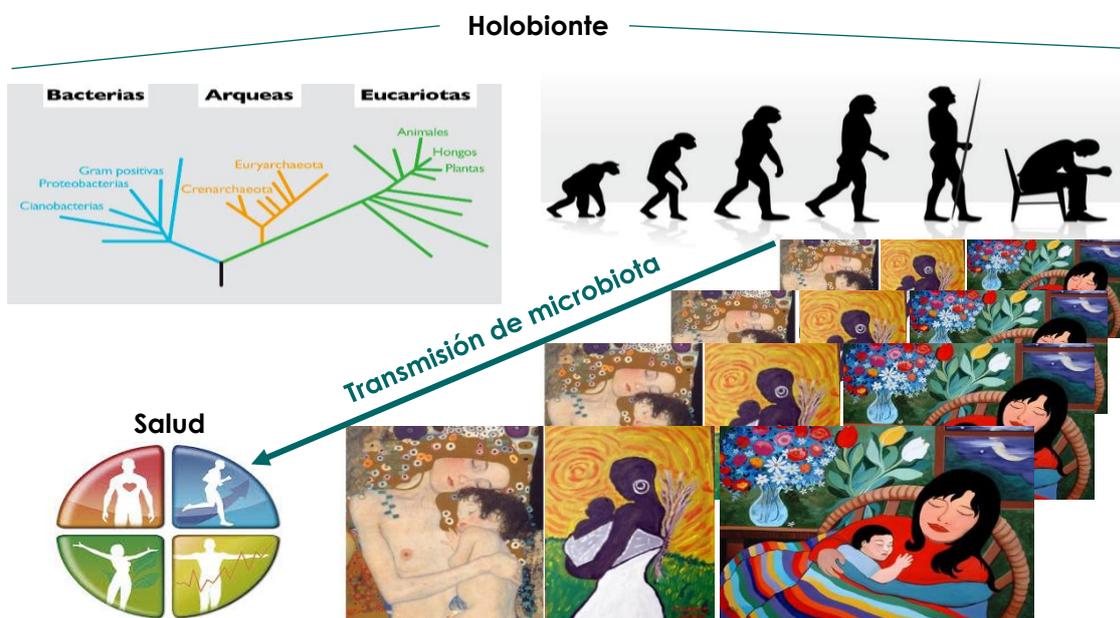




UNIVERSIDAD DE CANTABRIA
FACULTAD DE ENFERMERÍA

INSTAURACIÓN DE LA MICROBIOTA INTESTINAL Y DESARROLLO INMUNOLÓGICO EN LOS 2 PRIMEROS AÑOS DE VIDA. IMPLICACIONES PARA LA SALUD INFANTIL.

Gut microbiota establishment and immune system maturation
in the two first years of life. Implications for infant health.



Trabajo Fin de Grado en Enfermería
Junio 2019

Autor: Fernando Saiz Ibargüen
Directora: Esther Tamayo Revuelta

Anexo II: AVISO RESPONSABILIDAD UC

Este documento es el resultado del Trabajo Fin de Grado de un alumno, siendo su autor responsable de su contenido.

Se trata por tanto de un trabajo académico que puede contener errores detectados por el tribunal y que pueden no haber sido corregidos por el autor en la presente edición.

Debido a dicha orientación académica no debe hacerse un uso profesional de su contenido.

Este tipo de trabajos, junto con su defensa, pueden haber obtenido una nota que oscila entre 5 y 10 puntos, por lo que la calidad y el número de errores que puedan contener difieren en gran medida entre unos trabajos y otros,

“La Universidad de Cantabria, el Centro, los miembros del Tribunal de Trabajos Fin de Grado, así como el profesor tutor/director no son responsables del contenido último de este Trabajo.”

ÍNDICE

	Pág.
Resumen-Abstract	1
Introducción	2
Capítulo 1. ESTABLECIMIENTO DE LA MICROBIOTA	7
1. Instauración de la microbiota en la etapa prenatal. Factores que afectan a la transmisión vertical	8
1.1. Estado inmunológico de la mujer gestante	8
1.2. Entorno de vida de la mujer gestante: rural vs urbano	8
1.3. Alimentación de la mujer gestante	9
1.4. Uso de antibióticos y consumo de probióticos, prebióticos y simbióticos	10
1.5. Duración de la gestación	11
1.6. Forma de alumbramiento	11
2. Conformación de la microbiota en la etapa postnatal	13
2.1. Modo de alimentación del recién nacido	13
2.2. Alimentación de la madre	16
2.3. Exposición a antibióticos	17
2.4. Polución ambiental y hábitos maternos no saludables	18
Capítulo 2. PAPEL DE LA MICROBIOTA EN EL DESARROLLO PRENATAL Y POSTNATAL DEL SISTEMA INMUNE	19
Capítulo 3. MICROBIOTA DEL TRACTO DIGESTIVO Y SALUD INFANTIL	
1. Enfermedades metabólicas (obesidad, diabetes tipo 1)	24
2. Enfermedades intestinales inflamatorias y autoinmunes (colon irritable, enterocolitis, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa enfermedad celíaca	25
3. Enfermedades alérgicas (asma, dermatitis)	26
4. Enfermedades neurológicas (autismo)	27
Capítulo 4. POSIBLES INTERVENCIONES TERAPÉUTICAS DIRIGIDAS A LA MICROBIOTA DEL TRACTO DIGESTIVO INFANTIL	30
Bibliografía	33

RESUMEN

Actualmente se considera al ser humano como un organismo holobionte, compuesto por células humanas que interactúan con las células de la microbiota que alberga. Esta relación microbiota-huésped comienza ya desde la concepción, y de que sea adecuada va a depender el estado de salud a lo largo de la vida. Recientes estudios están empezando a revelar los factores que intervienen en el establecimiento de la microbiota en los primeros años de vida, así como el papel que ésta juega en el adecuado desarrollo inmunológico y la preservación de la salud. Estos pueden proceder de la madre y transmitirse a través de la placenta y durante el alumbramiento vaginal, afectando al feto de forma directa o mediante la inducción de reprogramación genética. Durante los primeros años de vida, eventos como la lactancia, introducción de alimento sólido, padecimiento de infecciones, tratamiento con antibióticos, etc. moldearán a la microbiota cambiante del infante, hasta conformarse la comunidad microbiana estable del individuo. Así, perturbaciones en la diversidad de esta microbiota (especialmente a la que habita en el tracto digestivo) podrían conducir al desarrollo de enfermedades inmuno-mediadas (enfermedad de Crohn, dermatitis, alergias, diabetes, obesidad, trastornos neurológicos o del comportamiento, etc.), cada vez más prevalentes.

Palabras clave: microbiota, madre, vida temprana, disbiosis, enfermedad inmuno-mediada.

ABSTRACT

Currently, the human being is considered as a holobiont organism, composed of human cells interacting with the hosted microbial cells. This relationship begins already from the conception and dependent on its fit is the health state throughout life. Recent studies are starting to unravel the factors involved in the establishment of the microbiota in the early-life, as well as its role in the suitable immunological development and the maintenance of the health. Those can come from the mother and be transferred via placental and by vaginal delivery, affecting the fetus either directly or by epigenetic cellular programming. During the first years of life, events such as breast-feeding, consumption of solid food, infections, antibiotic treatment, etc., will shape the infant's changing microbiota, to reach the conformation of the individual stable microbial community. Therefore, alterations in the microbial diversity (especially in the gut microbiota) might lead to the development of immune-mediated diseases (Crohn's disease, dermatitis, allergy, diabetes, obesity, neurological and behavior disorders, etc.), which are increasingly prevalent.

Keywords: microbiota; mother, early-life, dysbiosis, immune-mediated disease.

INTRODUCCIÓN.

Justificación-Contextualización.

Desde hace varias décadas se conocía la importancia cuantitativa (número de microorganismos) de la microbiota que alberga nuestro organismo en múltiples localizaciones anatómicas (cavidad oral, mucosa respiratoria, tracto gastrointestinal, piel, tracto genito-urinario, etc.). Además, era conocida su relación simbiótica-mutualista con el huésped, donde el organismo humano aporta el espacio y ambiente físico adecuados, mientras que los microorganismos participan en el desarrollo del sistema inmune y aportan defensa frente a infecciones entéricas.

Sin embargo, no ha sido hasta recientemente, cuando el notable avance en las técnicas microbiológicas, genéticas y genómicas principalmente, ha permitido desvelar aspectos cualitativos de esta microbiota. Así, en la actualidad, se considera al ser humano como un organismo holobionte cuyas funciones fisiológicas están determinadas por su propio genoma y por el de los microorganismos que alberga (1).

De tal manera que, el estado de salud o patología de un individuo, puede depender en gran medida de alteraciones en la composición de su microbiota simbiótica. Esto es particularmente importante en el caso del tracto digestivo, pues contiene una densa comunidad microbiana expuesta a cambios en función de diversos factores (algunos propios del genotipo del huésped: raza, género, dentición; otros ambientales: hábitos de higiene, alimentación, fumar, etc.) a lo largo de la vida del individuo (2).

Tras más de un siglo de investigación, se adoptó el dogma del “útero estéril”, según el cual, el ambiente humano fetal es estéril y la microbiota por tanto, se adquiere a partir del momento del nacimiento. Sin embargo, estudios recientes empleando técnicas moleculares avanzadas, sugieren la presencia de comunidades microbianas en la placenta, el fluido amniótico y el meconio de mujeres gestantes sanas (3). Así, actualmente se debate en la comunidad científica la posibilidad de que la adquisición del microbioma se inicie ya desde el útero durante la gestación del feto (4).

Así pues, conocer los factores y mecanismos que determinan el establecimiento de la microbiota ya desde los inicios de la vida del organismo (en las etapas pre- y postnatal) es una cuestión crucial, ya que este periodo supone una ventana crítica para el desarrollo fisiológico e inmunológico (5). Ello permitirá en el futuro poder diseñar y evaluar intervenciones tempranas y prácticas clínicas dirigidas a moldear la transmisión, adquisición y establecimiento de la microbiota en una dirección beneficiosa para la salud (1).

Conceptos:

- **Microbiota:** Conjunto de microorganismos que colonizan el cuerpo humano, incluyendo el tracto gastrointestinal, el genitourinario, la cavidad oral, la nasofaringe, el tracto respiratorio y la piel. La microbiota residente en el intestino humano es una de las comunidades más densamente pobladas, incluso más que el suelo, el subsuelo y los océanos. En el intestino grueso de los mamíferos la cifra de microorganismos se eleva a 10^{12} - 10^{14} . Este número es mayor, incluso, que el de células humanas (6).
- **Microbioma:** Conjunto formado por los microorganismos simbióticos, sus genes y sus metabolitos.

- **Holobionte:** Término empleado por primera vez por Lynn Margulis, que en la actualidad se refiere al organismo (*Homo sapiens*) junto con todo el microbioma que alberga (consistente en arqueas, bacterias, hongos y protozoos) (7).
- **Hologenoma:** Conjunto de todos los genes (propios y del microbioma) del holobionte.
- **Transmisión horizontal de microbiota:** Transferencia de microorganismos de los progenitores a la descendencia mediante el ambiente.
- **Transmisión vertical de microbiota:** Transferencia directa de microorganismos de los progenitores a la descendencia, sin mezcla con los microorganismos del ambiente.

Funciones biológicas de la microbiota:

- **Digestiva-metabólica:** Los carbohidratos complejos, lo que popularmente llamamos fibra, no pueden ser absorbidos por nuestro intestino delgado, a diferencia de los carbohidratos sencillos, la grasa u otros componentes. La fibra llega intacta al colon y allí la microbiota intestinal se encarga de digerirla y producir a partir de ella metabolitos, ácidos grasos de cadena corta que son muy importantes para conservar la salud intestinal, fomentar las reservas energéticas y permitir que estemos metabólicamente sanos.
- **Defensiva:** La microbiota que recubre la mucosa intestinal ejerce un “efecto barrera” frente a los patógenos (directamente por la producción de sustancias inhibitoras de su crecimiento; indirectamente, mediante la saturación del nicho ecológico, es decir, competencia por el espacio y los nutrientes). Es un mecanismo de defensa, por lo que si se altera puede llevar a respuestas inmunitarias intensas aberrantes y/o infecciones. Además, durante los primeros años de vida, tal como se describe más adelante, la microbiota juega un papel fundamental en la maduración del sistema inmunitario.
- **Homeostasis inmunológica:** Desde que nacemos, la microbiota interactúa con nuestro sistema inmune para promover su maduración, contribuyendo a que se forme la capa de mucosa (una barrera frente a los patógenos), estimular la producción de células inmunitarias, evitar la entrada de antígenos... Esta función es extremadamente importante; por eso los primeros años de la vida se denominan ventana crítica. Es un momento en el que si no se instaura una microbiota correcta o si hay factores externos que la alteran, el sistema inmune puede no madurar bien y ello, a su vez, derivar en disfunciones crónicas: inflamaciones, alergias...(8) (Figura 1).

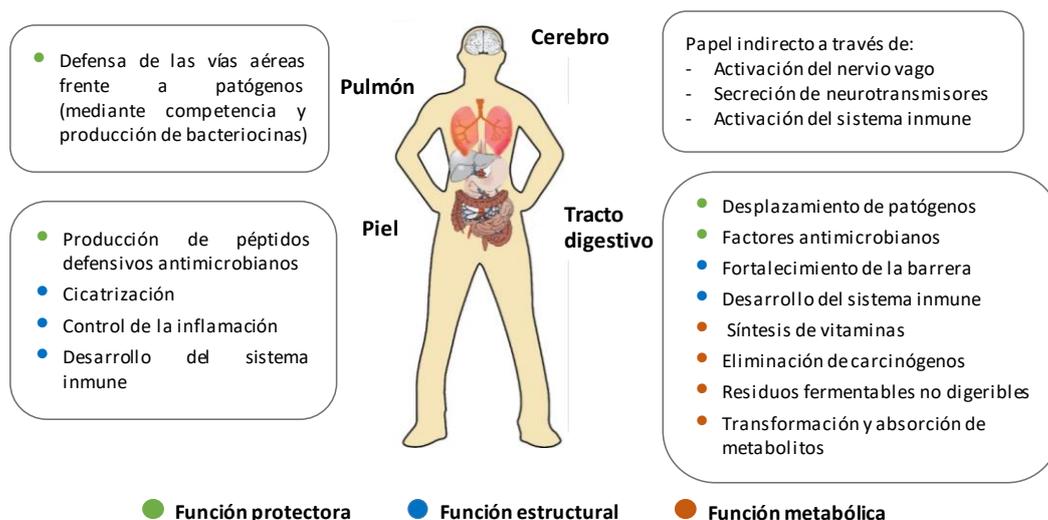


Figura 1. Principales funciones biológicas de la microbiota en el cuerpo humano. Adaptada con permiso de (9).

Alteración de la microbiota y consecuencias para la salud:

El ecosistema microbiano del intestino (microbiota intestinal) incluye muchas especies nativas que colonizan permanentemente el tracto gastrointestinal, y una serie variable de microorganismos que solo lo hacen de manera transitoria, en ocasiones dependiendo de factores ambientales externos (exposición ambiental) y/o internos (estado inmunológico, peso, edad, hormonas, estrés, etc.). A las alteraciones de la microbiota intestinal (en cantidad, composición, diversidad y metabolismo) que desequilibran e inestabilizan dicho ecosistema y desencadenan una respuesta adversa en el huésped (en múltiples órganos y tejidos) se les ha denominado *disbiosis*. Entre las principales causas que promueven estos cambios perjudiciales en la microbiota se encuentran el exceso de higiene, la alimentación de estilo occidental (rica en grasas saturadas e hidratos de carbono), el uso abusivo de antibióticos y otros fármacos, etc.

El conocimiento progresivo de la relación microbiota-sistema inmune ha desvelado en la última década que la cantidad y calidad (tipo y diversidad de especies) del microbioma, conformado en las diferentes etapas de la vida, tiene un notable impacto en la salud del individuo, ya que afecta a múltiples órganos y tejidos (10).

Así, la disbiosis se ha asociado con afecciones en el adulto tan variadas como el asma, las enfermedades inflamatorias crónicas del tracto digestivo, la obesidad y la esteatohepatitis no alcohólica e incluso con afecciones neurológicas (11), pero actualmente también se está encontrando asociación con patologías infantiles como infecciones gastrointestinales, enterocolitis necrotizante (ECN), atopia, diabetes, enfermedad inflamatoria intestinal o alteraciones neurológicas (autismo) (Figura 2).

