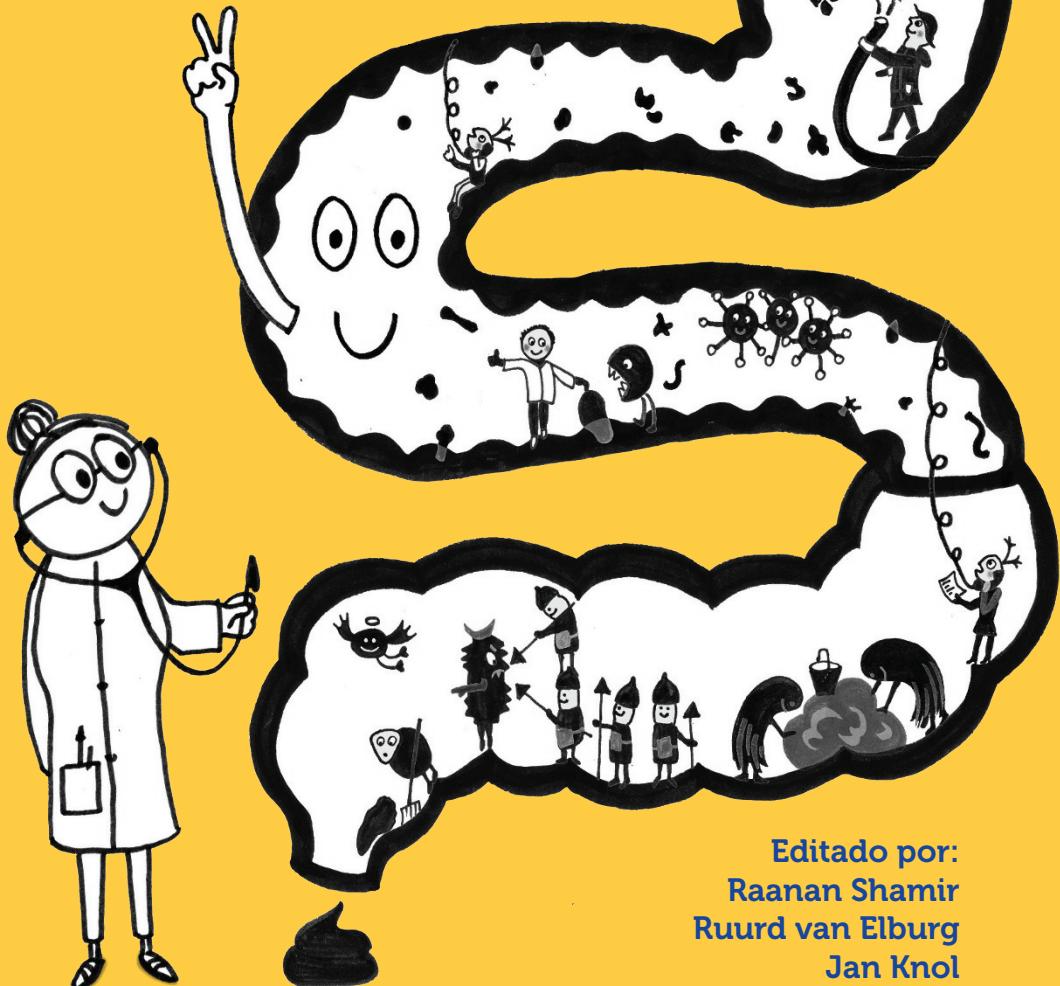


La salud intestinal en los primeros años de vida:

La importancia de la microbiota intestinal y de la nutrición para el desarrollo y la salud futura



Editado por:
Raanan Shamir
Ruurd van Elburg
Jan Knol
Christophe Dupont



Essential
Knowledge
Briefings

WILEY

Editores:

Raanan Shamir

Presidente del Instituto de Gastroenterología, Nutrición y Enfermedades hepáticas
(Institute of Gastroenterology, Nutrition and Liver Diseases)
Centro médico pediátrico Schneider de Israel
(Schneider Children's Medical Center of Israel)
Catedrático de Pediatría en la Facultad de Medicina Sackler
Universidad de Tel Aviv, Israel

