prebióticos y postbióticos.

CONCLUSIÓN

El concepto de postbióticos hace referencia a la capacidad benéfica sobre la salud de los microorganismos inactivados y sus metabolitos. El tratamiento térmico de la LH para su conservación en bancos de leche no modifica su contenido de prebióticos. Aunque los microorganismos se inactiven, estos mantienen parcialmente su funcionalidad, actuando como postbióticos putativos.

El campo de los postbióticos es un área nueva dentro de la familia de los bióticos, se han desarrollado ya productos con diferentes aplicaciones clínicas. La evidencia para postbióticos en FI analizada en una revisión sistemática no permite, por el momento, determinar su superioridad frente a otras fórmulas infantiles, por lo que su utilización queda a criterio del profesional de la salud. Un estudio reciente, no incluido en la revisión sistemática, demostró que las FI con prebióticos y probióticos mantienen el metaboloma más cerca al de bebés que reciben leche humana que lo que lo hacen las FI sin estos bióticos.

Las fórmulas infantiles con postbióticos obtenidos a partir de la fermentación de la leche con *Bifidobacterium breve* C50 y *Streptococcus thermophilus* O65, y sus metabolitos, han demostrado seguridad y contribución al desarrollo de la microbiota intestinal y el sistema inmune asociado. Estas modificaciones contribuyen, por ejemplo, a la prevención y manejo de los trastornos funcionales digestivos del lactante.

Los estudios realizados a corto plazo pueden evaluar parámetros no clínicos pero indicativos de un impacto potencialmente positivo en el niño, como el tamaño del timo, el tipo y frecuencia de las deposiciones, los niveles de IgA y la composición y función (metaboloma) de la microbiota. Los estudios descriptos demuestran beneficios indirectos o no clínicos, y potencialmente benéficos. Estudios futuros con poblaciones mayores, y a largo plazo, podrían demostrar beneficios clínicamente significativos. ■

REFERENCIAS

- LeMay-Nedjelski L, Copeland J, Wang PW, Butcher J, et al. Methods and Strategies to Examine the Human Breastmilk Microbiome. *Methods Mol Biol*. 2018;1849:63-86.
- McGuire MK, McGuire MA. Human milk: mother nature's prototypical probiotic food? *Adv Nutr*. 2015;6(1):112-23.
- Le Doare K, Holder B, Bassett A, Pannaraj PS. Mother's milk: a purposeful contribution to the development of the infant microbiota and immunity. *Front Immunol*. 2018;9:361.
- Consales A, Cerasani J, Sorrentino G, Morniroli D, et al. The hidden universe of human milk microbiome: origin, composition, determinants, role, and future perspectives. *Eur J Pediatr*. 2022;181(5):1811-20.
- Selma-Royo M, Calvo Lerma J, Cortés-Macias E, Collado MC. Human milk microbiome: From actual knowledge to future perspective. *Semin Perinatol*. 2021;45(6):151450.
- Parra-Llorca A, Gormaz M, Lorente-Pozo S, Cernada M, et al. Impact of Donor Human Milk in the Preterm Very Low Birth Weight Gut Transcriptome Profile by Use of Exfoliated Intestinal Cells. *Nutrients*. 2019;11(11):2677.
- Salminen S, Collado MC, Endo A, Hill C, et al. The International Scientific Association of Probiotics and Prebiotics (ISSAP) consensus statement on the definition and scope of postbiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021;18(9):649-67.
- Vinderola G, Sanders ME, Salminen S. The Concept of Postbiotics. *Foods*. 2022;8;11(8):1077.
- Malagón-Rojas JN, Mantziari A, Salminen S, Szajewska H. Postbiotics for Preventing and Treating Common Infectious Diseases in Children: A Systematic Review. *Nutrients*. 2020;12(2):389.
- Rius AG, Kaufman JD, Li MM, Hanigan MD, Ipharraguerre IR. Physiological responses of Holstein calves to heat stress and dietary supplementation with a postbiotic from *Aspergillus oryzae*. *Sci Rep*. 2022;12(1):1587.
- Pinheiro I, Robinson L, Verhelst A, Marzorati M, et al. A yeast fermentate improves gastrointestinal discomfort and constipation by modulation of the gut microbiome: results from a randomized double-blind placebo-controlled pilot trial. *BMC Complement Altern Med*. 2017;17(1):441.
- Andresen V, Gschossmann J, Leyer P. Heat-inactivated *Bifidobacterium bifidum* MIMBb75 (SYN-HI-001) in the treatment of irritable bowel syndrome: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020;5(7):658-66.
- Martínez J, Ballew MP. Infant Formulas. *Pediatr Rev*. 2011;32(5):179-89.
- Sommer F, Bäckhed F. The gut microbiota-master of host development and physiology. *Nat Rev Microbiol*. 2013;11(4):227-38.
- Walker A. Intestinal colonization and programming of the intestinal immune response. *J Clin Gastroenterol*. 2014;48(Suppl 1):S8-11.
- Calatayud M, Koren O, Collado MC. Maternal Microbiome and Metabolic Health Program Microbiome Development and Health of the Offspring. *Trends Endocrinol Metab*. 2019;30(10):735-44.
- Ratsika A, Codagnone M, O'Mahony S, Stanton C, Cryan JF. Priming for Life: Early Life Nutrition and the Microbiota-Gut-Brain Axis. *Nutrients*. 2021;13(2):423.
- Smilowitz J, Allen L, Dallas D, McManaman J, et al. Ecologies, synergies, and biological systems shaping human milk composition-a report from "Breastmilk Ecology: Genesis of Infant Nutrition (BEGIN)" Working group 2. *Am J Clin Nutr*. 2013;117(Suppl 1):S28-42.
- Corsello G, Carta M, Marinello R, Picca M, et al. Preventive Effect of Cow's Milk Fermented with *Lactobacillus paracasei* CBA L74 on Common Infectious Diseases in Children: A Multicenter Randomized Controlled Trial. *Nutrients*. 2017;9(7):669.
- Nocerino R, Paparo L, Terrin G, Pezzella V, et al. Cow's milk and rice fermented with *Lactobacillus paracasei* CBA L74 prevent infectious diseases in children: A randomized controlled trial. *Clin Nutr*. 2017;36(1):118-25.
- Roggero P, Liotto N, Pozzi C, Braga D, et al. Analysis of immune, microbiota and metabolome maturation in infants in a clinical trial of *Lactobacillus paracasei* CBA L74-fermented formula. *Nat Commun*. 2020;11(1):2703.
- Plaza-Díaz J, Ruiz-Ojeda FJ, Morales J, de la Torre AI, et al. Effects of a Novel Infant Formula on Weight Gain, Body Composition, Safety and Tolerability to Infants: The INNOVA 2020 Study. *Nutrients*. 2022;15(1):147.
- Thibault H, Aubert-Jacquín C, Goulet O. Effects of Long-term Consumption of a Fermented Infant Formula (with *Bifidobacterium breve* c50 and *Streptococcus thermophilus* O65) on Acute Diarrhea in Healthy Infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2004;39:147-52.
- Vandenplas Y, Ludwig T, Bouritius H, Alliet P, et al. Randomised controlled trial demonstrates that fermented infant formula with short-chain galacto-oligosaccharides and long-chain fructo-oligosaccharides reduces the incidence of infantile colic. *Acta Paediatr*. 2017;106(7):1150-8.