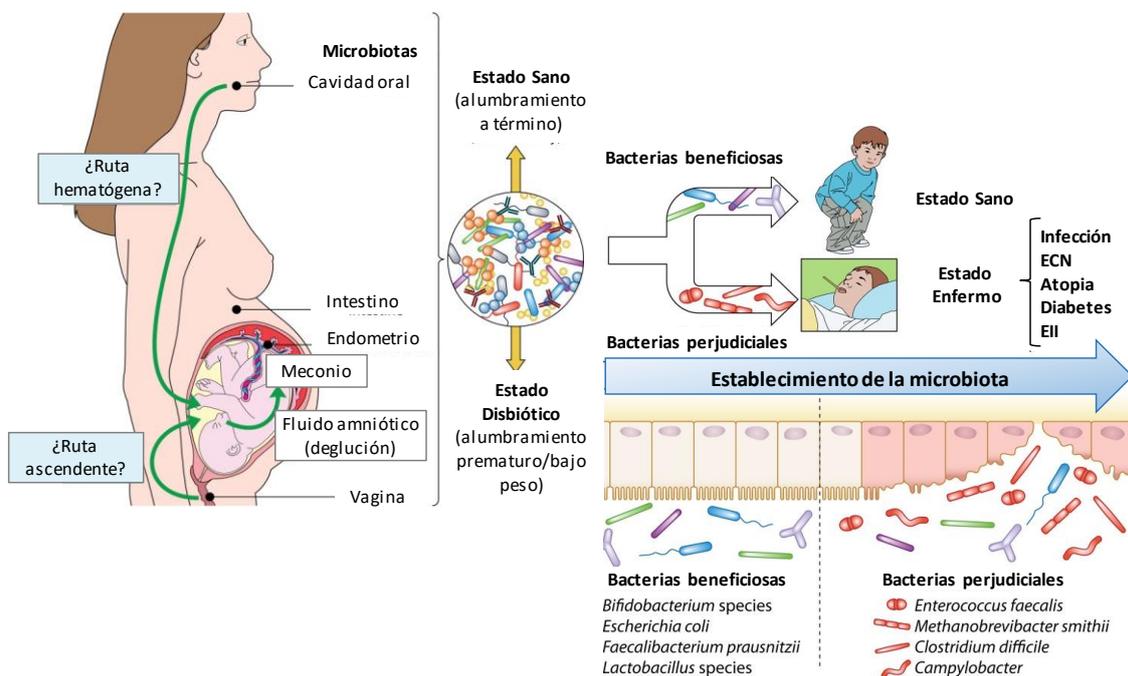


Figura 2. Transmisión de microbiota madre-hijo y consecuencias de la disbiosis para la salud infantil. Modificada con permiso de (12).

Objetivos.

Objetivo general.

El presente trabajo trata de resaltar el creciente conocimiento que se está adquiriendo acerca del importante papel de la interacción microbiota-sistema inmune en el resultado de la salud infantil, ya desde la etapa prenatal y hasta aproximadamente los 2-3 primeros años de vida. Además, esta temprana interacción también tiene consecuencias en la salud en la vida adulta.

En consecuencia, ello va a abrir el camino a futuras intervenciones sanitarias antes y tras el nacimiento, con el objetivo de modular dicha interacción hacia la mejora de la salud infantil, tanto a nivel preventivo como terapéutico.

En este escenario actual y el venidero, será crucial la formación y participación del personal de Enfermería, ya que podrá dar apoyo en la formación en hábitos saludables de la madre durante la gestación y tras el nacimiento, llevar a cabo su seguimiento y el del propio infante, además de recoger nuevos datos que sirvan para ampliar el conocimiento sobre el tema objeto de este trabajo.

Objetivos específicos.

El presente trabajo se centra en:

- Describir los factores que intervienen en el establecimiento de la microbiota infantil, distinguiendo aquellos que intervienen en la etapa prenatal y postnatal, respectivamente.
- Explicar el papel que la conformación de la microbiota ejerce en el desarrollo inmunológico infantil.
- Comentar la implicación y el impacto de alteraciones en el microbioma en enfermedades mediadas por el sistema inmunitario.
- Comentar posibles intervenciones desde la Enfermería enfocadas a una mejora global de la salud materno-infantil, a través de la modulación de la relación microbiota-sistema inmune.

Es importante mencionar que este estudio recoge informaciones recientes sobre el tema con importantes limitaciones, debido a los siguientes aspectos: algunas de ellas han sido obtenidas de ensayos experimentales en animales mamíferos (ratón o rata); los aún escasos estudios en humanos son heterogéneos en cuanto a localización anatómica de obtención de muestras; características no controladas de las gestantes (dieta, edad, exposición a antibióticos, uso de anti-inflamatorios no esteroideos, genética, etc.); heterogeneidad de las técnicas empleadas para caracterizar la microbiota (región genética analizada, plataforma de secuenciación), etc.

Metodología empleada.

Para desarrollar este trabajo de revisión bibliográfica actualizada, se ha realizado una búsqueda mediante combinación de descriptores recogidos por la National Library of Medicine (Medical Subject Headings, MeSH) y por la Biblioteca Virtual de Salud (Descriptores en Ciencias de la Salud, DeCS), empleando para ello operadores lógicos AND, OR, NOT:

- MeSH: microbiota; pregnancy; early life; dysbiosis; infant health; immune disease.
- DeCS: microbiota; gestación; vida temprana; disbiosis; salud infantil; enfermedad inmuno-mediada.

Se emplearon las siguientes fuentes de información:

1. Bases de datos electrónicas: PubMed-Medline, Cochrane Library Plus en español, Journal of Pediatric Nursing y Google académico.
2. Páginas oficiales de sociedades, asociaciones y fundaciones tales como: American Academy of Pediatrics (<https://www.aap.org>), Asociación Española de Pediatría (<https://www.aeped.es>), Society of Pediatric Nurses (www.pedsnurses.org) y Sociedad Española de inmunología (www.inmunologia.org).
3. Antes de realizar el trabajo se ha consultado material de clase de la asignatura de Fisiología Humana: Inmunología, enfermería en la salud de la mujer y enfermería en la infancia y la adolescencia (Universidad de Cantabria).

Para la notación de cifras se ha aplicado la normativa ISO 8000-1:2009.

La bibliografía ha sido gestionada mediante el programa Mendeley Desktop y el estilo de citación adoptado, Vancouver.

Descripción de capítulos.

Esta revisión bibliográfica se divide en un total de 4 capítulos en los que se describe cómo influye en la salud la instauración de la microbiota intestinal en los primeros años de vida.

- **Capítulo 1:** Proceso de instauración de la microbiota en el recién nacido y cómo influyen los factores relacionados con la madre durante la gestación (periodo prenatal) y, tanto con la madre como con la descendencia, durante y tras el nacimiento (periodo postnatal).
- **Capítulo 2:** Influencia de la interacción del bioma intestinal en el proceso de maduración e instauración inmunológica en los primeros años de vida.
- **Capítulo 3:** Influencia en la salud de los desequilibrios en la microbiota intestinal infantil (disbiosis) en la predisposición a padecer enfermedades inmuno-mediadas (metabólicas, inflamatorias y autoinmunes, alérgicas y neurológicas).
- **Capítulo 4:** Posibles alternativas terapéuticas que se pueden plantear por parte del personal sanitario para prevenir dichas alteraciones en el equilibrio intestinal y sus consecuencias patológicas.

Capítulo 1. ESTABLECIMIENTO DE LA MICROBIOTA.

Hasta hace poco era aceptado el dogma del “vientre estéril”, según el cual durante el periodo de la gestación el feto permanecía estéril hasta el momento del parto y el microbioma del recién nacido se adquiría durante y tras el nacimiento. Sin embargo, gracias al desarrollo de sofisticadas técnicas de aislamiento y caracterización genética de microorganismos, recientemente se ha descubierto que la placenta, el fluido amniótico y el meconio albergan una diversidad microbiana mayor de la que se sospechaba. Por ello, actualmente se contempla (no sin cierta controversia) que la colonización del tracto gastrointestinal comienza en el útero, donde ya desde la gestación se daría una transferencia vertical de microbiota madre-hijo. Este fenómeno es aún poco conocido y se han propuesto varios mecanismos para ello, como la infección intrauterina que, en el caso de una rotura de las membranas placentarias pueda propiciar la invasión microbiana de la cavidad amniótica; otra posibilidad es el paso de microorganismos a dicha cavidad a través de la circulación sanguínea materna.

La microbiota materna oral, gastrointestinal y vaginal es la fuente inicial de microorganismos para el ser humano durante su desarrollo. Este ecosistema microbiano materno está sometido a variaciones a lo largo del periodo de gestación, aumentando progresivamente la carga microbiana (con cambios evidentes en la microbiota digestiva principalmente en el tercer trimestre), pero también tras el nacimiento (parece que los cambios persisten hasta 1 mes tras el parto) (13). Además, se va a ver influenciado por múltiples factores externos (hábitos de la madre, entorno social y ambiental de vida del recién nacido, etc.) e internos (genética, hormonas, estrés, edad, estado de salud, etc.) (14).

Así pues, parece que el proceso de colonización del organismo por la microbiota se iniciaría en el útero materno, siendo especialmente crítico y cambiante durante los primeros dos años de vida (tendiendo a ser más estable en la edad adulta en condiciones saludables), influenciado por aspectos como la exposición a patógenos y la transmisión horizontal de microbiota (por cohabitación), la forma y tipo de alimentación, tratamiento con antibióticos, etc.). En la actualidad se está investigando el alcance e impacto de estos cambios iniciales en el microbioma sobre la salud infantil (Figura 3).

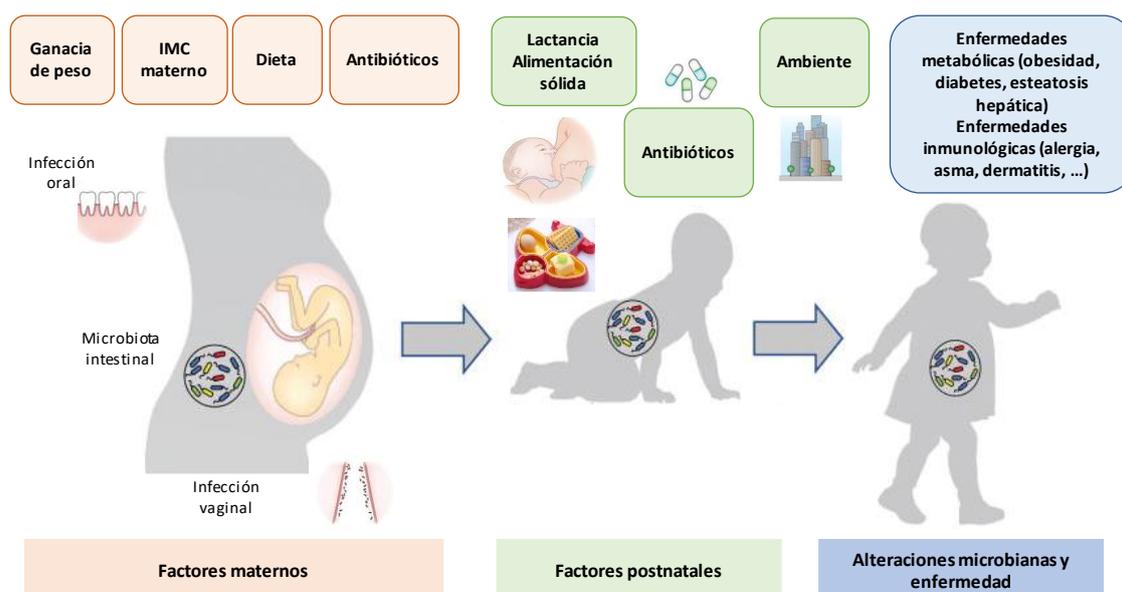


Figura 3. Factores que influyen la colonización infantil por la microbiota a lo largo de las diferentes etapas del desarrollo. Modificada con permiso de (12).

1. Instauración de la microbiota en la etapa prenatal. Factores que afectan a la transmisión vertical:

1.1. Estado inmunológico de la mujer gestante.

Los cambios en el sistema inmunológico generados en el organismo materno responden a las rápidas necesidades de crecimiento y desarrollo fetal, además estos cambios según recientes estudios se producen en paralelo a una modificación de la diversidad microbiana materna (14). Pese a esta clara relación sistema inmune-microbiota, los mecanismos de interacción aún no han sido bien definidos en el contexto del desarrollo fetal en el vientre materno. Es conocido que las afecciones que puede presentar la gestante (infección, sobrepeso, diabetes gestacional, alergias, etc.) pueden generar variaciones en la microbiota intestinal, pero la influencia de estas alteraciones en el sistema inmune y su impacto en la salud pre y postnatal aún no ha sido adecuadamente caracterizada (15).

La disfunción del sistema inmune puede ser mediada por mecanismos epigenéticos desencadenados por factores ambientales externos e internos, como pueden ser una dieta poco equilibrada (carencias de zinc, cobre, hierro, selenio y vitaminas del grupo A, B, C y E), la exposición prolongada a situaciones estresantes o una elevada edad gestacional, entre otros. Ello puede conducir a una modificación nociva de la microbiota intestinal materna (disbiosis), que posteriormente será transferida al recién nacido. Así, por ejemplo, en un estudio realizado a gestantes finlandesas, se ha evidenciado que, a mayor edad, aparece un mayor nivel de citocinas de carácter proinflamatorio (IFN- γ , IL-2 y 6, TNF- α , ...), incluso sin añadir cambios sustanciales en la alimentación durante el embarazo (16,17).

Así mismo, en diferentes estudios se ha constatado que la estimulación del sistema inmune materno, que puede darse, por ejemplo, frente a infecciones virales (intrauterinas, orales e incluso placentarias), también puede generar alteraciones en el microbioma materno incluso más allá de la flora digestiva materna. Estas alteraciones pueden potencialmente extenderse a la flora del recién nacido e incluso generar alteraciones estructurales. En un estudio experimental en el que se indujo disbiosis en ratonas embarazadas mediante la inyección de ácido policitídilico para simular una infección viral, se vio afectado al desarrollo neurológico de la descendencia, resultando en un comportamiento neuropatológico similar al autismo. Además, también se evidenciaron alteraciones estructurales en la barrera intestinal, así como en la composición de la microbiota y en los metabolitos de las crías. Es posible que un proceso infeccioso bacteriano materno conlleve una invasión del material infeccioso a la cavidad amniótica y promover una cascada inflamatoria que genere la prematuridad del parto. Por ejemplo, la expresión de prostaglandina E2 (regulador negativo de la inmunidad innata en la placenta humana), se ha demostrado que fomenta la diseminación bacteriana. Pese a esto, poco se sabe aún sobre las capacidades inmunes innatas de las membranas fetales, que sirven como límite entre el ambiente externo materno y el ambiente fetal. Además, no se han evidenciado los mecanismos inmunes o la fuente primaria, implicados en dichos procesos (18).

1.2. Entorno de vida de la mujer gestante: rural vs urbano.

El entorno de vida de la mujer gestante es otro de los factores epigenéticos que pueden interferir en el desarrollo de la microbiota intestinal. En 1989, el británico David P. Strachan propuso la "teoría de la higiene", según la cual el exceso de asepsia en la sociedad occidental genera una menor exposición a microorganismos en los primeros años de vida, lo que repercute en un peor desarrollo del sistema inmune y en consecuencia un mayor riesgo a enfermedades inmuno-mediadas (14). Esto podría explicar el aumento en la incidencia de enfermedades como el asma o la diabetes mellitus tipo I en la infancia en sociedades industrializadas (19).

En cambio, compartir ambiente con animales puede generar un proceso de colonización diferente. Se ha observado una relación beneficiosa para el desarrollo de la microbiota del recién

nacido y también se ha visto una reducción en la incidencia de alergias y otras enfermedades inmunomediadas. En mayor medida, se ha apreciado en niños nacidos en zonas rurales que la diversidad bacteriana es mucho mayor mientras que el riesgo de desarrollar alergias es mucho menor. No obstante, los mecanismos de este efecto aún no han sido descritos (15).

Además, se ha visto que existe una diferencia importante en la microbiota intestinal de niños nacidos en África y en zonas de Europa. Las influencias socioeconómicas, generan una gran diferencia en la dieta entre ambos continentes. La riqueza en fibra de las dietas africanas contrasta con la pobreza en fibra y el exceso de grasas en dietas europeas, lo que se traduce en una mayor pobreza en microorganismos del género *Bacterioides*, un exceso de Firmicutes y una menor variedad de otros tipos de microorganismos en la microbiota de niños europeos. Un dato llamativo relacionado con esto es la bajísima incidencia de alergias y asma en comunidades africanas (especialmente en zonas rurales) frente a sus homólogos europeos. Algo también extrapolable a niños europeos de zonas urbanas y rurales donde la incidencia también es mucho menor (15,19).

La contaminación ambiental o presencia de sustancias nocivas en el aire es resultado de actividades naturales (erupciones volcánicas, incendios, etc..) o humanas (industria, medios de transporte, tabaco...). La contaminación constituye un gran peligro para los seres vivos expuestos; las mujeres embarazadas y los recién nacidos no son una excepción. La mayor parte de los contaminantes ambientales acceden al organismo por vía respiratoria, alcanzando primeramente a los pulmones donde entran en contacto con las células defensivas alveolares (macrófagos) y de ahí al resto del organismo mediante diseminación sanguínea. Otra gran parte de esos contaminantes pueden acceder directamente mediante la cavidad bucal por medio de la ingesta de alimentos, líquidos o por aspiración de partículas. Estos contaminantes pueden alterar el desarrollo normal de la microbiota intestinal, generando disbiosis en la misma. El efecto habitual es el aumento de *Bacterioides* que contribuyen a degradar la mucosa intestinal y en consecuencia alterando la permeabilidad intestinal. En el sentido contrario, la disminución de bacterias del género *Lactobacillus* generan una disminución de Firmicutes, siendo estas últimas unas grandes promotoras de la homeostasis del tracto gastrointestinal. En un estudio realizado en Canadá, con ratones expuestos a un ambiente urbano, durante un periodo de 1 a 2 semanas, se evidenció una alteración en la composición de la microbiota intestinal que desencadenó una respuesta inflamatoria. La causa se pudo deber a una exposición de los ratones a metales pesados (plomo, arsénico, hierro...) administrados a través del agua potable.

Por el momento los resultados obtenidos en estos estudios, no han sido replicados en humanos, pero las condiciones ambientales actuales en grandes ciudades y los patrones mantenidos en estos estudios experimentales con animales, hacen pensar que parte de los problemas de salud originados en las sociedades actuales podrían estar relacionados con las disbiosis generadas por la contaminación del medio en el que vivimos. La fuente primaria de estas disbiosis, podría surgir ya desde el embarazo, a través de las mujeres expuestas (20,21).