Ruurd van Elburg

Catedrático de Nutrición en los primeros años de vida
Hospital pediátrico Emma (Emma Kinderziekenhuis)
Universidad de Ámsterdam (Universiteit van Amsterdam)
Dirección científica
Danone Nutrition Research, Países Bajos

Jan Knol

Catedrático de Microbiología intestinal en los primeros años de vida
Universidad de Wageningen (Wageningen UR)
Director de la Plataforma de Biología y Microbiología intestinal
Danone Nutricia Research, Países Bajos

Christophe Dupont

Catedrático y jefe del Departamento de Pediatría y Gastroenterología
Servicio de exploraciones funcionales digestivas pediátricas
Hospital Necker para niños enfermos (Hôpital Necker-Enfants Malades), Francia

Colaboradores:

Dr. Bernd Stahl

Director de Investigación de la leche materna
Danone Nutricia Research, Países Bajos

Dra. Rocío Martín

Microbióloga intestinal
Danone Nutricia Research, Singapur

© 2016, John Wiley & Sons Australia, Ltd, 42 McDougall Street, Milton, Brisbane, Australia

Ilustración de la portada © Jill Enders 2015. Reproducido con autorización.

Jill Enders es un diseñador gráfico alemán que está especializado en la comunicación científica y que ha recibido la beca otorgada por la Sociedad Heinrich Hertz.

Danone Nutricia Research ha respaldado la publicación de esta Guía de conocimientos básicos con una subvención ilimitada para la formación de profesionales sanitarios.

Glosario

AGCC	ácidos grasos de cadena corta
ECN	enterocolitis necrosante
EII	enfermedad inflamatoria intestinal
ESPGHAN	Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition)
FOS	fructooligosacáridos
lcFOS	fructooligosacáridos de cadena larga
GI	gastrointestinal
GOS	galactooligosacáridos
scGOS	galactooligosacáridos de cadena corta
IgA	inmunoglobulina A
IgE	inmunoglobulina E
OMS	Organización Mundial de la Salud
OS	oligosacáridos
HMOS	oligosacáridos de la leche materna
SII	síndrome del intestino irritable

Índice

Glosario	4
Capítulo 1: El sistema digestivo del lactante y sus funciones dinámicas	6
Introducción.....	7
Función óptima del intestino	8
Funciones dinámicas del sistema digestivo	9
Material de referencia y lectura adicional	13
Capítulo 2: El poder de la microbiota intestinal	14
La microbiota intestinal y su distribución.....	15
Un "firma" personal de la microbiota.....	17
Funciones beneficiosas de la microbiota intestinal.....	17
La función que desempeña la microbiota intestinal en la salud y el bienestar	22
Enfoques terapéuticos	26
Material de referencia y lectura adicional	29
Capítulo 3: Colonización inicial del intestino	34
La importancia de la colonización inicial del intestino en el lactante.....	35
Establecimiento de la microbiota intestinal en los primeros años de vida	35
Factores generales que influyen en la colonización inicial	40
Efecto del embarazo en la microbiota intestinal materna	41
Efectos de los antibióticos sobre la microbiota del lactante	42
Niños prematuros y de bajo peso al nacer.....	43
Material de referencia y lectura adicional	46
Capítulo 4: Nutrición y salud intestinal durante los primeros años de vida.....	51
La composición de la leche materna	52
Los oligosacáridos de la leche materna.....	55
Beneficios de los ácidos grasos de cadena corta	56
Microorganismos de la leche materna.....	57
Intervención alimentaria con prebióticos, probióticos y simbióticos.....	58
Material de referencia y lectura adicional	70
Capítulo 5: Visión general y orientaciones futuras	76
Resumen.....	77
Orientaciones para la investigación futura	78
Material de referencia y lectura adicional	81