25. Rodríguez-Herrera A, Mulder K, Bouritius H, Rubio R, et al. Gastrointestinal Tolerance, Growth and Safety of a Partly Fermented Formula with Specific Prebiotics in Healthy Infants: A Double-Blind, Randomized, Controlled Trial. *Nutrients*. 2019;11(7):1530.
26. Vandenplas Y, Halleux V, Arciszewska M, Lach P, et al. A Partly Fermented Infant Formula with Postbiotics Including 3'-GL, Specific Oligosaccharides, 2'-FL, and Milk Fat Supports Adequate Growth, Is Safe and Well-Tolerated in Healthy Term Infants: A Double-Blind, Randomised, Controlled, Multi-Country Trial. *Nutrients*. 2020;12(11):3560.
27. Béghin L, Tims S, Roelofs M, Rougé C, et al. Fermented infant formula (with *Bifidobacterium breve* C50 and *Streptococcus thermophilus* O65) with prebiotic oligosaccharides is safe and modulates the gut microbiota towards a microbiota closer to that of breastfed infants. *Clin Nutr*. 2021;40(3):778-87.
28. Campeotto F, Suau A, Kapel N, Magne F, et al. A fermented formula in pre-term infants: clinical tolerance, gut microbiota, down-regulation of faecal calprotectin and up-regulation of faecal secretory IgA. *Br J Nutr*. 2011;105(12):1843-51.
29. Indrio F, Ladisa G, Mautone A, Montagna O. Effect of a Fermented Formula on Thymus Size and Stool pH in Healthy Term Infants. *Pediatr Res*. 2007;62(1):98-100.
30. Rodríguez-Herrera A, Tims S, Polman J, Porcel Rubio R, et al. Early-life fecal microbiome and metabolome dynamics in response to an intervention with infant formula containing specific prebiotics and postbiotics. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2022;322(6):G571-82.
31. Morisset M, Aubert-Jacquin C, Soulaines P, Moneret-Vautrin AD, Dupont C. A non-hydrolyzed, fermented milk formula reduces digestive and respiratory events in infants at high risk of allergy. *Eur J Clin Nutr*. 2011;65(2):175-83.
32. Szajewska H, Kołodziej M, Skórka A, Pieścik-Lech M. Infant Formulas With Postbiotics: An Updated Systematic Review. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2022;74(6):823-9.