1.3. Alimentación de la mujer gestante.

Si, tal como parecen indicar los últimos hallazgos científicos, la microbiota empezará a establecerse realmente ya desde la gestación, sería lógico pensar que, dentro del estilo de vida materno, la alimentación también influirá como factor epigenético moldeador de la microbiota digestiva. Se ha visto que un excesivo aumento de peso, así como la exposición a procesos inflamatorios, originados por el estilo de alimentación, interfieren con el desarrollo del bioma placentario pudiendo incluso desencadenar un parto prematuro (16).

La dieta humana ha ido evolucionando desde el establecimiento de la ganadería y la agricultura con el asentamiento de las sociedades nómadas antiguas hasta el avance tecnológico que supuso la revolución industrial en la época moderna. Las nuevas tecnologías de

procesamiento y conservación alimentaria, por otro lado, han permitido introducir en el mercado nuevos alimentos más calóricos, con menor aporte nutricional y de fibra. Además, a medida que las sociedades se vuelven más urbanas, el estilo de vida sedentario crece. Como norma básica, en una dieta equilibrada en porcentaje diario de hidratos de carbono debería rondar el 55% (siendo estos preferiblemente de carácter complejo), el 30% deberían ser ácidos grasos (principalmente de origen vegetal) y el 15% restante proteínas.

Se ha visto que el estilo de alimentación materno y la ganancia de peso gestacional influyen en la composición de la microbiota intestinal del recién nacido y dicha composición, a su vez, en capacidades metabólicas. Por ejemplo, frente a dietas ricas en proteínas y grasas animales, se da una mayor presencia de Bacterioides frente a Prevotellas presentes en mayor medida en una alimentación más rica en hidratos de carbono (22,23).

Además del porcentaje de **macronutrientes** en la dieta materna, previamente citados, hay otros factores alimentarios que influyen en el desarrollo de la microbiota del recién nacido, como son:

- El **procesamiento de los alimentos**, mediante organismos manipulados genéticamente y/o el uso de sustancias químicas (agroquímicos, antibióticos, hormonas, etc.).
- El grado de **hidratación**, esencial por la elevada composición hídrica del recién nacido, así como por ser un vehículo para sales minerales. Un factor que podría interferir negativamente en el equilibrio de la flora, es la cloración del agua (24).
- Las **técnicas de cocinado** también influyen en la composición de los alimentos; así la exposición prolongada a altas temperaturas pueden generar reacciones químicas que alteren dicha composición. En un estudio se sometieron varios alimentos de diferentes grupos (carne, legumbre, cereal, verdura y fruta) de la dieta básica a diversas técnicas culinarias (horneado, cocción, crudo, etc...) y se tomó como referencia las reacciones químicas generadas (productos cíclicos y policíclicos, algunos de ellos nocivos, que aparecen al reaccionar azúcares con proteínas a altas temperaturas, conocidos como *fórmulas de Maillard*) así como la composición en ácidos grasos de cadena corta derivados del proceso metabólico y la estructura de la comunidad microbiana intestinal. Se vio que las técnicas que sometían a los alimentos a mayores temperaturas (hornear, freír y asar) generan más fórmulas de Maillard, menores niveles de ácidos grasos de cadena corta y un menor nivel de bacterias saludables, frente a técnicas menos agresivas como la cocción, la plancha o sobre todo los propios alimentos crudos (25).

Por otro lado, se ha visto que la **suplementación** con ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga (omega-3) durante el tercer trimestre del embarazo, ha reducido el riesgo de asma, infecciones del tracto respiratorio inferior y sibilancias en el recién nacido (26). Lo mismo sucede con la suplementación con vitamina D que durante el último trimestre de embarazo, se ha visto como un factor protector frente a enfermedades de carácter respiratorio (asma, sibilancias, etc.) y frente a alteraciones neurológicas como el autismo (27).

Además, el cumplimiento de una dieta saludable y equilibrada como la dieta mediterránea, podría suponer un gran beneficio en la conformación del bioma del recién nacido, por lo que puede ser un gran modelo para promover desde el ámbito sanitario hábitos de vida saludables en la mujer gestante y madre (aspecto que será comentado en el último capítulo) (24).

1.4. Uso de antibióticos y consumo de probióticos, prebióticos y simbióticos.

El consumo de antibióticos es otro de los factores epigenéticos de gran influencia en el establecimiento del bioma del recién nacido. Además del posible consumo de antibióticos si la mujer los precisa en la etapa gestacional, se puede añadir la toma de antibióticos en el proceso de alumbramiento, ante cesáreas o en partos vaginales en madres con presencia de estreptococos del grupo B principalmente (15).

Se ha visto que la administración de antibióticos a embarazadas, además de suponer una alteración del bioma intestinal neonatal, supone una menor capacidad defensiva por parte del sistema inmune, así como un mayor riesgo de sepsis neonatal. Ello se debe principalmente a la falta de transferencia de bioma durante el proceso de parto. Dicho efecto como es lógico, depende, entre otras cosas, del tipo de antibióticos, la dosis, el momento de administración y por la influencia de la dieta materna (23).

Como se referencia en el apartado anterior, la dieta materna durante el embarazo es un factor vital en el establecimiento de la flora intestinal del recién nacido. En las etapas posteriores al parto, ya está claro el beneficio de consumir alimentos probióticos, prebióticos y simbióticos en la salud, así como en el equilibrio de los efectos nocivos que generan los antibióticos en el organismo. Pero por el momento no está muy clara la relación en etapas preparto, aunque sí hay evidencias de la reducción del riesgo de parto prematuro (18).

Probióticos: Microorganismos vivos que, administrados en cantidades adecuadas, aportan un beneficio en la salud del huésped, manteniendo el equilibrio correcto de la microbiota intestinal. Los géneros bacterianos más empleados como probiótico son *Bifidobacterium* y *Lactobacillus*. Los resultados obtenidos son contradictorios y varían según el género y las cepas involucradas. Algunas cepas se ha visto que contribuyen a modular la respuesta inmunológica, mantener en equilibrio la barrera intestinal dificultando la adhesión de patógenos y además participa en la producción de metabolitos necesarios para el mantenimiento de la homeostasis interna (vitaminas, ácidos grasos de cadena corta, neurotransmisores...); además se ha visto que contribuyen a perder peso y a reducir los niveles séricos de ácidos grasos. Otras cepas, por el contrario, conducen a un aumento de peso, así como a efectos pro-inflamatorios.

Prebióticos: Componentes de los alimentos que confieren beneficios para la salud al huésped mediante la estimulación del crecimiento y/o el metabolismo de las bacterias beneficiosas, incluidos miembros específicos de la microbiota intestinal. Los probióticos más comunes son los siguientes: oligofructosa, inulina, galacto-oligosacáridos, lactulosa y oligosacáridos de la leche materna. Poseen la capacidad de alcanzar secciones distales del tracto gastrointestinal y actuar como sustrato fermentable para las bacterias intestinales.

Simbióticos: Alimentos que contienen tanto probióticos como prebióticos (23,28).

1.5. Duración de la gestación.

Las semanas de gestación del recién nacido es otro de los factores que puede afectar a la colonización por microbiota. Se considera que un parto normal o a término dura entre 38 y 42 semanas, y los bebés nacidos por tanto antes de la semana 38 se consideran prematuros o pretérmino. En estos bebés el proceso de colonización del bioma es mucho más lento y menos diverso en especies que en los recién nacidos a término, pudiendo ser además algunos de los colonizadores posibles patógenos (ej: *Escherichia coli*, *Klebsiella*, ...); las bacterias consideradas como beneficiosas (ej: *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, ...) se encuentran en pequeñas cantidades frente a los nacidos a término. Los factores etiológicos de esta diferencia podrían estar, además del tiempo de permanencia en el vientre materno, en el proceso que sufre el recién nacido los primeros días de vida: asepsia presente en las unidades intensivistas neonatales, retraso en la introducción de alimentación oral o la administración de antibióticos tanto al neonato como a la madre (29).

1.6. Forma de alumbramiento.

Como ya se ha comentado anteriormente, la teoría según la cual el feto dentro del útero crece en condiciones de esterilidad está siendo desechada y actualmente se cree que el proceso de colonización bacteriana se inicia ya durante la gestación, aunque aún no se conocen los mecanismos precisos. Lo que sí está claro es que uno de los factores que mayor influencia genera

en el desarrollo de la biota intestinal, es el propio proceso de parto, en el cual diversas regiones corporales maternas (con su respectiva biota), entran en contacto con el recién nacido. Esto se ha evidenciado principalmente en las primeras muestras fecales del recién nacido, en las cuales los perfiles microbianos presentan gran semejanza con la microbiota presente en el tracto gastrointestinal, genital y dermatológico materno. Esta influencia es tal, que se ha visto que condiciona el bioma del recién nacido como mínimo durante los dos primeros años de vida (Figura 4). En condiciones normales, inicialmente es predominante la presencia de bifidobacterias durante ese periodo, pero en los años posteriores dominarán en gran medida Bacterioides y Firmicutes que conformarán el bioma principal durante el resto de la vida (19).

En el parto por vía vaginal se ha observado una semejanza con la microbiota vaginal materna (*Lactobacillus* y *Prevotella*), transferidos por contacto en el canal de parto. También se ha visto la presencia Enterobacterias (*Escherichia* y *Klebsiella*) provenientes de la microbiota intestinal materna. Durante la gestación, el organismo materno sufre una serie de cambios para adecuarse a las necesidades de desarrollo del feto. Así, por ejemplo, se da una reducción de la diversidad bacteriana y aumenta la cantidad de especies de *Lactobacillus*, esta diferencia aumenta a medida que lo hace la edad gestacional. Ello podría servir para aumentar la producción de ácido láctico vaginal y proteger al feto de infecciones (15,16).

En contraposición con el parto vaginal, la cesárea se ha relacionado en mayor medida con la microbiota de la piel materna (dominada por *Staphylococcus*, *Corynebacterium* y *Propionibacterium*), por ser la estructura materna con la que el recién nacido contacta, así como otros microorganismos ambientales como, por ejemplo, los transferidos por el propio personal sanitario. Además, en las cesáreas se ha visto que el proceso de colonización es más lento y, aunque no ha sido demostrada la relación, se especula con la posible influencia que puede tener el consumo de antibióticos administrados a la madre durante el proceso pre y post quirúrgico, así como el alargamiento de la primera lactancia materna durante el proceso de recuperación de la madre. Por otro lado, se ha observado que la maduración y por tanto la capacidad de respuesta del sistema inmune en recién nacidos por cesárea es menor durante al menos el primer año de vida (niveles más bajos de citoquinas y anticuerpos IgA, IgG e IgM) respecto a los nacidos por parto vaginal, lo que en etapas posteriores podría tener una gran influencia en las enfermedades relacionadas con desequilibrios en el sistema inmune (15).

En un estudio realizado en Holanda, se vio que los niños nacidos mediante cesárea al presentar menor cantidad de Bifidobacterias y Bacterioides, a medio-largo plazo presentaban más riesgo de desarrollar obesidad. No se descarta la relación con otro tipo de enfermedades, aunque por el momento no han sido descritas (30).

Si bien son necesarios más estudios acerca de la influencia de la forma de alumbramiento en la microbiota adquirida por el recién nacido, parece que las diferencias encontradas podrían deberse más bien a fuentes de microorganismos no maternas y/o a la eliminación de microorganismos maternos por el uso de antibióticos.

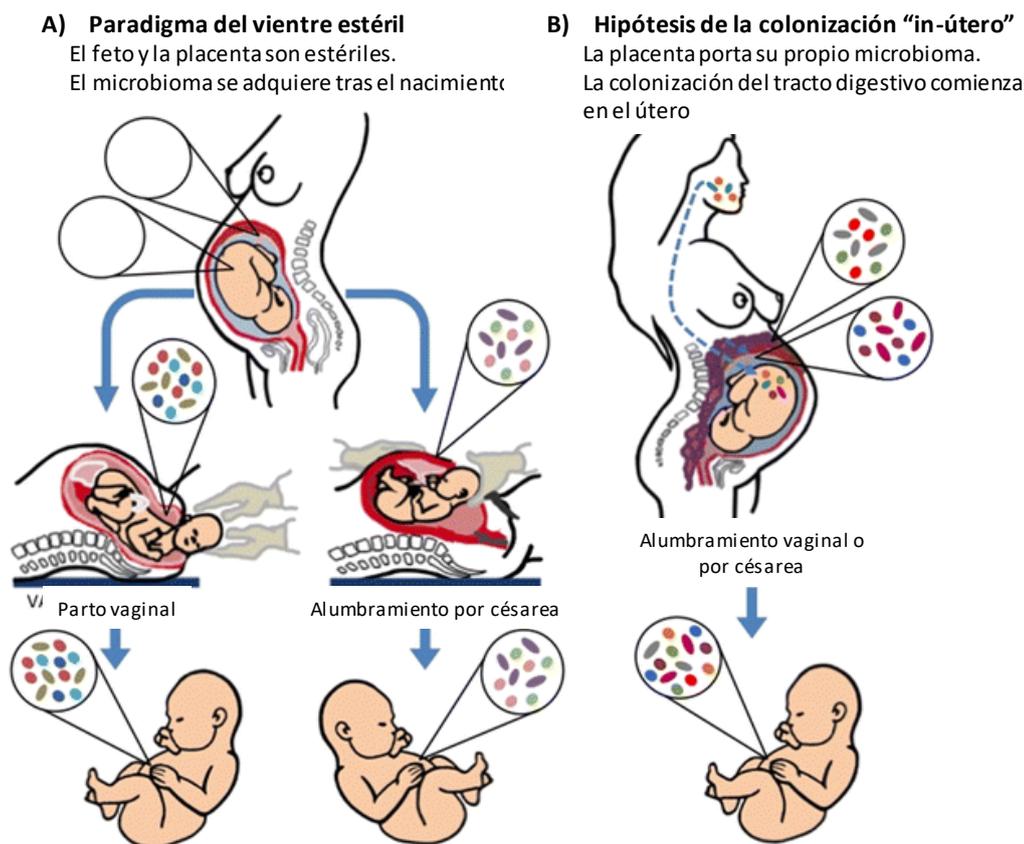


Figura 4. Paradigmas de adquisición temprana de la microbiota y sus consecuencias sobre el papel de la vía de alumbramiento. A) Según el dogma del "útero estéril", la vía anatómica de alumbramiento parto vaginal vs cesárea establecería diferencias evidentes en la microbiota del recién nacido; B) Según la hipótesis de la colonización por microbiota ya en el útero, reduciría las diferencias en la microbiota del recién nacido por vía vaginal o por cesárea. Tomada con permiso de (4).

2. Conformación de la microbiota en la etapa postnatal.

Tras el nacimiento el recién nacido comenzará a estar expuesto a múltiples fuentes de microorganismos (procedentes de la madre y de personas con las que haya cohabitación, del ambiente, de los alimentos, etc.) y varios factores (infecciones, antibióticos, nutrientes, genética, etc.) influenciarán la colonización de las regiones anatómicas que albergarán principalmente a la microbiota (piel, mucosas nasal y oral, tracto digestivo).

2.1. Modo de alimentación del recién nacido.

En función del estado de salud de la madre y del recién nacido, éste recibirá su primer alimento en forma de leche, bien de origen materno a través de la lactancia, o bien como fórmula suministrada.

La leche materna es generada por las glándulas mamarias de forma natural y sirve para aportar al recién nacido los nutrientes necesarios para su correcto desarrollo. Según las recomendaciones actuales de la Organización Mundial de la Salud, debería ser la única forma de alimentación los seis primeros meses de vida para después introducir de forma progresiva diferentes alimentos como complemento (fruta, verdura, cereales, etc...) (30). Esta forma de alimentación en los recién nacidos aporta diferentes beneficios a corto e incluso a largo plazo, como pueden ser: permite un mejor desarrollo físico y cognitivo, reduce la mortalidad infantil, aporta componentes necesarios para el desarrollo inmunológico lo que ayuda a combatir

infecciones, reduce el riesgo de padecer enfermedades (celiaquía, obesidad, diabetes, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, esclerosis múltiple, artritis reumatoide, alergias, etc...), contribuye a la formación de la microbiota intestinal; además de los beneficios que aporta a nivel materno: estimula la producción de oxitocina contribuyendo a una mejor eliminación de los restos placentarios, disminuye el riesgo de cáncer de mama y ovario y además supone un gran ahorro respecto a otras formas de alimentación, por lo que es considerado una forma de alimentación óptima, segura y rentable tanto para el recién nacido como para la madre, además de ser considerada la primera vacuna para el recién nacido por el aporte de componentes al sistema inmune (31,32).