Capítulo 1

El sistema digestivo del
lactante y sus funciones
dinámicas

Introducción

El periodo de tiempo transcurrido desde la concepción a través de los primeros años de vida es un periodo de crecimiento y desarrollo único y fascinante que sienta las bases para la salud futura. En particular, los primeros 1000 días, desde el momento de la concepción hasta alrededor del segundo cumpleaños del niño, suelen considerarse una oportunidad de vital importancia. Diversos estudios epidemiológicos, clínicos y no clínicos realizados a nivel mundial han relacionado la influencia de ciertos factores medioambientales en los primeros años de vida con las diferencias existentes en la expresión de las características genéticas y biológicas, que a su vez tienen influencia sobre los patrones de salud y enfermedad en edades posteriores.¹

Los cambios significativos en la nutrición durante los primeros años de vida, desde la alimentación intrauterina hasta la ingesta de leche, seguido de la introducción de alimentos sólidos, son algunos de los mecanismos de programación más importantes que afectan al desarrollo de los sistemas biológicos del organismo durante este periodo.¹ En particular, la importancia de la leche materna durante los primeros años de vida ha quedado claramente establecida.¹

El desarrollo sano del intestino es fundamental por diferentes motivos. El intestino contribuye a la salud general al asegurar la digestión y absorción de los nutrientes y líquidos con el fin de prevenir la desnutrición y la deshidratación. También proporciona una barrera frente a los agentes infecciosos, fomenta la tolerancia sistémica y de la mucosa para prevenir las alergias, y envía señales al encéfalo para mantener la homeostasis.²

Esta Guía de conocimientos básicos es la primera de una serie de guías prácticas que estudia el desarrollo y la salud del intestino en los primeros años de vida. Tiene como objetivo servir de guía práctica a los profesionales sanitarios que tienen un especial interés en la salud del lactante. Esta primera Guía de conocimientos básicos trata de la función

de la microbiota intestinal en desarrollo en la salud y en las enfermedades del ser humano, tanto a corto como a largo plazo, y contiene información actualizada de los tipos de microorganismos que normalmente están presentes en el intestino, la variedad de funciones que realizan y los factores que afectan a la colonización y determinan el desarrollo de la microbiota intestinal durante los primeros años de vida. También investiga las posibilidades de mejorar la salud intestinal al modificar de manera deliberada la composición de la microbiota intestinal de los lactantes. La segunda Guía de conocimientos básicos trata del diagnóstico y tratamiento de los problemas digestivos que se presentan de manera frecuente en las mujeres embarazadas y en los lactantes.

El intestino del adulto en perspectiva

- **Entre el 70% y el 80% de las células inmunitarias del organismo** están concentradas en el intestino, constituyendo un sistema inmunitario específico del intestino³
- Existen **100 millones de neuronas** situadas a lo largo del intestino que producen distintos neurotransmisores que regulan el estado de ánimo y la sensación de saciedad⁴
- **El 95% de la serotonina total del organismo** está situada en el intestino⁵
- Aproximadamente **100 billones de bacterias** residen en el intestino⁶

Función óptima del intestino

El término “salud intestinal” abarca diferentes aspectos del intestino, que incluyen la digestión y absorción efectiva de los nutrientes, la función óptima de la barrera intestinal, una composición normal y estable de la microbiota intestinal, un sistema inmunitario eficaz y un estado de bienestar general¹² (**Figura 1**). Desde un punto de vista médico, resulta difícil definir y medir la salud intestinal con exactitud. La salud intestinal se define como un “estado de bienestar físico y mental en ausencia de



GI: gastrointestinal; IgA: inmunoglobulina A.