La composición de la leche materna depende de factores extrínsecos como: edad gestacional, peso materno, área geográfica y ambiente local, higiene, alimentación materna, modo de alumbramiento y etapa de lactancia. También de factores intrínsecos como: pH, inmunidad materna, etc. (33,34). Durante los primeros días tras el parto, el primer fluido mamario de la madre es el "calostro", rico en inmunoglobulina A (IgA), lactoferrina, leucocitos y factores de desarrollo y crecimiento, mientras que su contenido en lactosa es bajo. Ello indica que su papel es más inmunológico y de desarrollo que nutricional. Sobre las 4-6 semanas postparto la leche materna se considera "madura" y estable, siendo, en rasgos generales, la composición habitual la siguiente (30):

- El **bioma** presente en la leche materna abarca especies muy diversas y de diferente etiología, como son: Staphylococcus, Streptococcus (siendo estas dos las más abundantes), Propionibacterium, Bifidobacterium, Lactobacillus, Enterococcus, Veillonella y Prevotella (ambas presentes en la biota oral) y bacterias de la piel como Propionibacterium y Corynebacterium entre otras muchas más especies. Estas colonizadoras ejercen diversas funciones en el organismo del neonato: participan en los procesos digestivos, actúan como barrera defensiva frente a otros microorganismos (reduce la permeabilidad intestinal mediante la producción de mucina), contribuyen a desarrollar y fortificar el sistema inmune, etc. Además del bioma bacteriano, la lactancia aporta otro tipo de microorganismos como levaduras y hongos (*Malassezia*, *Candida*, etc.).
- La leche humana presenta una elevada concentración de **oligosacáridos**, estos presentan la particularidad de que son difíciles de digerir por el organismo, por lo que alcanzan la parte distal del tracto digestivo, donde actúan como prebiótico estimulando el crecimiento de microorganismos beneficiosos para el recién nacido (Bifidobacterium, lactobacillus, Bacterioides, etc.).
- **Inmunoglobulinas:**
 - **IgA:** Siendo la inmunoglobulina más abundante y reduciendo su concentración a medida que él bebe se desarrolla. La principal función es la de actuar como elemento defensivo en las mucosas (neutralizando y dificultando la adherencia de patógenos).
 - **IgM:** Primer inmunoglobulina generada por el sistema inmune del recién nacido, actúa activando el sistema del complemento ante respuestas infecciosas primarias.
 - **IgG:** Presente en elevada concentración en el calostro materno, esta inmunoglobulina presenta un papel clave en la respuesta inmune del sistema humoral.
- **Proteínas bioactivas antimicrobianas:** Proteínas séricas que incrementan la capacidad inmune del recién nacido, algunos ejemplos son: lactoferrina (se une al hierro libre, sin el cual se complica el crecimiento de un elevado número de patógenos bacterianos, por lo cual presenta una gran actividad antimicrobiana), lisozima (destruye la pared de bacterias gram positivas y junto a la lactoferrina destruye gram negativas) y α -

lactalbúmina (principal proteína sérica, la cual actúa como prebiótico de diversas bacterias beneficiosas).

- **Citocinas:** Regulan el sistema inmune, así como la respuesta inflamatoria. Ej: Interleucinas (IL-1 β , -6, -8 y -10).
- **Factores de crecimiento:** Factor de Crecimiento Epidermal (EGF), Factores de Crecimiento Neuronal (NGFs), Factor de Crecimiento de Endotelio Vascular (VEGF), Factores de Crecimiento tipo Insulina (IGFs), etc. Participan en procesos de desarrollo y maduración de intestino, sistema nervioso, sistema vascular, desarrollo de eritrocitos y expresión de hemoglobina, etc.
- **Leucocitos** (macrófagos, neutrófilos segmentados y linfocitos), que presentan diversas funciones inmuno-mediadoras: presentación de antígenos a linfocitos T-CD4, fagocitosis, mediadores de procesos inflamatorios, reconocimiento de patógenos, etc...
- **Hormonas:** lactoferrina (quelante de hierro, con propiedades antioxidantes y antibacterianas); somatostatina (regula el crecimiento del epitelio gástrico); adiponectina (regula la ganancia de peso y es anti-inflamatoria); leptina (controla el apetito); grelina (regula el metabolismo energético), etc.

Respecto al bioma aportado en la lactancia materna, antiguamente se pensaba que provenía únicamente de contaminación externa, aunque actualmente se conoce que la composición vendrá condicionada por el tipo de microbiota intestinal, dermatológica y oral materna. El bioma en la leche se conformará mediante un mecanismo denominado “vía entero-mamaria”, en la cual los componentes alcanzan y colonizan la glándula mamaria gracias a la dilatación generada en la misma, producto de la vasodilatación sanguínea y linfática. Posteriormente mediante el amamantamiento son transferidos al recién nacido. (15,34–36). A su vez, se daría en la leche una inoculación retrógrada de la microbiota oral del lactante (30).

La lactancia materna por lo tanto presenta propiedades simbióticas en el recién nacido, por un lado contribuye a establecer un bioma mediante la transferencia de diversas especies de microorganismos (por lo que actúa a modo de probiótico) y, por otro lado, el carácter prebiótico lo aportan buena parte de los componentes anteriormente citados, los cuales contribuyen al crecimiento y establecimiento de los diversos microorganismos (algunos de ellos previamente citados), favoreciendo una colonización dominada por Bifidobacterias.

Respecto a la alimentación del recién nacido con leche de fórmula, se ha observado que la composición bacteriana de su tracto digestivo será diferente y abundarán principalmente Enterococos, siendo por tanto la colonización más pobre (35). Como se ha mencionado anteriormente, la microbiota intestinal cumple un papel clave en el desarrollo del neonato ya que presenta unas funciones características, por lo que al ser más pobre en composición y en variedad, dicho desarrollo será menos eficaz.

En un estudio en el que se realizó un seguimiento de la evolución de la microbiota intestinal a 11 bebés de madres brasileñas de baja condición económica, durante su primer año de vida, se vio un patrón bastante más estable en niños que recibieron lactancia materna exclusiva o predominante, respecto a los que recibieron lactancia artificial o introducción de sólidos de forma precoz. Además, se evaluó la estabilidad de la microbiota del recién nacido frente a ataques externos (infecciones, consumo de antibióticos, etc...) y se observó que la microbiota de los alimentados con lactancia materna era mucho más estable frente a estos cambios, lo que además refuerza las ideas actuales sobre la importancia de la alimentación en el primer año de vida (36–38).

Se ha visto que la lactancia materna, al contribuir al establecimiento y maduración del sistema inmune, presenta mayores ventajas, como son: disminución de la morbimortalidad, menores índices de infecciones, enfermedades inflamatorias, alergias, etc. En un estudio

realizado con lactantes de América latina, siendo poco menos de 2/3 alimentados con leche de fórmula y el 1/3 restante alimentados con lactancia materna exclusiva, se evaluó el número de ingresos hospitalarios. Por cada niño con lactancia materna exclusiva que presentó enfermedad diarreica aguda, se dieron 16 con lactancia artificial (39).

A partir de los 6 meses de vida, la introducción de alimento sólido variado, incluyendo carbohidratos no digeribles, tendrá un impacto en el establecimiento de la microbiota digestiva, aumentando la cantidad de Bacterioides y Firmicutes respecto a otras especies como Bifidobacterias, Proteobacterias y Actinobacterias. A medida que se transforma la composición bacteriana, también lo hace la capacidad funcional intestinal, permitiendo la metabolización de nuevos componentes (hidratos de carbono, vitaminas, xenobióticos o compuestos químicos contaminantes, etc.) (40). Parece que la introducción de alimentos sólidos determina dos fases distintas en la sucesión de microorganismos en el tracto digestivo infantil y una fuerte direccionalidad del cambio hacia la composición taxonómica y funcional de la microbiota materna. Estos cambios se sucederán hasta los tres primeros años de vida y culminarán como la microbiota habitual en adultos, mucho más compleja y especializada en sus funciones metabólicas (15,34) (Figura 5).

Otro aspecto relacionado con la alimentación a tener en cuenta en la adquisición de microbiota, especialmente la de la cavidad oral, es la dentición. En la colonización bacteriana oral se consideran dos estadios: la etapa pre-dentición (se inicia a las 8-16h tras el nacimiento, muy influenciada por el microbioma materno) y una segunda etapa que se inicia con la aparición de la dentadura primaria (iniciada normalmente entre los 6 y 12 primeros meses de vida). En esta segunda etapa, por tanto aparece un nuevo hábitat para la colonización bacteriana, en ella se instalarán nuevas especies, sin embargo serán predominantes las especies ya existentes en la etapa pre-dentición, evidenciando por tanto, la importancia del bioma materno transmitido en la instauración de la microbiota definitiva (37).

A continuación, se describen aspectos relacionados con los hábitos maternos que afectan a la composición química y microbiológica de la leche o bien, que afectan a la transmisión de microbiota madre-hijo (por ejemplo, a través del contacto con la saliva o con la piel).

2.2. Alimentación de la madre.

La alimentación materna influye más allá del embarazo, así en el neonato el aporte de nutrientes y elementos defensivos transferidos mediante la lactancia materna puede ser variado según el tipo de alimentación predominante en la madre. Estudios realizados con modelos animales han demostrado que una alimentación materna rica en grasa en el periodo de lactancia ha evidenciado mayor incidencia de enfermedades (hipertensión, obesidad, diabetes, etc...). Esta influencia se produce ya que dichos componentes transferidos en la lactancia contribuyen a la conformación de la microbiota intestinal. Además, se ha visto que la conformación de la microbiota presente en la leche materna, originada mediante la vía entero-mamaria también sufre variaciones. Por ejemplo, según la dieta materna; en un estudio en el que se administró probióticos orales con cepas de *Lactobacillus*, se vio que 6 de cada 10 mujeres presentaban dichas cepas en la leche materna. Respecto a otros componentes como los oligosacáridos o inmunoglobulinas presentes en la leche materna, pesar de la influencia en la composición de la microbiota intestinal del recién nacido, no hay evidencia suficiente sobre cómo la forma de alimentación de la madre influye en dicha composición transferida al recién nacido (16).

Otro elemento para tener en consideración, además de los alimentos consumidos en la dieta es, tal como se ha comentado más arriba, la forma de cocinado de estos, ya que influirá en la composición de los nutrientes que poseen por las diferentes reacciones químicas generadas. Al funcionar estos como sustrato para la microbiota intestinal, se van a generar

diferentes patrones en el bioma materno, el cual posteriormente es transferido al recién nacido (25).

Dadas las evidencias de disbiosis en el microbioma fecal de niños con sobrepeso, se está investigando la influencia del microbioma de madres obesas en la salud de la descendencia y su factor predictivo en el desarrollo de obesidad y enfermedad infantil (41). Además de las posibles consecuencias de la obesidad durante la gestación (hipertensión, diabetes gestacional, anomalías en feto-placenta, macrosomía del feto, etc.), parece que hay consecuencias en el desarrollo y salud en la etapa postnatal. Dichos efectos se aprecian ya en la composición de la leche materna (mayor concentración de insulina y leptina, mientras que menor nivel de adiponectina) (42).

Unos buenos hábitos alimentarios por parte de la madre, por tanto, influyen positivamente en el recién nacido gracias a la lactancia materna. Por ejemplo, el consumo diario de frutos secos (ej. nueces) que aportan vitaminas, minerales y otros elementos de carácter prebiótico (polisacáridos, polifenoles, etc..) influirá positivamente en dicho proceso. Es por ello, por lo que la alimentación en el periodo postparto es otro elemento para tener en cuenta en la instauración del bioma del recién nacido (43).

2.3. Exposición a antibióticos.

Como se ha visto en anteriores puntos, el consumo de antibióticos en el periodo gestacional y durante el parto tienen una gran influencia en el desarrollo y composición del bioma del recién nacido. Las etapas posteriores al parto no son una excepción y, el consumo de antibióticos por parte del neonato junto con la forma de alimentación, son los dos factores de mayor influencia en dicho desarrollo en los dos primeros años de vida.

Se estima que de media un recién nacido consumirá unos 3 tratamientos antibióticos durante sus dos primeros años de vida, dichos tratamientos además no siempre serán efectivos, pero, sin embargo, sí que interferirán en el desarrollo del bioma, destruyendo determinadas especies que podrán volver a formarse de forma progresiva en algunos casos, pero no en otros, cuando cese el tratamiento farmacológico. Además, la administración de antibioterapia puede hacer que proliferen determinados microorganismos que pueden alterar la homeostasis, como puede ser el crecimiento en exceso de hongos como *Candida albicans*.

Por otro lado, las cepas que sobreviven al efecto del antibiótico, pueden hacerse resistentes y crecer en número en exceso lo que posteriormente dificultará la recuperación de los microorganismos perdidos por el efecto del antibiótico (15,39).

En un estudio en el que se comparó la forma de alimentación en los primeros meses de vida, de un grupo de recién nacidos de similar condición socioeconómica (lactancia materna exclusiva, lactancia materna predominante y lactancia artificial), se vio que la resiliencia, es decir, la capacidad de adaptarse a los cambios de la microbiota del recién nacido (expuesto a antibióticos, por haber presentado infecciones respiratorias), fue muy dispar:

- El primer grupo (lactancia materna exclusiva): A pesar de presentar ligeras perturbaciones el primer mes, tras el consumo de antibióticos, los meses sucesivos la diversidad microbiana aumentó.
- En el segundo grupo (patrón mixto entre lactancia materna y alimentos complementarios antes del sexto mes de vida): Se observó que, a pesar de mantener las alteraciones durante los cinco primeros meses posteriores al consumo de antibióticos, tras este periodo la flora intestinal recuperó su diversidad.
- El tercer grupo (alimentación complementaria): Se estableció una composición intestinal diferente a la habitual de forma permanente.

Esta influencia de la forma de alimentación del recién nacido, como ya se mencionó en el apartado anterior, viene muy ligada al carácter simbiótico de la leche materna y refuerza las tesis sobre la importancia de la lactancia materna en las primeras etapas de la vida (38,44).

Se ha observado que la administración de antibióticos al recién nacido como la cefalexina en días posteriores al parto, reducen el nivel de Bifidobacterias y generan un aumento en exceso de Enterococos los primeros meses de vida. Por otro lado, también la administración de antibióticos a la madre en los primeros días de vida del recién nacido, tienen gran influencia. Así frente a la administración de ampicilina y gentamicina, se produce un aumento del Proteobacterias y una disminución de Actinobacterias y Lactobacilos (29).

Además, se ha propuesto la relación que tiene el consumo de antibióticos y la disbiosis generada en las primeras etapas de la vida con el desarrollo de determinadas enfermedades en la vida adulta (aspecto desarrollado en el capítulo 3). Estas enfermedades, principalmente se dan a nivel gastrointestinal, como sucede con la enfermedad inflamatoria intestinal (el consumo de antibióticos durante el primer año de vida, se ha relacionado con un riesgo 5 veces mayor), en la enfermedad de Crohn se ha visto que un consumo de 7 o más tratamientos aumenta el riesgo en 7 veces. También se han estudiado otras relaciones como la del síndrome de intestino irritable, obesidad, asma, diabetes, enfermedades neurocognitivas, dermatitis atópicas, etc... (45). Es por ello que, pese a la importancia que tienen los antibióticos para luchar contra enfermedades infecciosas en estas etapas de la vida, los potenciales problemas de salud (algunos de ellos incluso de carácter crónico), secundarios a las disbiosis que genera, deben ser tenidos en consideración. Por lo que, para no concurrir en una iatrogenia farmacológica, hay que reducir el consumo de este tipo de medicamentos a los estrictamente necesarios (15,19,39).

2.4. Polución ambiental y hábitos maternos no saludables.

Otro aspecto que influye durante el proceso de desarrollo de la microbiota intestinal en los primeros años de vida es la contaminación ambiental. Dicha contaminación puede originarse por medio de causas naturales y mediante actividades humanas (uso de combustibles fósiles, industria, automoción, etc.). Algunos ejemplos de dichos tipos de contaminación pueden ser (dióxido de carbono (CO₂), dióxido de azufre (SO₂), metales pesados, etc.). Hoy en día ya se conoce la relación de dichos contaminantes con algunas enfermedades principalmente de tipo respiratorio, circulatorio, cánceres, etc.; a nivel del tracto digestivo se ha relacionado como posible factor etiológico ante determinadas enfermedades inflamatorias y su motivo podría ser la influencia en la modulación de la microbiota intestinal por estos tóxicos.

Se han estudiado varias vías de acceso en el organismo de dichos contaminantes ambientales, una de ellas es la vía respiratoria, en la cual, los macrófagos presentes en el espacio alveolar fagocitarían dichos contaminantes y los llevarían al resto del organismo (hasta llegar al tracto digestivo). La otra vía, sería mediante la cavidad oral (por medio de alimentos o líquidos contaminados ingeridos en la dieta). En ambos casos la respuesta sería el aumento de citoquinas inflamatorias que contribuirían a una mayor permeabilidad intestinal y generar alteraciones en el desarrollo del bioma intestinal (21).

En varios estudios con modelos animales se ha visto cómo la exposición continua a determinadas cantidades de contaminantes del aire durante un periodo de tiempo concreto, generó cambios en el equilibrio normal de la microbiota intestinal (46). También se ha estudiado la exposición a aguas contaminadas con metales pesados de ratones que vivían en ambientes urbanos, respecto a grupos de control y se evidenció una disbiosis importante en la composición de dicha microbiota intestinal (47). A pesar de estas evidencias en animales, no se han desarrollado estudios significativos con muestras humanas, pero los resultados obtenidos hacen

plantearse la importancia de esta vía como posible fuente de modulación y desarrollo de la microbiota intestinal en las etapas iniciales de la vida (21).

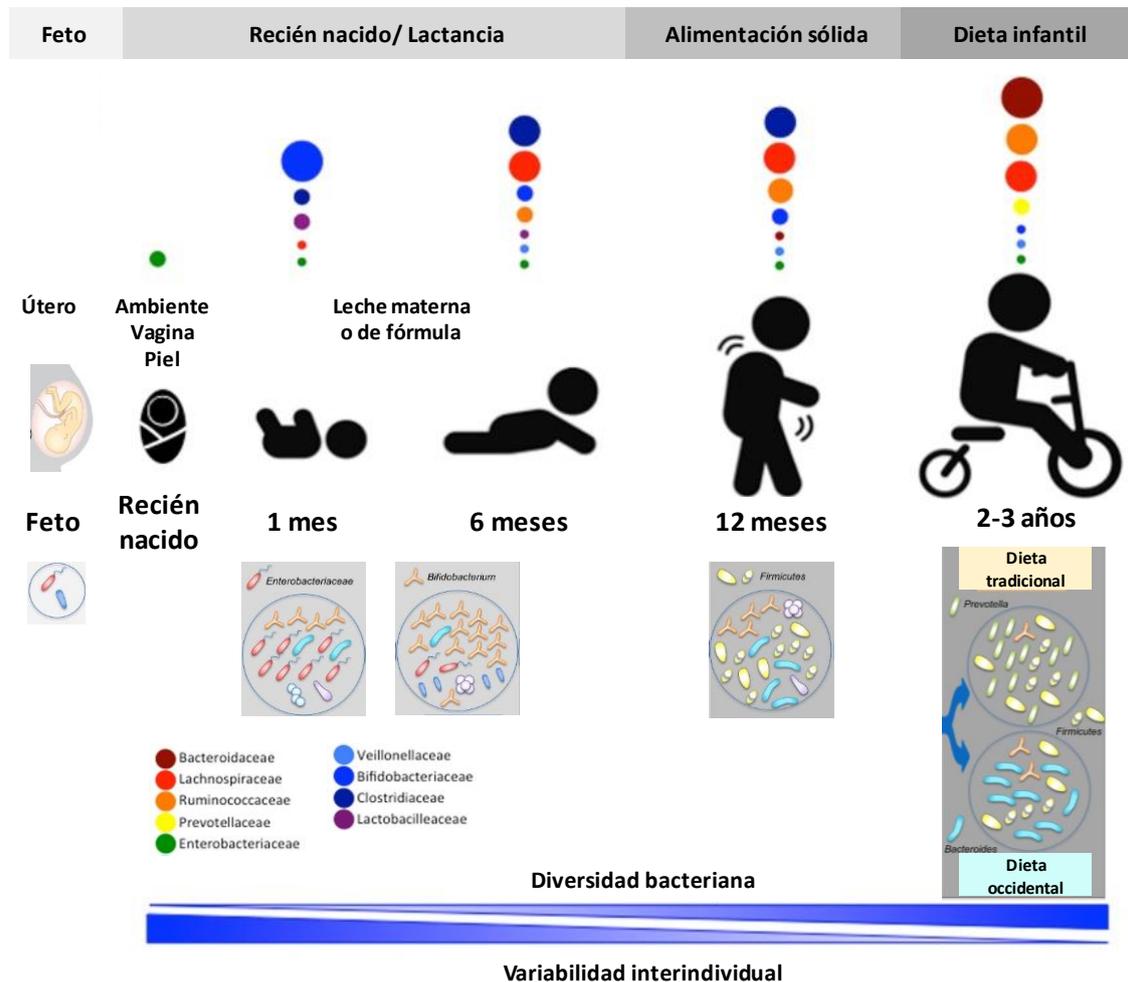


Figura 5. Evolución de la diversidad de la microbiota del tracto digestivo, desde la gestación hasta la infancia. Adaptada con permiso de (40,48).

Capítulo 2. PAPEL DE LA MICROBIOTA EN EL DESARROLLO PRENATAL Y POSTNATAL DEL SISTEMA INMUNE.

Los primeros 2 años de vida suponen una etapa crítica en la colonización microbiana del organismo humano y esta, a su vez, contribuye a la instauración inmunitaria, así como a generar la barrera protectora necesaria para la alimentación enteral que precisa el organismo. Las mucosas a nivel gastrointestinal constituyen una gran superficie de intercambio y comunicación entre el medio interno y el medio externo, que contribuye a la homeostasis entre el huésped y los millones de microorganismos que interactúan con él. Esta relación del organismo con la microbiota se inicia muy temprano en la vida, a fin de garantizar dicha homeostasis, de lo que se encarga principalmente el sistema inmunitario.

Desde hace tiempo se sabe que la placentación ofrece un rico intercambio molecular entre la madre gestante y el feto en desarrollo, que ha permitido al ser humano la evolución de un sistema nervioso con funciones cognitivas avanzadas. Este intercambio, producido a través del cordón umbilical, implica a casi todos los nutrientes, a gases de la respiración, a productos de excreción y a compuestos xenobióticos (fármacos, tóxicos, metales pesados, etc.). Además,

recientemente se ha descubierto mediante experimentos en animales que moléculas procedentes de la microbiota intestinal materna también son intercambiadas con el feto. La microbiota materna contribuye no sólo a obtener el máximo rendimiento energético de los nutrientes, sino también a la producción de vitaminas, ácidos grasos y al metabolismo de toxinas y productos xenobióticos (procedentes de plantas o fármacos). La colonización con microbiota materna o sus productos puede darse tanto a través de la placenta (en el periodo prenatal) o de la leche (en la lactancia postnatal). Además, el traspaso de anticuerpos de tipo IgG, IgM e IgA bien a través de la placenta o de la leche materna es otro elemento crucial para la tolerancia a antígenos y microbiota maternos y la defensa pasiva frente a microorganismos potencialmente patógenos (49) (Figura 6).

Experimentos hechos en animales muestran que componentes de la microbiota materna ejercen efectos duraderos, tanto inmunológicos como no inmunológicos, en la descendencia, sugiriendo que la colonización microbiana del recién nacido dirige la reprogramación genética de algunos de sus tejidos (mediante mecanismos epigenéticos) a largo plazo, lo que puede tener consecuencias para la salud del individuo a lo largo de toda su vida (50).

Así pues, desde el punto de vista inmunológico, parece que la función de la madre gestante es preparar a la mucosa intestinal inmunológicamente inmadura del recién nacido para lograr una colonización saludable por una microbiota estable, que ofrezca protección a lo largo de toda la vida.

La importancia de este intercambio arriba descrito para el desarrollo saludable del feto es asumida actualmente por la gran mayoría de las mujeres gestantes, que cuidan su alimentación y procuran evitar hábitos poco saludables (tabaquismo, ingesta de alcohol, consumo excesivo de fármacos, etc.). El enorme impacto de una nutrición deficiente de la madre en la salud de la descendencia ha sido apreciado no sólo en estudios en animales de granja, sino también en las condiciones de malnutrición vividas por la población europea al final de la Segunda Guerra Mundial (51).

En este sentido, la nutrición materna durante la gestación (periodo prenatal) y la lactancia (periodo postnatal) tienen un efecto determinante en la composición de la microbiota del recién nacido lo que, a su vez, va a condicionar el desarrollo y la maduración de su sistema inmunitario (52).

El principal lugar anatómico de interacción entre microbiota y huésped son las mucosas, en particular, el tracto digestivo. Ya desde el saco uterino, comienza el proceso de colonización (en un grado muy bajo) y maduración del tracto gastrointestinal, el cual continuará tras el nacimiento. Se cree que la deglución de líquido amniótico (ya desde la semana 10 de gestación) constituye la primera exposición y medio de desarrollo de microorganismos en el tracto digestivo. Posteriormente con el parto, la microbiota inicialmente instaurada (Firmicutes, Bacteroidetes, Bifidobacterium, etc.) va a ser uno de los principales agentes responsables del desarrollo de una microbiota estable y va a contribuir a la maduración del sistema inmunitario. No obstante la posible exposición a microorganismos potenciales patógenos, hace obligado un mecanismo de selección y control para proteger frente a ellos (15,17,53).

La propia anatomía intestinal, permite generar una barrera física gracias a las fuertes uniones que se establecen entre las células epiteliales, lo que bloquea los espacios intercelulares. Además el borde entérico en cepillo y la presencia permanente de moco así como la producción de un gran número de sustancias microbianas (ej. lisozimas) o la activación de células del sistema inmune también contribuyen en este sentido. Todo ello junto a la presencia

de microorganismos comensales colabora en el proceso de “resistencia a la colonización” por potenciales patógenos.

Las células del epitelio intestinal, como resultado de la interacción con los microorganismos comensales, generan señales de inmunoregulación que permiten la tolerancia hacia dichos microorganismos evitando la activación de los procesos defensivos, que por otra parte, se activarán selectivamente frente a otros organismos de carácter patogénico.

El sistema inmune gastrointestinal está equipado con mecanismos de defensa innatos (presentes en el organismo en el momento del nacimiento y heredados genéticamente) y adaptativos o adquiridos (desarrollados a lo largo de la vida del individuo en respuesta al ambiente y con capacidad de memoria). La defensa innata es llevada a cabo por células tales como macrófagos, células dendríticas, leucocitos polimorfonucleares o PMN, células Natural Killer o NK, linfocitos intraepiteliales (en inglés, IELs), células linfoides innatas (en inglés, ILCs), etc., que poseen receptores de superficie (de tipo Toll o TLRs, de tipo NOD o NLRs, etc.) para reconocer Patrones Moleculares Asociados a Patógenos (en inglés, PAMPs). Constituyen la primera línea de defensa encargándose de producir citoquinas y citotoxinas para eliminar patógenos o células infectadas, además de alertar y reclutar a las células de la inmunidad adaptativa. Éstas son linfocitos T cooperadores con diversos perfiles efectores (en inglés, Th; p.ej. Th1, Th2, Th17, etc.), linfocitos T ctl (citotóxicos) y linfocitos B (que se pueden diferenciar tras activarse en células plasmáticas secretoras de anticuerpos) (19).

Es de destacar que aproximadamente el 70% de las células del sistema inmune se localizan en el tracto gastrointestinal (15,54). Allí están distribuidas entre diferentes localizaciones que, en conjunto, se denominan Tejido Linfoide asociado al tracto Digestivo (en inglés, GALT), el cual se desarrolla prenatalmente, pero que, completa su desarrollo en la etapa postnatal, gracias principalmente a interacciones con la microbiota (55). Intercalados difusamente entre las células epiteliales intestinales están los IELs que aportan citotoxicidad inmediata para eliminar a células epiteliales infectadas y las células M, encargadas de rastrear el lumen en busca de antígenos. Además, en la lámina propia hay macrófagos que colaboran en el rastreo y detección de potenciales agentes patógenos que hayan podido atravesar la barrera epitelial, ILCs capaces de reconocer diferentes tipos de patógenos o alérgenos, linfocitos Th efectores y células plasmáticas productoras de IgA. Por otro lado, en algunas zonas del tracto digestivo, justo bajo el epitelio, hay estructuras linfoides organizadas que contienen varias poblaciones especializadas de células inmunitarias. Son los sitios donde se inicia la respuesta inmunitaria, por lo que se llaman “sitios inductivos” e incluyen a las placas de Peyer, que se encuentran repartidas a lo largo de la lámina propia del intestino delgado (principalmente en el íleon) en forma de folículos linfoides agrupados, los ganglios mesentéricos y folículos linfoides dispersos. Allí, las células M y las células dendríticas presentan los antígenos que han atravesado el epitelio a los linfocitos T, activándolos, y en consecuencia, pudiendo los linfocitos Th activar a su vez a los linfocitos B para que produzcan anticuerpos (principalmente de tipo IgA) (15,33,55) (Figura 7).

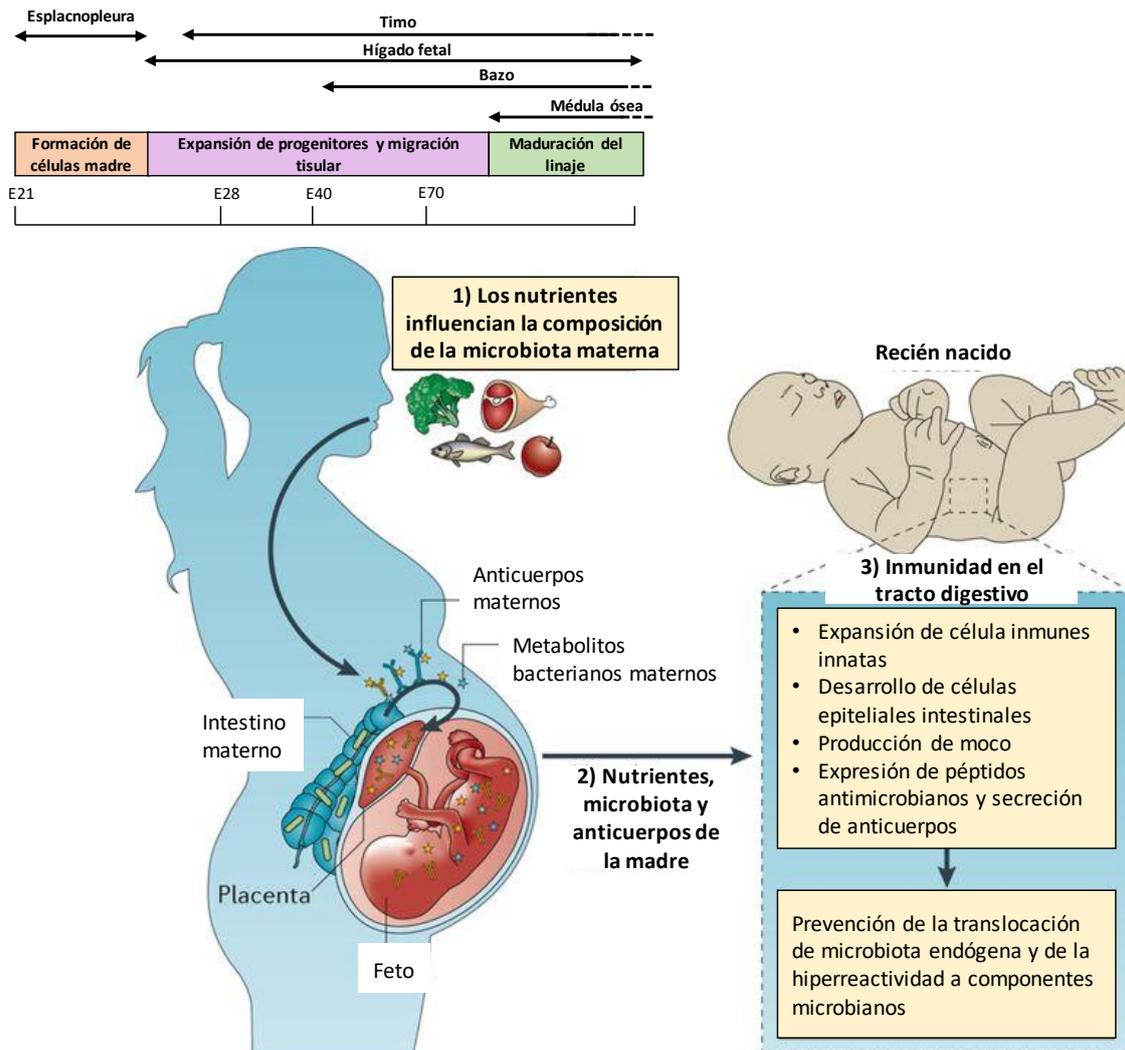


Figura 6. Influencia de la microbiota materna en el desarrollo inmunológico. Durante la gestación tiene lugar el desarrollo de los órganos linfoides primarios y secundarios, así como la colonización inicial del feto, bajo la influencia de los metabolitos microbianos producidos en la digestión de los nutrientes ingeridos por la madre. Tras el nacimiento, la exposición a los nutrientes, la microbiota y los anticuerpos maternos (adquiridos mediante la lactancia), modulará la maduración del sistema inmunitario y el establecimiento de una microbiota estable. Modificada con permiso de (54).

Se sabe que una exposición neonatal temprana a la flora vaginal materna puede contribuir a reducir la creación de células secretoras de citoquinas pro-inflamatorias (ej. células natural killer o NK), lo que genera un ambiente inmunoregulador (tolerante) que facilita la instauración de una flora comensal permanente. Así, la flora bacteriana intestinal promueve la expansión y adquisición de la actividad citotóxica de los IELs y participa en la inducción y mantenimiento de la tolerancia oral frente a antígenos presentes en la dieta, potenciando la producción de IgA por las células plasmáticas de la lámina propia. Además, los microorganismos comensales al interactuar con las células presentadoras de antígeno, la promoviendo la generación de células T reguladoras que crean un ambiente inmunológico de tolerancia frente a la microbiota comensal.

Con el nacimiento, la cantidad de IgA generada es escasa y procede fundamentalmente de la leche materna, pero con el paso del tiempo el contacto con diversos organismos permite al sistema inmune generar memoria frente a dichos organismos y producir los anticuerpos de tipo IgA necesarios como mecanismo defensivo. Esto permite bloquear la adhesión de dichos

microorganismos a la superficie intestinal, sin iniciar reacciones inmunológicas que generen un importante daño a nivel tisular. Por tanto, las IgA cumplen un importante papel en el desarrollo y distribución de la microbiota intestinal del huésped (56). La exposición a los diferentes factores pre y postparto, mencionados en el capítulo 1 (tipo de parto, lactancia, alimentación complementaria, etc.), permitirán por tanto al recién nacido tener una mayor o menor capacidad inmunitaria y una menor o mayor tendencia a la disbiosis, lo cual está asociado a un mayor riesgo de presentar determinados trastornos que se detallarán en el próximo capítulo (15,56,57).

Sin embargo, a pesar de que el recién nacido posee un sistema inmunitario desarrollado, aún no es funcionalmente maduro, lo que aporta un periodo ventana para poder generar tolerancia frente a antígenos alimentarios (esencial para la introducción de dieta sólida) y proteger a los tejidos y órganos aún inmaduros de respuestas inflamatorias potencialmente dañinas. En ello se basan las intervenciones terapéuticas comentadas en el último capítulo de este trabajo, que son dirigidas a modular el sistema inmunitario infantil a través de la microbiota, a fin de prevenir, paliar o corregir enfermedades de base inmunológica.