Figura 1. Posibles indicadores de un intestino sano*

* Estos son indicadores generales que no son específicos de la lactancia

Funciones dinámicas del sistema digestivo

Un aparato digestivo que funcione con normalidad puede digerir alimentos y absorber nutrientes de manera efectiva, proporcionando así toda la energía y los nutrientes que necesita el organismo, mientras elimina de forma regular los productos de desecho. Tras la digestión inicial en el estómago, la absorción tiene lugar en el intestino grueso y en el delgado, con ayuda de las proyecciones de la mucosa intestinal que se conocen como vellosidades (**Figura 2**), las cuales aumentan el área de superficie efectiva para la absorción. El intestino delgado absorbe los

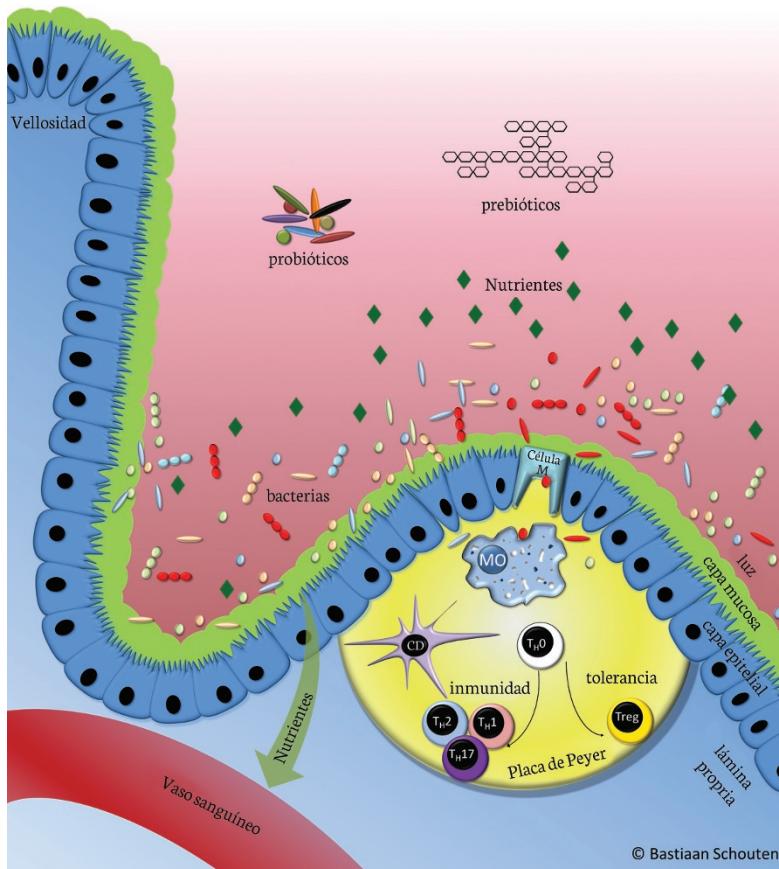


Figura 2. Representación esquemática de una parte del intestino delgado, incluida una vellosidad

Los nutrientes se digieren y se absorben en el tubo intestinal y pasan al torrente sanguíneo. Se producen interacciones con los prebióticos y probióticos que viven en la luz del intestino delgado. Durante este proceso, se produce una monitorización por parte del sistema inmunitario —que incluye las células dendríticas (CD), los macrófagos (M0) y distintos linfocitos T cooperadores (T helper cells): TH0, TH1, TH2, TH17 y Treg (T reguladores)— en la placa de Peyer.

Figura cedida por cortesía de Bastiaan Schouten, Danone Nutricia Research, Países Bajos

nutrientes que se liberan a partir de los alimentos. Los alimentos que no pueden ser digeridos por estas enzimas pasan al intestino grueso, donde la mayor parte se descompone mediante las enzimas que producen los microorganismos que viven en dicho intestino (la microbiota intestinal; véanse el **Capítulo 2** y el **Capítulo 3**).