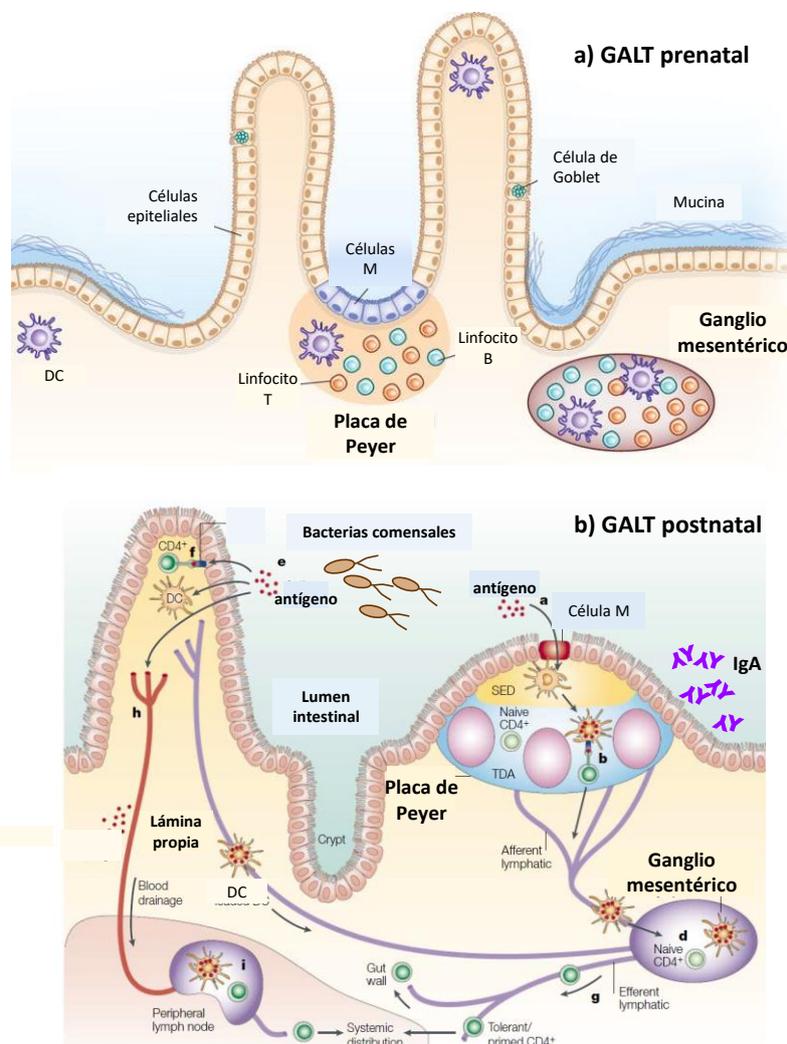


Figura 7. Desarrollo y maduración de tejido linfático del tracto digestivo (GALT). El desarrollo inicial de las placas de Peyer y los ganglios mesentéricos ocurre antes del nacimiento y la colonización microbiana. Tras el nacimiento la interacción entre las bacterias comensales y el sistema inmunitario permiten la maduración completa de éste y la colonización por la microbiota. Modificada con permiso de (57,58).

Capítulo 3. MICROBIOTA DEL TRACTO DIGESTIVO Y SALUD INFANTIL

Como se ha comentado en el capítulo anterior, la microbiota intestinal tiene un papel clave en el desarrollo del sistema inmunológico, especialmente en las primeras etapas de la vida. La flora intestinal interactúa con las células defensivas dando lugar a un determinado nivel de tolerancia ante la potencial respuesta defensiva inmune, garantizando la homeostasis en el organismo. En consecuencia, un elevado nivel de disbiosis se ha relacionado con el desarrollo de diversas patologías infantiles o incluso de la edad adulta que afectan a diversos órganos y tejidos, como se comentará a continuación (29) (Figura 2).

1. Enfermedades metabólicas (obesidad, diabetes tipo 1).

Las alteraciones metabólicas potencialmente generadas por una disbiosis intestinal en la edad pediátrica incluyen a la diabetes mellitus tipo I y la obesidad. La **diabetes tipo 1** es una enfermedad de carácter inmunomediado, en la que se produce una pérdida progresiva de células pancreáticas de los islotes de Langerhans, cuya función principal es la producción de insulina. En esta enfermedad se ha evidenciado un deterioro de la mucosa intestinal que repercute en un aumento de la permeabilidad intestinal, lo que hace pensar que la disbiosis podría ser uno de los factores etiológicos de dicho proceso. Además dicha alteración intestinal podría influir en la aparición de otros procesos patológicos asociados como: síndrome metabólico, aumento de la grasa visceral y enfermedades renales. Respecto a otros tipos de diabetes ningún estudio los ha relacionado con alteraciones en la microbiota intestinal (59).

En la actualidad, la **obesidad** es un problema epidemiológico a nivel global y consiste en una acumulación anormal o excesiva de grasa, potencialmente peligrosa para la salud. La obesidad también está asociada a cambios de la permeabilidad intestinal generados por alteraciones en la microbiota intestinal. Además, está asociada al desarrollo de otras patologías como son: diabetes, reflujo gastroesofágico, hígado graso no alcohólico, enfermedades inflamatorias autoinmunes, colelitiasis, etc. (60).

La dieta es uno de los principales factores que participan en la alteración de la microbiota intestinal, especialmente una dieta rica en grasas durante todo el periodo periparto por parte de la madre. En la sociedad actual cada vez está aumentando más el consumo de grasas poco saludables mientras que está disminuyendo el consumo de fibra. Por ello, se está perdiendo parte del poder probiótico de una alimentación sana y equilibrada. Además se ha evidenciado que un exceso de peso corporal materno aumenta la aparición de obesidad en el neonato. El estilo de alimentación materno genera modificaciones en la composición microbiana y molecular de la leche materna que posteriormente es consumida por el recién nacido. Otros factores asociados a la disbiosis infantil pueden ser: consumo de leche de fórmula, consumo de antibióticos, tipo de parto, genética, medio ambiente, etc. (16,17,61,62).

Los dos primeros años de vida suponen una etapa en la que se suceden cambios en el bioma intestinal por la influencia de diversos factores. En individuos sanos, destacan cinco filos bacterianos principalmente: Firmicutes, Bacteroides, Actinobacterias, Proteobacterias y Fusobacterias. Una desviación en la composición de estos tipos de bacterias, puede ser la base de diversos procesos patológicos, como es el caso de la obesidad y la diabetes mellitus tipo I. Así, un aumento significativo de Firmicutes y de Bacteroides, se ha relacionado con el desarrollo de diabetes tipo 1 y obesidad. Por ejemplo, los Bacteroides presentan un papel clave en la extracción de energía (catabolismo de hidratos de carbono, como los presentes en la leche) y en el desarrollo inmunológico (desarrollo de linfocitos T-CD4 y producción de citoquinas de carácter anti-inflamatorio). En estudios realizados con modelos murinos, se evidenció que al colonizar el

intestino de ratones libres de gérmenes con la microbiota convencional de individuos normales, se dio un aumento significativo en los niveles de grasa corporal así como en la resistencia del organismo a la insulina, aunque ello fuera acompañado de una baja ingesta calórica (16,17,21).

La instauración de dichas alteraciones metabólicas en el organismo asociadas a la disbiosis intestinal viene dada por varios mecanismos (17,55,59):

1. La microbiota intestinal participa en la obtención de energía del organismo a partir de los nutrientes de la dieta. Así, los hidratos de carbono complejos son degradados a monosacáridos y ácidos grasos de cadena corta (acetato, propionato y butirato), gracias a la acción de las enzimas bacterianas así como a su capacidad fermentativa. Por lo que un desequilibrio en la flora intestinal, puede generar una actividad enzimática y/o fermentativa desmesurada que influya en la instauración de alteraciones metabólicas en el huésped.
2. La activación tanto del sistema inmune innato como adaptativo, es clave en el proceso inflamatorio. La presencia de lipopolisacáridos en abundancia en la pared de determinadas cepas bacterianas (especialmente Gram negativas), es considerado como el detonante de los procesos inflamatorios, ya que al ser reconocidos por las células defensivas desencadena una respuesta inflamatoria de bajo grado pero permanente que afecta inicialmente a los órganos y tejidos metabólicos (intestino, hígado, páncreas, tejido adiposo, músculo, etc.), pero que puede terminar afectando a órganos distales (corazón, sistema nervioso central, etc.). Además, adipoquinas liberadas por el propio tejido adiposo inflamado también contribuyen al proceso inflamatorio crónico.
3. Por otro lado, esta liberación de citoquinas inflamatorias, como es el caso de la zonulina (modulador de las uniones intracelulares), desencadena un aumento de la permeabilidad del epitelio intestinal, lo que facilitando una mayor absorción de moléculas y translocación de microorganismos comensales o potenciales patógenos a la lámina propia, lo que puede contribuir aún más a la estimulación de la respuesta inflamatoria.

Por todo ello en la etapa pre y postparto es fundamental seguir una dieta sana y equilibrada para reducir el riesgo de sufrir enfermedades de carácter metabólico en la madre y en la descendencia. Se ha evidenciado que el seguimiento de una dieta baja en grasas saturadas y azúcares simples se relaciona con una menor incidencia a largo plazo de obesidad y diabetes. Por ejemplo, una dieta rica en pescado está relacionada con un bajo grado inflamatorio a nivel intestinal (16,63).

2. Enfermedades intestinales inflamatorias y autoinmunes (colon irritable, enterocolitis, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, enfermedad celíaca).

La potencial disbiosis intestinal, generada por diversos factores epigenéticos (dieta materna, tipo de lactancia, tipo de parto, consumo de antibióticos, etc.) que afectan a la instauración de la microbiota comensal, parece estar relacionada con diversas patologías infantiles de carácter inflamatorio y autoinmune a nivel intestinal, como es el caso del síndrome de intestino irritable, enterocolitis necrotizante (colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn) y celiacía.

El **síndrome de intestino irritable** es un trastorno de la función digestiva, que cursa con hinchazón, molestias abdominales y alteraciones en las deposiciones (estreñimiento y/o diarrea). Está vinculado a alteraciones en la composición microbiana intestinal, ya que en pacientes con síndrome de intestino irritable se ha evidenciado un incremento de 2 veces en la relación entre Firmicutes y Bacteroides, así como una menor cantidad de Lactobacillus y

Bifidobacterium. También se ha encontrado una mayor cantidad de proteobacterias y Ruminococcus. Este desequilibrio bacteriano, contribuye a aumentar la permeabilidad intestinal y a desencadenar los procesos inflamatorios. Además el desequilibrio bacteriano en favor de bacterias anaerobias, genera una mayor producción de gas metano (CH₄) que influye negativamente en la eliminación intestinal, aumenta el riesgo de diverticulosis así como de cáncer de colon y es considerado uno de los principales factores etiológicos del síndrome de intestino irritable. El consumo de antibióticos podría ser uno de los principales factores en dicho desequilibrio intestinal (19,29).

La **enterocolitis necrotizante**, es una enfermedad intestinal especialmente grave en recién nacidos (la tasa de mortalidad puede alcanzar el 30%) que cursa con inflamación a nivel del colon que daña el epitelio intestinal. El parto prematuro (inferior a la semana 37 de gestación) así como el bajo peso al nacer (inferior a 1,5 Kg) son considerados los principales factores de riesgo pues generan una inmadurez en la composición de la microbiota intestinal que produce una menor motilidad intestinal, una falta de desarrollo de la mucosa intestinal (alterando la función de barrera) y una inmadurez del sistema inmunológico. La alimentación por medio de leche de fórmula también se ha relacionado con desarrollo de enterocolitis necrotizante, mientras que la lactancia materna se ha evidenciado como factor protector. La enterocolitis necrotizante, no se ha relacionado con un desequilibrio concreto en la microbiota intestinal, sino que se debe a un trastorno generalizado en la composición del bioma intestinal (19,29).

La **enfermedad inflamatoria intestinal (EII)**, es una inflamación crónica que puede aparecer en diferentes tramos del tracto intestinal e incluye a la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa, siendo la colitis, más limitada al colon. Ambas cursan con diarreas profusas, dolor intestinal, astenia y pérdida de peso. En cuanto a las lesiones que generan, en la enfermedad de Crohn la afectación es transmural y las lesiones son de tipo granulomatoso y fibroso. En la colitis, aparece distorsión estructural a nivel de la mucosa y la afección es más difusa y simétrica (64). Se ha evidenciado que las alteraciones en la microbiota intestinal contribuye como factor etiológico y sintomatológico en el proceso patológico. Por ejemplo, en estudios de la enfermedad de Crohn en gemelos, se ha observado un bioma intestinal semejante cuando ambos están sanos, pero cuando uno de los gemelos sufre la afección, ello va acompañado de importantes alteraciones en el bioma intestinal. El consumo de antibióticos en las primeras etapas de la vida así como el tipo de parto se han descrito como los principales factores de la disbiosis intestinal que provoca la enfermedad inflamatoria intestinal (29).

La **enfermedad celíaca** es otra de las patologías digestivas relacionada con la disbiosis de la microbiota intestinal. El contacto con alimentos que presentan gluten puede generar una reacción inmunológica aberrante directa en la mucosa intestinal, generando una respuesta inflamatoria. En un estudio realizado en Suecia, durante un repunte de los casos de celiaquía, se cultivaron las bacterias intestinales de adultos enfermos (considerado como el principal factor etiológico) y se vio una similitud entre dichas cepas y las de los nacidos durante ese periodo (19).

3. Enfermedades alérgicas (asma, dermatitis).

Otro grupo de patologías inmunomediadas influenciadas por situaciones de disbiosis a nivel intestinal, son las de carácter alérgico (asma, dermatitis atópica, alergias alimentarias, etc.). Ello se debe al papel vital de la microbiota intestinal en la instauración del sistema inmune en las primeras etapas de la vida, tal como se ha comentado en el capítulo anterior.

En la actualidad, la incidencia de enfermedades de carácter alérgico no para de aumentar, principalmente en países industrializados (29,65). Se apunta a los cambios en el estilo

de vida que se vienen dando en la sociedad actual como los principales desencadenantes de las disbiosis que aumentan el riesgo de sufrir enfermedades alérgicas. Autores como Strachan, han propuesto que el exceso de higiene, disminuye el grado de exposición microbiana, lo que repercute negativamente en la maduración del sistema inmune y la generación de tolerancia. Se ha evidenciado que recién nacidos que conviven con más hermanos o incluso con animales domésticos o en granjas, tienen una menor incidencia de enfermedades alérgicas, al sufrir una exposición mayor y más diversa a microorganismos que contribuyen en la instauración del bioma intestinal y por tanto en el desarrollo del sistema inmune. Otro factor importante de gran influencia en dicho proceso, es la exposición a antibióticos, pues se ha apreciado que el grado de disbiosis es directamente proporcional a dicho nivel de exposición, principalmente en las primeras etapas de la vida (21,29).

El periodo de gestación también es de vital importancia, donde el consumo materno de antibióticos se ha relacionado con un mayor riesgo de alergias. El entorno de vida materno es otro de los factores que influyen en el riesgo del bebé de padecer alergias. Así, en madres que desarrollan el embarazo en entornos rurales, al haber una exposición a microorganismos más diversa, se reduce el riesgo de su sufrir alergias en él bebe.

La lactancia materna es considerado otro de los factores protectores, especialmente del asma, debido a su carácter pre y probiótico, influyendo en la modulación del sistema inmune., Así, disminuye la exposición a infecciones respiratorias de vías bajas (consideradas como un factor que incrementa el riesgo de padecer asma). Dicho efecto protector es más notable en los países de renta media y baja, ya que están más expuestos a infecciones de carácter respiratorio. Dos factores muy ligados a la lactancia materna son: el arraigo cultural de la lactancia materna y las políticas instauradas respecto a la promoción de la lactancia materna. Además, el contacto piel con piel entre el lactante y la madre es considerado otro factor protector posiblemente debido a la transmisión de microbiota materna. En contraposición con la lactancia materna exclusiva, la alimentación mediante leche de fórmula no presenta el mismo carácter pre y probiótico debido a su composición, por lo que la susceptibilidad a sufrir enfermedades de carácter alérgico es mayor en los niños alimentados con ella (66).

El consumo de alimentos de carácter pre y probiótico, durante el proceso de gestación y posteriormente, por su influencia positiva en la modulación del sistema inmune a través de la microbiota comensal, es considerado otro importante factor en la disminución del riesgo de sufrir enfermedades de carácter alérgico como el asma y la dermatitis (67).

En los primeros momentos de la vida, el bioma intestinal contribuye a conformar el sistema inmune humano, por lo que un desequilibrio en su composición va a influir en mayor desarrollo de enfermedades alérgicas como: asma bronquial, dermatitis atópica, rinitis alérgica, conjuntivitis, urticaria y alergias alimentarias (65).

El **asma** es un trastorno inflamatorio crónico a nivel pulmonar, que cursa con disminución del flujo de aire espiratorio, sibilancias, disnea, opresión torácica y tos de intensidad variables. Está muy ligado a factores ambientales y hereditarios. La disbiosis en las primeras etapas de la vida es una de las causas principales. Se ha evidenciado que un exceso de *Clostridium difficile*, que puede aparecer por consumo prolongado de antibióticos como la Vancomicina, aumenta el riesgo de padecer asma. No obstante, debido a que las pruebas para diagnosticar el asma son complejas de realizar en los primeros años de vida, se trata de una enfermedad infradiagnosticada (29,66).

La **dermatitis atópica o eccema** es una enfermedad inflamatoria aguda que aparece en la piel y que cursa con prurito, eritema, vesiculación, exudación serosa y formación de costras. Su

incidencia ha aumentado en estos últimos años. Una mayor presencia de *Escherichia Coli* y *Clostridium difficile* a nivel intestinal durante los primeros meses de vida se ha asociado con un mayor riesgo. Por otro lado, se ha demostrado la importancia de una lactancia materna exclusiva los primeros meses de vida como factor protector frente a dicha enfermedad aunque dicho nivel de protección disminuye si la madre presenta dicha patología, pese a recibir lactancia materna exclusiva, debido a una disminución de bifidobacterias en la leche materna (29).