La motilidad gastrointestinal es un aspecto importante de la función intestinal y está controlada por la presencia de alimentos, por el sistema nervioso autónomo y por las hormonas presentes en el intestino. La alimentación inicia las contracciones de la pared estomacal, seguidas de un vaciado gástrico, del peristaltismo y de otras pautas de movimiento.⁷ También parece que la composición de la microbiota intestinal afecta a la motilidad intestinal.⁸

El intestino posee diversas funciones importantes además de la digestión y la absorción. El revestimiento epitelial del intestino, junto con una capa protectora de mucosidad que recubre la luz intestinal, se conoce de manera conjunta como la “barrera intestinal”. La barrera intestinal es mucho más que una simple barrera mecánica: es una estructura funcional compleja que proporciona protección a través de un sistema inmunitario dinámico, ejerce funciones metabólicas y permite la comunicación entre la microbiota intestinal y el cerebro mediante las vías de señalización del sistema inmunitario, el endocrino y el sistema nervioso entérico, que se conoce como “eje cerebro-intestino”.^{2,9} Por eso, al sistema nervioso entérico a veces se le conoce como el “segundo cerebro”¹⁰ (**Figura 3**). En el eje cerebro-intestino también actúan como mediadores los quimiosensores presentes en el epitelio luminal, los cuales pueden responder y transmitir señales relativas a los metabolitos producidos por las bacterias que se encuentran en el espacio luminal.¹¹

La compleja interacción de todos estos factores es fundamental para el correcto desarrollo y funcionamiento del sistema inmunitario y para el desarrollo del cerebro en sí desde el momento del nacimiento.¹¹

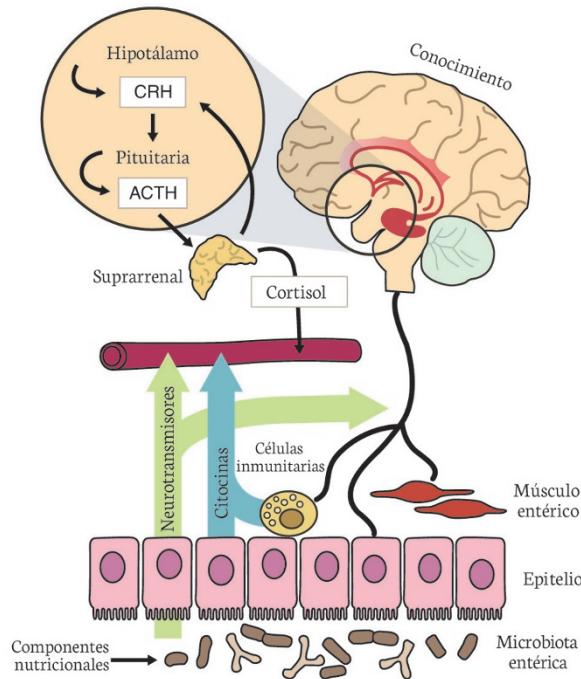


Figura 3. La interacción recíproca entre la microbiota intestinal y el cerebro

La interacción recíproca entre la microbiota intestinal y el cerebro. La microbiota intestinal puede modular la función y el desarrollo cerebral a través de las vías de señalización inmunitaria (p. ej., citocinas proinflamatorias e antiinflamatorias, quimiocinas y células inmunitarias), endocrina y neuronal. Y, a la inversa, el cerebro puede influir en el intestino a través de los neurotransmisores que afectan a la función inmunitaria y de los cambios en los niveles de cortisol, y en el movimiento y la permeabilidad intestinal. Los componentes nutricionales pueden afectar a cada una de estas vías de comunicación. ACTH: hormona adrenocorticotropa (adrenocorticotrophic hormone); CRH: hormona liberadora de corticotropina (corticotropin-releasing hormone).

Reimpresión autorizada por Macmillan Publishers Ltd: [PEDIATRIC RESEARCH] (Keunen K, van Elburg RM, van Bel F, Benders MJ. *Pediatr Res*. 2015 Jan;77(1-2):148-155), copyright 2015.

Es esencial comprender mejor el desarrollo del intestino durante la lactancia para poder tratar cualquier problema de forma inmediata o a largo plazo con el objetivo de mantener el estado de bienestar. De este modo, la investigación clínica –en particular la relacionada con el desarrollo, el establecimiento y las funciones de la microbiota intestinal en los primeros meses y años de vida– es un campo en rápida expansión que posee el potencial de influir en la salud durante toda la vida.

Material de referencia y lectura adicional

1. Silveira PP, Portella AK, Goldani MZ, Barbieri MA. Developmental origins of health and disease (DOHaD). *J Pediatr (Rio J)*. 2007;83:494-504.
2. Bischoff S. Gut health: a new objective in medicine? *BMC Med*. 2011;9:24.
3. Furness JB, Kunze WA, Clerc N. Nutrient tasting and signaling mechanisms in the gut. II. The intestine as a sensory organ: neural, endocrine, and immune responses. *Am J Physiol*. 1999;277:G922-G928.
4. Goyal R, Hirano I. The enteric nervous system. *N Engl J Med*. 1996;334:1106-1115.
5. Baganz NL, Blakely RD. A dialogue between the immune system and brain, spoken in the language of serotonin. *ACS Chem Neurosci*. 2013;4:48-63.
6. Mitsuoka, T. Intestinal flora and aging. *Nutr Rev*. 1992;50: 438-446.
7. Olsson C, Holmgren S. The control of gut motility. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol*. 2001;128:481-503.
8. Musso G, Gambino R, Cassader M. Obesity, diabetes, and gut microbiota. The hygiene hypothesis expanded? *Diabetes Care*. 2010;33:2277-2284.
9. Keunen K, van Elburg RM, van Bel F, Banders MJNL. Impact of nutrition on brain development and its neuroprotective implications following preterm birth. *Pediatr Res*. 2015;77:148-155.
10. Mayer EA. Gut feelings: the emerging biology of gut-brain communication. *Nat Rev Neurosci*. 2011;12:453-66.
11. Lyte M. Microbial endocrinology in the microbiome-gut-brain axis: How bacterial production and utilization of neurochemicals influence behaviour. *PLoS Pathog*. 2013; 9:e1003726.

Capítulo 2

El poder de la
microbiota intestinal

La microbiota intestinal y su distribución

Los microorganismos, especialmente las bacterias, colonizan cualquier superficie del organismo que está expuesta al entorno exterior, incluida la piel, las cavidades bucales o nasales, el tracto gastrointestinal y el aparato genitourinario.¹ Además, se ha comprobado que distintos órganos del organismo que se consideran estériles, como los pulmones,² las glándulas mamarias³ y la placenta,⁴ albergan comunidades microbianas únicas y dinámicas.

De todos los lugares posibles, el intestino (en particular, el colon) es el lugar que alberga la mayor población de bacterias,^{1,5} con aproximadamente 1000 especies distintas de bacterias prevalentes conocidas.^{6,7} En el intestino de cada persona, se puede encontrar un grupo de alrededor de 160 de estas especies.⁸ Las bacterias del intestino abarcan las bacterias “comensales” (residentes) y las bacterias introducidas de forma pasajera que coexisten en un estado de simbiosis y equilibrio complejo.⁹ El colon del ser humano alberga aproximadamente 10^{14} células bacterianas –diez veces el número de células que constituyen todo el cuerpo humano^{1,3,10}–, así como un ecosistema microbiano diverso y dinámico, que resulta esencial para el funcionamiento del intestino.³ Este complejo conjunto de microorganismos comensales en el intestino se conoce normalmente como “microbiota intestinal”.

Los microorganismos intestinales pertenecen en su mayoría a cuatro familias principales: *Bacteroidetes*, *Firmicutes*, *Proteobacteria* y *Actinobacteria*. La composición de la microbiota intestinal está influenciada por una compleja variedad de factores fisiológicos, culturales y medioambientales, incluidos:^{5,9,11-13}

- Tipo de parto
- Edad gestacional en el parto
- Enfermedad
- Entorno familiar
- Alimentación
- Higiene