Las **alergias alimentarias**, son reacciones adversas que provoca el sistema inmune ante el contacto con sustancias presentes en determinados alimentos, en la mayoría de los casos, de carácter proteico. Los alimentos que mayor número de alergias provocan suelen ser: leche, huevos, frutos secos, trigo, pescados y mariscos. Cursan con urticaria, hinchazón, molestias gastrointestinales, dificultad respiratoria e incluso en los casos más graves pueden producirse reacciones anafilácticas que pueden comprometer la vida. Se ha propuesto un desequilibrio en el bioma intestinal como una de las principales causas (29).

4. Enfermedades neurológicas (autismo).

El desequilibrio en la microbiota intestinal también influye en el sistema nervioso central (SNC) en forma de enfermedades neurológicas debido a la comunicación bidireccional existente entre el sistema nervioso central y el sistema nervioso intestinal. Desde hace relativamente poco se conoce esta relación, debido a la capacidad de producir neurotransmisores por parte del sistema nervioso entérico como la serotonina o el ácido gamma-aminobutírico (GABA). Dicho desequilibrio puede generar la desactivación de las vías nerviosas y el desarrollo de patologías como: depresión, ansiedad y autismo (16).

El **autismo o trastorno del espectro autista (TEA)** agrupa a un conjunto de discapacidades del desarrollo con implicaciones negativas a nivel comunicativo, social, conductual y en la motricidad fina. Adicionalmente pueden desarrollarse otras alteraciones en el sistema nervioso (macrocefalia, aumento del número de células de Purkinje, alteraciones en lóbulos frontal y temporal, etc.). La mayoría de jóvenes que lo sufren son diagnosticados a partir de los 4 años, cuando dichas alteraciones son más evidentes (68). La prevalencia de TEA ha aumentado enormemente en las dos últimas décadas (en parte por las mejoras en la observación y en el diagnóstico), estimándose que en el año 2018 era padecida por 1 de cada 160 niños en el mundo (69).

Estudios recientes sugieren que el TEA no es una alteración cerebral primaria, sino que se trataría de una alteración a nivel de todo el organismo, con alteraciones sistémicas en la función metabólica e inmunológica (70). El eje rector implicado en las alteraciones neurológicas, es el formado por cerebro-intestino y microbiota. Tal es así, que en niños con TEA se han apreciado cambios en la composición del microbioma fecal y las patologías gastrointestinales son más incidentes en personas autistas (71). La interacción entre el bioma intestinal y el sistema nervioso viene dada por tres mecanismos que predominaran más o menos, según el tipo de desequilibrio en la microbiota (72):

1. La interacción de la microbiota con las células de la mucosa epitelial.
2. La interacción de la microbiota con células del sistema inmune (sobre todo con mastocitos, responsables de la respuesta alérgica secundaria a la liberación de histamina).
3. Mediante efectos de metabolitos microbianos (ácidos grasos de cadena corta, triptófano, etc.). El aumento de neurotransmisores (GABA o serotonina), es potenciado por un incremento de los niveles de triptófano, es cual es precursor de la serotonina. La

serotonina, es la encargada de regular el nivel de ánimo, sueño, apetito, temperatura corporal, memorización, etc. Ante una deficiencia pueden aparecer síntomas como (ansiedad, insomnio, baja concentración, cambios en el estado de ánimo, etc.).

Estos tres mecanismos van a influir en la permeabilidad intestinal, reduciendo la función de barrera de la mucosa intestinal, lo que permite el paso de diversas moléculas a la submucosa intestinal y de ahí a la circulación sanguínea. En pacientes autistas se va evidenciado un mayor grado de permeabilidad intestinal, que da lugar al desarrollo de una respuesta inmune inflamatoria (debido a un aumento en la liberación de citoquinas de carácter proinflamatorio como p.ej. el factor de necrosis tumoral alfa o TNF- α) capaz de atravesar la barrera hematoencefálica y llegar a deteriorar el componente mielínico e incluso a generar trastornos afectivos (68,73).

Así pues, mientras que hasta hace poco el TEA era considerada como una enfermedad de causa principalmente genética, las evidencias más recientes apuntan a una fuerte influencia ambiental en su etiología. La falta de equilibrio en la microbiota intestinal, relacionado con el potencial desarrollo de las enfermedades neurológicas mencionadas, tiene su origen en varios factores ambientales que pueden tener efectos epigenéticos en la microbiota y en el huésped:

1. Uno de los principales factores es la **dieta**. Se ha evidenciado que una dieta elevada en grasas en el periodo gestacional, repercute en los niveles de oxitocina y esto a su vez contribuye a un déficit en la transmisión de la microbiota intestinal a la descendencia. Por ejemplo, en mujeres que siguieron una dieta alta de grasas se redujo el nivel de *Lactobacillus reuteri* y tras el refuerzo probiótico a su descendencia se observó una mejora en el comportamiento (al reducir el estrés y la ansiedad) por el respectivo aumento de oxitocina y la disminución de citoquinas pro-inflamatorias. Por la misma razón, algunos profesionales están restringiendo el consumo de gluten y caseinatos (aunque no hay consenso a este respecto) al considerar que algunas de estas sustancias atraviesan la barrera epitelial intestinal, accediendo a la circulación sistémica y finalmente llegando al SNC, donde actúan como falsos neurotransmisores además de reforzar la respuesta inflamatoria por parte del sistema inmunológico (16,68,73).
2. La **contaminación ambiental** (partículas de pequeño tamaño suspendidas en el aire, NO₂, ozono, etc.) es otro factor que parece influir en el desarrollo neurológico y en la función inmunitaria, aunque los estudios sobre la severidad y la actividad de la enfermedad en niños son muy limitados. Los mecanismos de daño serían neurotoxicidad, activación de la microglía, desequilibrio en la microbiota que aumenta la permeabilidad intestinal, estimula la respuesta inmune y da lugar a reacciones de carácter inflamatorio (21,74,75).
3. Otro de los factores es el **estrés**, el cual se ha visto que induce cambios en el bioma intestinal rápidos y prolongados en el tiempo, pudiéndose mantener incluso en la etapa adulta (por ejemplo, en el estrés por separación en las primeras etapas de la vida)(74).
4. Se ha evidenciado también que la existencia de **infecciones** en las etapas pre y postnatales están vinculadas con un aumento de casos de alteraciones de carácter neurológico (21).
5. El consumo de **antibióticos** durante la gestación y en los primeros años de vida también se ha relacionado con el desarrollo de autismo. Se está estudiando en la actualidad el posible mecanismo de inducción de esta enfermedad por activación transcripcional de determinados alelos a nivel genético (73,74).

Capítulo 4. POSIBLES INTERVENCIONES TERAPÉUTICAS DIRIGIDAS A LA MICROBIOTA DEL TRACTO DIGESTIVO INFANTIL

La importancia del primer periodo de la vida en la susceptibilidad a las enfermedades inmuno-mediadas a lo largo de la vida, junto con la conformación de la microbiota en ese momento, hace que éste sea un periodo ventana en el que intervenir en la interacción microbiota-huésped para lograr la homeostasis inmunológica. Así, debido a los motivos expuestos en los capítulos 2 y 3, estrategias dirigidas a la reducción de la disbiosis en la microbiota intestinal, parece un factor elemental para evitar el potencial desarrollo de múltiples enfermedades (Figura 8).

De forma general, el seguimiento de las siguientes recomendaciones higiénico-dietéticas, puede ser una forma útil de reducir el riesgo de padecer dichas patologías:

- A nivel **higiénico**, un bajo consumo de cosméticos de dudosa composición y trazabilidad así como un buen nivel de higiene en la vía oral, son factores clave.
- A nivel **nutricional**, es cierto, que en ocasiones el seguimiento de dietas bajas en calorías y la realización de ejercicio físico, es una buena estrategia en la pérdida de peso corporal, pero en ocasiones dicha pérdida puede verse limitada en el tiempo, por lo que el planteamiento de nuevas estrategias de mayor eficiencia puede ser una alternativa a los planteamientos tradicionales. El seguimiento de una alimentación rica en frutas y verduras, así como baja en hidratos de carbono de absorción rápida, harinas refinadas y alimentos de origen animal, especialmente los que han sido sometidos a antibióticos y hormonas en exceso. Además, un bajo consumo de ácidos grasos saturados y poli-insaturados así como un equilibrio en el consumo de ácidos grasos monoinsaturados omega-3 y 6. Por lo tanto, el objetivo no debe centrarse en una restricción calórica, sino más bien en el seguimiento de una dieta sana y equilibrada. Además el control del índice de masa corporal (IMC) y una buena presión arterial, así como la realización de un nivel de ejercicio físico adecuado, son factores protectores (24,56,76).

En cuanto al seguimiento de otro tipo de estrategias más específicas, se plantean las siguientes:

- **Consumo de prebióticos y probióticos** con un contenido definido. Se están desarrollando nuevas fórmulas terapéuticas que buscan el tratamiento de enfermedades concretas, pero en la actualidad no hay un consenso generalizado sobre el beneficio de este tipo de productos.

Numerosos autores, defienden especialmente el consumo de probióticos, al considerar que contribuyen a reforzar el sistema inmune (mejorando la capacidad defensiva de la barrera intestinal, disminuyendo los procesos inflamatorios y disminuyendo las respuestas alérgicas y autoinmunes a determinadas sustancias). Respecto a su utilización en las enfermedades mencionadas en el capítulo anterior, aunque hay descritas varias evidencias a favor de su utilización, otros autores defienden los nulos efectos de los tratamientos probióticos e incluso plantean que su consumo en dosis elevadas puede tener un efecto perjudicial. Por ejemplo, en el tratamiento del síndrome de intestino irritable en población pediátrica, los estudios publicados son limitados y los resultados dispares, por lo que no se consideran concluyentes. Lo mismo sucede con otras patologías (alergias, asma, otras patologías inflamatorias intestinales, etc.). Ello hace necesario ampliar los estudios disponibles, así como la gama de probióticos

existentes en el mercado, si bien no se descarta que sea una de las posibles alternativas terapéuticas en el futuro (29,39,56,76).

- La ingesta de diversos **suplementos alimentarios** es otra de las alternativas para luchar contra los procesos disbióticos. Por ejemplo el consumo de vitamina D o calciferol durante el embarazo está relacionado con un menor nivel de infecciones respiratorias y sibilancias en los primeros cinco años de vida del recién nacido e incluso, a nivel neurológico, con un menor índice de trastornos del espectro autista. Respecto a la suplementación con ácidos grasos omega-3 en el tercer trimestre del embarazo, mientras que algunos autores afirman que también es un factor protector frente a infecciones respiratorias, sibilancias e incluso asma, otros estudios discrepan de su efectividad (26,27,77).
- **Trasplante de microbiota fecal.** Consiste en la administración vía rectal u oral, de flora intestinal de un donante con un enterotipo sano a un receptor con un biota disbiótica, manipulando así su microbiota intestinal. En la actualidad se ha avalado su uso terapéutico para infecciones por *Clostridium difficile* con una eficacia de hasta el 90% de los casos, e incluso se ha probado una efectividad por encima del 50% en pacientes con otras complicaciones añadidas. Dicho tratamiento se ha planteado como sustituto de la antibioterapia con vancomicina o fidaxomicina, siendo esta última el más efectiva pero de un elevado coste económico.

El empleo terapéutico del trasplante de microbiota intestinal necesita mayor nivel de evidencia, pero podría suponer una importante alternativa terapéutica en el futuro. Por ejemplo en adultos, en la enfermedad inflamatoria intestinal se han aportado datos de efectividad que van desde el 20 al 92%, siendo por tanto, por el momento, poco concluyentes. En la enfermedad de Crohn no se han aportado datos sobre su efectividad. Respecto a su uso en casos de obesidad y diabetes mellitus tipo 2, se ha visto una ligera mejoría en el nivel de sensibilidad a la insulina. Esta práctica además podría ser empleada en el tratamiento de otras enfermedades como: infecciones por multirresistentes, esclerosis múltiple, síndrome de intestino irritable, autismo, etc. Sin embargo, los estudios del uso del trasplante de microbiota fecal en edad pediátrica son escasos y muy limitados. Un estudio muy reciente ha mostrado mejoría en niños afectados por colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn (78).

Además esta línea terapéutica, presenta un elevado nivel de seguridad y un bajo coste económico, por lo que podría convertirse en un futuro en uno de los tratamientos de referencia en un amplio número de enfermedades como las mencionadas anteriormente (56,79).

- **Baño inmunológico**, en nacimientos por cesárea. Es una sencilla técnica para exponer al recién nacido a la flora vaginal materna y contribuir a una adecuada instauración de la microbiota intestinal. Consiste en introducir gasas estériles por el conducto vaginal materno y posteriormente a la intervención, exponer al recién nacido a dichas gasas para que así entre en contacto con la flora vaginal materna, para que no se exponga únicamente a la flora dermatológica. Las evidencias de esta práctica son escasas y su uso actualmente está poco extendido en cesáreas, pero algunos autores afirman una mayor protección ante enfermedades como las mencionadas en el capítulo anterior (39).

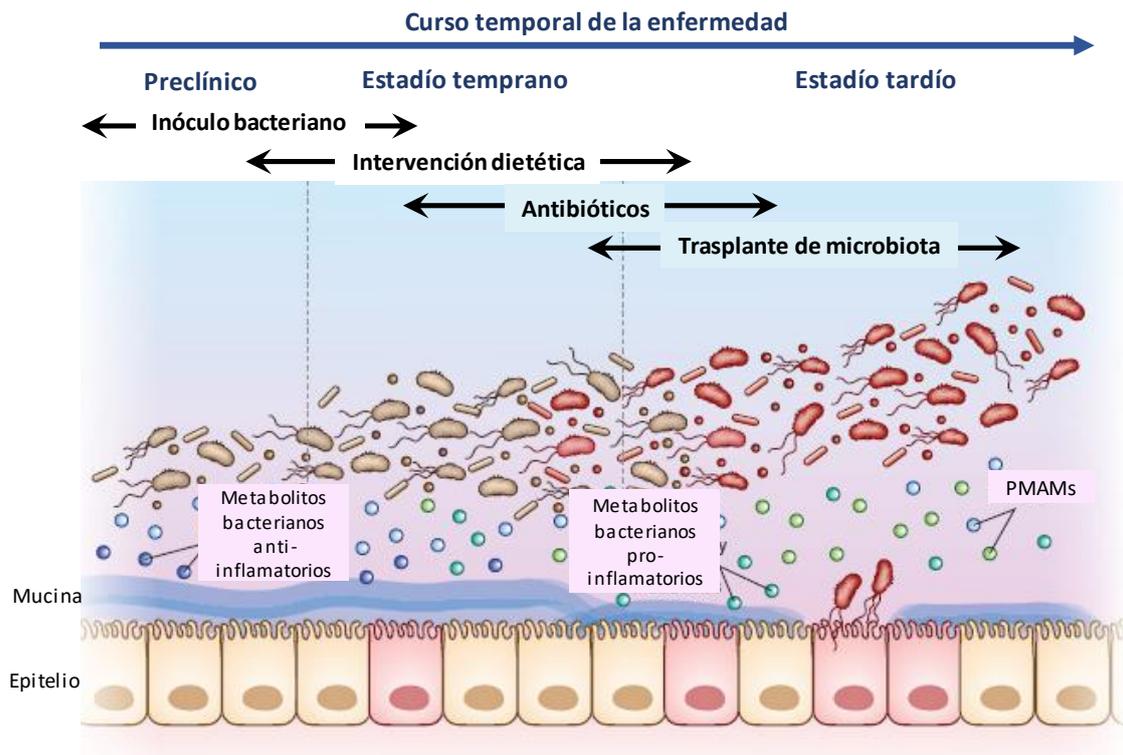


Figura 8. Potenciales estrategias para manipular la microbiota intestinal disbiótica en relación con el curso de la enfermedad. Adaptada con permiso de (58).

Bibliografía

1. Rosenberg E, Zilber-Rosenberg I. The Hologenome Concept of Evolution: Medical Implications. *Rambam Maimonides Med J* [Internet]. 2019;10(1). Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30720424>.
2. Chow J, Lee SM, Shen Y, Khosravi A, Mazmanian SK. Host–Bacterial Symbiosis in Health and Disease. *Adv Immunol* [Internet]. 2010;107:243-74. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21034976>.
3. Jiménez E, Marín ML, Martín R, Odriozola JM, Olivares M, Xaus J, et al. Is meconium from healthy newborns actually sterile? *Res Microbiol* [Internet]. 2008;159(3):187-93. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18281199>.
4. Perez-Muñoz ME, Arrieta MC, Ramer-Tait AE, Walter J. A critical assessment of the “sterile womb” and “in utero colonization” hypotheses: implications for research on the pioneer infant microbiome. *Microbiome* [Internet]. 2017;5(1):48. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28454555>.
5. Koleva PT, Kim JS, Scott JA, Kozyrskyj AL. Microbial programming of health and disease starts during fetal life. *Birth Defects Res Part C Embryo Today Rev* [Internet]. 2015;105(4):265-77. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/bdrc.21117>.
6. Whitman WB, Coleman DC, Wiebe WJ. Prokaryotes: The unseen majority. *Proc Natl Acad Sci* [Internet]. 1998;95(12):6578-83. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9618454>.
7. Margulis L, Fester R. *Symbiosis as a source of evolutionary innovation : speciation and morphogenesis*. MIT Press; 1991. 454 p.
8. O’Hara AM, Shanahan F. The gut flora as a forgotten organ. *EMBO Rep* [Internet]. 2006;(7):688-93. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16819463>.
9. Scotti E, Boué S, Sasso G Lo, Zanetti F, Belcastro V, Poussin C, et al. Exploring the microbiome in health and disease. *Toxicol Res Appl* [Internet]. 2017;1:1-37. Disponible en: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/2397847317741884>.
10. Lin L, Zhang J. Role of intestinal microbiota and metabolites on gut homeostasis and human diseases. *BMC Immunol* [Internet]. 2017;18(1):2. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28061847>.
11. Schroeder BO, Bäckhed F. Signals from the gut microbiota to distant organs in physiology and disease. *Nat Med* [Internet]. 2016;22(10):1079-89. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27711063>.
12. Milani C, Duranti S, Bottacini F, Casey E, Turrone F, Mahony J, et al. The First Microbial Colonizers of the Human Gut: Composition, Activities, and Health Implications of the Infant Gut Microbiota. *Microbiol Mol Biol Rev* [Internet]. 2017;81(4):e00036-17. Disponible en: <http://mmb.asm.org/lookup/doi/10.1128/MMBR.00036-17>.
13. Koren O, Goodrich JK, Cullender TC, Spor A, Laitinen K, Kling Bäckhed H, et al. Host Remodeling of the Gut Microbiome and Metabolic Changes during Pregnancy. *Cell* [Internet]. 2012;150(3):470-80. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22863002>.
14. Dunlop AL, Mulle JG, Ferranti EP, Edwards S, Dunn AB, Corwin EJ. Maternal Microbiome and Pregnancy Outcomes That Impact Infant Health. *Adv Neonatal Care* [Internet]. 2015;15(6):377-85. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26317856>.
15. Dzidic M, Boix-Amorós A, Selma-Royo M, Mira A, Collado M. Gut Microbiota and Mucosal Immunity in the Neonate. *Med Sci* [Internet]. 2018;6(3):56. Disponible en: <http://www.mdpi.com/2076-3271/6/3/56>.