- Estrés
- Uso de antibióticos
- Estilo de vida

La distribución de la microbiota intestinal varía según la localización en el tracto gastrointestinal¹ (**Figura 4**).¹⁵ Las condiciones que influyen en esta distribución incluyen la motilidad intestinal, el pH, el suministro y la composición de los nutrientes y las secreciones gastrointestinales, como el ácido, las enzimas y la mucosidad.¹ La población de microorganismos aumenta en densidad desde el estómago hasta el intestino delgado, y desde el intestino delgado al intestino grueso, reflejando de este modo el aumento progresivo del pH y las distintas funciones digestivas de estos órganos sucesivos. Por ejemplo, en el colon se observa un ecosistema microbiano denso y diverso, en el que los microorganismos fermentan los alimentos no digeridos.^{1,14}

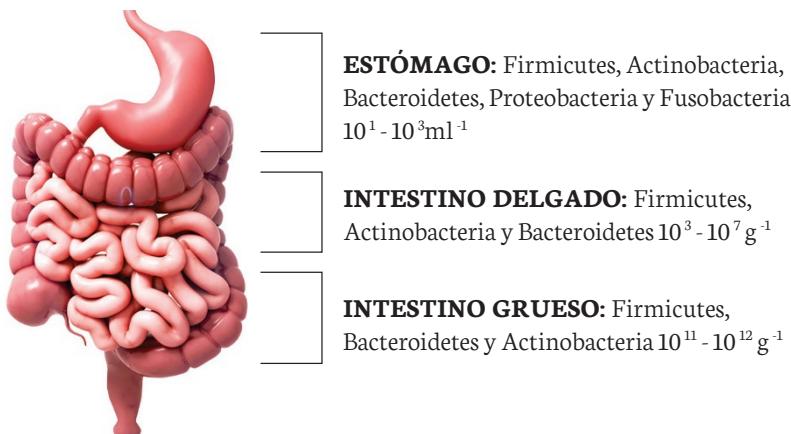


Figura 4. Distribución de las familias principales de bacterias en el aparato digestivo humano¹⁵

Una “firma” personal de la microbiota

Aunque la microbiota intestinal está formada por varias familias y géneros de bacterias frecuentes, la composición a nivel de especies varía enormemente entre distintas personas,^{5,11} y es única para cada persona.^{6,16} Curiosamente, mientras que el genotipo del huésped desempeña una función importante en la determinación de la composición bacteriana del intestino,¹⁷ los gemelos idénticos solo comparten entre el 50% y el 80% de las especies en su microbiota intestinal.^{5,17} La composición de la microbiota también varía dentro de la misma persona con el tiempo,^{5,9} debido en gran parte a los factores medioambientales accidentales.¹⁸ Sin embargo, la composición suele volver a la composición original después de cualquier alteración a corto plazo causada, por ejemplo, por una enfermedad o por el uso de antibióticos.¹⁹ Por este motivo, es prácticamente imposible definir un patrón universal en la composición de la microbiota intestinal.¹¹

Sin embargo, a pesar de las enormes diferencias observadas entre personas con respecto a la composición de la comunidad microbiana, la funcionalidad del contenido genético del “microbioma” intestinal (el genoma colectivo de los microorganismos) se puede comparar en términos generales entre la población humana y constituye un microbioma central a nivel funcional.⁵ Más que formar un grupo principal de especies, el pensamiento actual se centra en la definición de las funciones principales que realizan estos microorganismos en el intestino sano.

Funciones beneficiosas de la microbiota intestinal

La microbiota intestinal tiene distintas funciones que incluyen funciones nutricionales, fisiológicas, metabólicas e inmunitarias (**Figura 5**).¹