16. Chu DM, Meyer KM, Prince AL, Aagaard KM. Impact of maternal nutrition in pregnancy and lactation on offspring gut microbial composition and function. *Gut Microbes* [Internet]. 2016;7(6):459-70. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1080/19490976.2016.1241357>.
17. Ruiz V, Puig Y, Rodríguez M. Microbiota intestinal, sistema inmune y obesidad. *Rev Cuba Investig Biomédicas* [Internet]. 1982;29(3):364-97. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-03002010000300007.
18. Romano-Keeler J, Weitkamp JH. Maternal influences on fetal microbial colonization and immune development. *Pediatr Res* [Internet]. 2015;77(1-2):189-95. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25310759>.
19. Icaza-Chávez ME. Microbiota intestinal en salud y enfermedad. *Rev Gastroenterol México* [Internet]. 2012;77:23-5. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S037509061200050X>.
20. Rook GAW, Raison CL, Lowry CA. Microbial 'old friends', immunoregulation and socioeconomic status. *Clin Exp Immunol* [Internet]. 2014;177(1):1-12. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24401109>.
21. Vallès Y, Francino MP. Air Pollution, Early Life Microbiome, and Development. *Curr Environ Heal Reports* [Internet]. 2018;5(4):512-21. Disponible en: <http://link.springer.com/10.1007/s40572-018-0215-y>.
22. Stanislowski MA, Dabelea D, Wagner BD, Sontag MK, Lozupone CA, Eggesbø M. Pre-pregnancy weight, gestational weight gain, and the gut microbiota of mothers and their infants. *Microbiome* [Internet]. 2017;5(1):113. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28870230>.
23. Duranti S, Ferrario C, Van Sinderen D, Ventura M, Turrone F. Obesity and microbiota: an example of an intricate relationship. *Genes Nutr* [Internet]. 2017;12(1):18. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28638490>.
24. Chimenos-Küstner E, Giovannoni ML, Schemel-Suárez M. Dysbiosis as a determinant factor of systemic and oral pathology: Importance of micorbiome. *Med Clínica (English Ed)* [Internet]. 2017;149(7):305-9. Disponible en: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2387020617305697>.
25. Pérez-Burillo S, Pastoriza S, Jiménez-Hernández N, D'Auria G, Francino MP, Rufián-Henares JA. Effect of Food Thermal Processing on the Composition of the Gut Microbiota. *J Agric Food Chem* [Internet]. 2018. Disponible en: <http://pubs.acs.org/doi/10.1021/acs.jafc.8b04077>.
26. Fernández M. Ácidos grasos omega-3 durante el embarazo y prevención del asma, ¿algo más que un presunto implicado?. *Evidencias en pediatría* [Internet]. 2017;13(2):13-20. Disponible en: <https://evidenciasenpediatria.es/articulo/7028/acidograsosomega3duranteel-embarazo-y-prevencion-del-asma-algo-mas-que-un-presunto-implicado>.
27. Vuillermot S, Luan W, Meyer U, Eyles D. Vitamin D treatment during pregnancy prevents autism-related phenotypes in a mouse model of maternal immune activation. *Mol Autism* [Internet]. 2017;8(1):1-13. Disponible en: <http://molecularautism.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13229-017-0125-0>.
28. Guarner F, Aamir J, Garisch E, Alfred EG, Thomson K, Ton Le Mair A, et al. P. Probióticos y Prebióticos [Internet]. Organización Mundial de Gastroenterología; 2008. p. 1-22. Disponible en: http://www.innovacion.gob.sv/inventa/attachments/article/1182/19_probioticos_prebioticos_es.pdf.
29. Li M, Wang M, Donovan SM. Early Development of the Gut Microbiome and Immune-Mediated Childhood Disorders. *Semin Reprod Med* [Internet]. 2014;32(01):074-86.

- Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24390924>.
30. Penders J, Thijs C, Vink C, Stelma FF, Snijders B, Kummeling I, et al. Factors Influencing the Composition of the Intestinal Microbiota in Early Infancy. *Pediatrics* [Internet]. 2006;118(2):511-21. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16882802>.
 31. Chu DM, Antony KM, Ma J, Prince AL, Showalter L, Moller M, et al. The early infant gut microbiome varies in association with a maternal high-fat diet. *Genome Med* [Internet]. 2016;8(1):1-12. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s13073-016-0330-z>.
 32. Buklijas, T. Food, growth and time: Elsie Widdowson's and Robert McCance's research into prenatal and early postnatal growth, 2014, *Stud. Hist. Philos. Biol. Biomed. Sci.* 47 267–277.
 33. Osorio LM, Umbarila AS. Microbiota de la glándula mamaria. *Pediatría (Santiago)* [Internet]. 2015;48(1):1-8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rcpe.2015.07.001>.
 34. Serrano CA, Harris PR. Desarrollo del microbioma intestinal en niños. Impacto en salud y enfermedad. *Rev Chil Pediatr* [Internet]. 2016;87(3):151-3. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rchipe.2016.04.002>.
 35. Álvarez LF, Quintana EAJ, Martos IE, Merino VM, Cárdenas NC, Jiménez SM et al., La microbiota comensal en el periodo perinatal y su aplicación en alimentación infantil [Internet]. 2016 [citado 25 de mayo de 2019]. p. 39-40. Disponible en: <https://www.sem microbiologia.org/storage/secciones/publicaciones/semaforo/62/articulos/21-LFernandez-62.pdf>.
 36. Binns C, Lee M, Low WY. The Long-Term Public Health Benefits of Breastfeeding. *Asia Pacific J Public Heal* [Internet]. 2016;28(1):7-14. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26792873>.
 37. Mason MR, Chambers S, Dabdoub SM, Thikkurissy S, Kumar PS, Mason MR, et al. Characterizing oral microbial communities across dentition states and colonization niches. *Microbiome* [Internet]. 2018;6(1):67. Disponible en: <https://microbiomejournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40168-018-0443-2>.
 38. Taddei CR, Martinez MB, Duarte RTD, Brandt KG, Carvalho-Ramos II. Breastfeeding increases microbial community resilience. *J Pediatr (Rio J)* [Internet]. 2017;94(3):258-67. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpmed.2017.05.013>.
 39. García I. Influencia del entorno materno-ambiental en el sistema inmune del neonato [Internet]. Santander; 2016. Disponible en: https://repositorio.unican.es/xmlui/bitstream/handle/10902/8926/Garcia_Ceballos_I..pdf?sequence=4.
 40. Tanaka M, Nakayama J. Development of the gut microbiota in infancy and its impact on health in later life. *Allergol Int* [Internet]. 2017;66(4):515-22. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28826938>.
 41. Gohir W, Ratcliffe EM, Sloboda DM. Of the bugs that shape us: maternal obesity, the gut microbiome, and long-term disease risk. *Pediatr Res* [Internet]. 2015;77(1-2):196-204. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25314580>.
 42. Sadr Dadres G, Whitaker KM, Haapala JL, Foster L, Smith KD, Teague AM, et al. Relationship of Maternal Weight Status Before, During, and After Pregnancy with Breast Milk Hormone Concentrations. *Obesity* [Internet]. 2019;27(4):621-8. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30900412>.
 43. L Samuel-Raventos RM, Onge M. Prebiotic nut compounds and human microbiota. *Crit Rev Food Sci Nutr* [Internet]. 2017;57(14):3154-63. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27224877>.
 44. Fasano A. Another reason to favor exclusive breastfeeding: microbiome resilience. *J*

- Pediatr (Rio J) [Internet]. 2018;94(3):224-5. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jpmed.2017.10.002>.
45. Vangay P, Ward T, Gerber JS, Knights D. Antibiotics, Pediatric Dysbiosis, and Disease. Cell Host Microbe [Internet]. 2015;17(5):553-64. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25974298>.
 46. Kim J, Kim Y, Kim H. Association between long-term exposure to particulate matter air pollution and mortality in a South Korean national cohort: Comparison across different exposure assessment approaches. Int J Environ Res Public Health [Internet]. 2017;14(10):1103. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28946613>.
 47. Kish L, Hotte N, Kaplan GG, Vincent R, Tso R, Gänzle M, et al. Environmental Particulate Matter Induces Murine Intestinal Inflammatory Responses and Alters the Gut Microbiome. Bereswill S, editor. PLoS One [Internet]. 2013;8(4):e62220. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23638009>.
 48. Arrieta MC, Stiemsma LT, Amenyogbe N, Brown EM, Finlay B. The Intestinal Microbiome in Early Life: Health and Disease. Front Immunol [Internet]. 2014;5(457):1-18. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25250028>.
 49. Ganai-Vonarburg SC, Fuhrer T, Gomez de Agüero M. Maternal microbiota and antibodies as advocates of neonatal health. Gut Microbes [Internet]. 2017;8(5):479-85. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28296565>.
 50. Rogier EW, Frantz AL, Bruno MEC, Wedlund L, Cohen DA, Stromberg AJ, et al. Secretory antibodies in breast milk promote long-term intestinal homeostasis by regulating the gut microbiota and host gene expression. Proc Natl Acad Sci [Internet]. 2014;111(8):3074-9. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24569806>.
 51. Buklijas T. Food, growth and time: Elsie Widdowson's and Robert McCance's research into prenatal and early postnatal growth. Stud Hist Philos Biol Biomed Sci [Internet]. 2014;47 Pt B:267-77. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24378592>.
 52. Palmer AC. Nutritionally mediated programming of the developing immune system. Adv Nutr [Internet]. 2011;2(5):377-95. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22332080>.
 53. Chong CYL, Bloomfield FH, O'Sullivan JM. Factors affecting gastrointestinal microbiome development in neonates. Nutrients [Internet]. 2018;10(3):1-17. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29495552>.
 54. Macpherson AJ, de Agüero MG, Ganai-Vonarburg SC. How nutrition and the maternal microbiota shape the neonatal immune system. Nat Rev Immunol [Internet]. 2017;17(8):508-17. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28604736>.
 55. Plaza-Díaz J, Fontana L, Gil A. Human Milk Oligosaccharides and Immune System Development. Nutrients [Internet]. 2018;10(8):1038. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30096792>.
 56. Santacruz JD, Sanz Y, Dalmau J. Influencia de la microbiota intestinal en la obesidad y las alteraciones del metabolismo. Acta Pediatr Esp [Internet]. 2009;67(9):437-42. Disponible en: <http://www.actapediatrica.com/index.php/secciones/nutricion-infantil/265-influencia-de-la-microbiota-intestinal-en-la-obesidad-y-las-alteraciones-del-metabolismo#.XOldOYgzBIU>.
 57. Mowat AM. Anatomical basis of tolerance and immunity to intestinal antigens. Nat Rev Immunol [Internet]. 2003;3(4):331-41. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12669023>.
 58. Tamburini S, Shen N, Wu HC, Clemente JC. The microbiome in early life: implications for health outcomes. Nat Med [Internet]. 2016;22(7):713-22. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27387886>.

59. Leiva I, Sánchez L, Martín B, Castellano D, Moreno I, Cardona AU, et al. Gut Microbiota Differs in Composition and Functionality Between Children With Type 1 Diabetes, MODY2, and Healthy Control Subjects: A Case-Control Study. *Diabetes Care* [Internet]. 2018;41:dc180253. Disponible en: <http://care.diabetesjournals.org/lookup/doi/10.2337/dc18-0253%0Ahttp://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30224347>.
60. Lakhan SE, Kirchgessner A. Gut microbiota and sirtuins in obesity-related inflammation and bowel dysfunction. *J Transl Med* [Internet]. 2011;9:202. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22115311>.
61. Riva A, Borgo F, Lassandro C, Verduci E, Morace G, Borghi E, et al. Pediatric obesity is associated with an altered gut microbiota and discordant shifts in Firmicutes populations. *Environ Microbiol* [Internet]. 2017;19(1):95-105. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27450202>.
62. Burcelin R, Serino M, Chabo C, Blasco-Baque V, Amar J. Gut microbiota and diabetes: From pathogenesis to therapeutic perspective. *Acta Diabetol* [Internet]. 2011;48(4):257-73. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21964884>.
63. Rampelli S, Guenther K, Turroni S, Wolters M, Veidebaum T, Kourides Y, et al. Pre-obese children's dysbiotic gut microbiome and unhealthy diets may predict the development of obesity. *Commun Biol* [Internet]. 2018;1(1). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/s42003-018-0221-5>.
64. Colliá K. Colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn. *Rev argentina coloproctología* [Internet]. 2017;28(1):65-67. Disponible en: http://www.sacp.org.ar/revista/files/PDF/28_01/SACP_28_01_cap_7.pdf.
65. Jenmalm MC. Childhood immune maturation and allergy development: Regulation by maternal immunity and microbial exposure. *Am J Reprod Immunol* [Internet]. 2011;66(SUPPL. 1):75-80. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21726341>.
66. Miliku K, Azad MB. Breastfeeding and the developmental origins of asthma: Current evidence, possible mechanisms, and future research priorities. *Nutrients* [Internet]. 2018;10(8):1-15. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30061501>.
67. Jenmalm MC. The mother-offspring dyad: microbial transmission, immune interactions and allergy development. *J Intern Med* [Internet]. 2017;282(6):484-95. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28727206>.
68. Roberto P, Garcín C, Rochman DG, Pediatra G, Pediatra H, Centro MA, et al. Anales Médicos Manifestaciones gastrointestinales en niños con trastorno de espectro autista [Internet]. 2015; 60. Disponible en: <http://www.medigraphic.org.mx>.
69. World Health Organization (WHO) [Internet]. 2018. Autism spectrum disorders; [citado 27 mayo 2019]. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/autism-spectrum-disorders>.
70. Rossignol DA, Frye RE. A review of research trends in physiological abnormalities in autism spectrum disorders: immune dysregulation, inflammation, oxidative stress, mitochondrial dysfunction and environmental toxicant exposures. *Mol Psychiatry* [Internet]. 2012;17(4):389-401. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22143005>.
71. Mohamadkhani A. Gut Microbiota and Fecal Metabolome Perturbation in Children with Autism Spectrum Disorder. *Middle East J Dig Dis* [Internet]. 2018;10(4):205-12. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31049167>.
72. Warner BB. The contribution of the gut microbiome to neurodevelopment and neuropsychiatric disorders. *Pediatr Res* [Internet]. 2019;85(2):216-24. Disponible en:

- <http://www.nature.com/articles/s41390-018-0191-9>.
73. Eshraghi RS, Deth RC, Mittal R, Aranke M, Kay IS, Moshiree B, et al. Early Disruption of the Microbiome Leading to Decreased Antioxidant Capacity and Epigenetic Changes: Implications for the Rise in Autism. *Front Cell Neurosci* [Internet]. 2018;12:1-19. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30158857>.
 74. Rook GAW, Lowry CA, Raison CL. Hygiene and other early childhood influences on the subsequent function of the immune system. *Brain Res* [Internet]. 2015;1617:47-62. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.brainres.2014.04.004>.
 75. Pelch KE, Bolden AL, Kwiatkowski CF. Environmental Chemicals and Autism: A Scoping Review of the Human and Animal Research. *Environ Health Perspect* [Internet]. 2019;127(4):046001. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30942615>.
 76. Peterson CT, Sharma V, Elmén L, Peterson SN. Immune homeostasis, dysbiosis and therapeutic modulation of the gut microbiota. *Clin Exp Immunol* [Internet]. 2015;179(3):363-77. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25345825>.
 77. Ochoa CA. Suplementos de vitamina D en la gestación y sibilancias en la infancia: necesitamos más pruebas. *Evidencias en pediatría* [Internet]. 2017;384-91. Disponible en: <https://evidenciasenpediatria.es/articulo/7083/suplementos-de-vitamina-d-en-la-gestacion-y-sibilancias-en-la-infancia-necesitamos-mas-pruebas>.
 78. Hourigan SK, Oliva-Hemker M. Fecal microbiota transplantation in children: a brief review. *Pediatr Res* [Internet]. 2016;80(1):2-6. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26982451>.
 79. Aguilera-Castro L, Rodríguez de Santiago E, García A, López A. *Revista española de enfermedades digestivas*. Editorial Garsi [Internet]. 2004;107:399-401. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1130-01082015000700001.