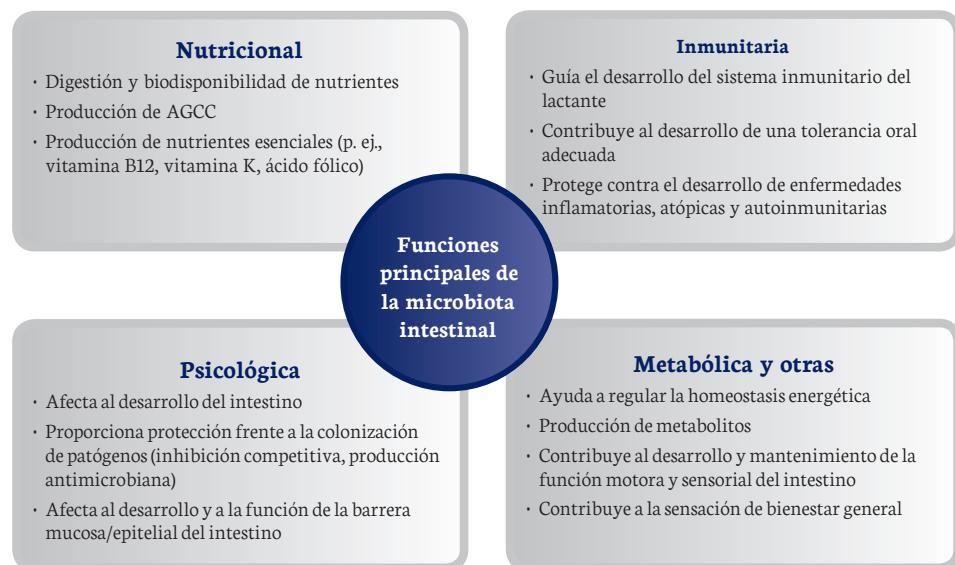


Figura 5. Funciones beneficiosas de la microbiota intestinal^{1,3,6,9,20,26,30}

1. Digestión de los nutrientes

La microbiota intestinal está implicada colectivamente en el procesamiento eficiente de los nutrientes, incluidos varios nutrientes que el intestino no puede digerir por sí mismo puesto que carece de las enzimas necesarias para hacerlo, como el almidón y la fibra.¹ La relación huésped-microorganismo es una relación de simbiosis; los microorganismos en el intestino, particularmente en el colon, pueden utilizar estos nutrientes no digeribles como una fuente de alimento lista para ser fermentada para su propio crecimiento, a la vez que aumentan la biodisponibilidad y absorción de los nutrientes al generar subproductos que son útiles para el huésped humano.^{3,20,21}

Los subproductos incluyen compuestos como los ácidos grasos de cadena corta (AGCC), que incluyen el ácido acético, el ácido láctico y

el ácido butírico, provenientes de la descomposición de polisacáridos y oligosacáridos (OS) no absorbidos, que se absorben en el colon y se utilizan como fuente de energía por parte del huésped.^{1,14,20-22} Se calcula que los AGCC contribuyen aproximadamente al 10 % de la energía necesaria en el ser humano.²⁰

Además, los microorganismos intestinales sintetizan una variedad de micronutrientes esenciales, como la vitamina B12, la vitamina K y el folato que el ser humano es incapaz de sintetizar por sí mismo.^{1,20,23} Ciertos microorganismos intestinales también son capaces de metabolizar los ácidos biliares, que supone un proceso crucial en la reutilización de los ácidos biliares y la homeostasis.²⁴

2. Defensa frente a los patógenos

La microbiota intestinal interviene en la defensa del organismo frente a los patógenos al limitar de forma activa la colonización de los patógenos en el intestino. Esto se consigue de diversas maneras, incluidas:

- Competir por los nutrientes (y por los lugares de adherencia) para inhibir la proliferación de otros microorganismos⁶
- Producir péptidos antimicrobianos (bacteriocinas)^{1,3,6}
- Facilitar el crecimiento y los cambios en la superficie epitelial,²⁰ influyendo de este modo en el desarrollo, la estructura y el funcionamiento de la barrera epitelial^{3,25}
- Estimular el sistema inmunitario (por ejemplo, producir inmunoglobulina A [IgA]) para controlar la composición de los microorganismos intestinales³
- Afectar a la motilidad intestinal²⁴

Además de la defensa microbiana frente a los patógenos, las propiedades mecánicas de la barrera epitelial son importantes. El revestimiento epitelial del intestino está cubierto por una capa protectora de mucosidad que atrapa a los patógenos y reduce el contacto directo de los microorganismos con el epitelio,²⁵ aumenta la eliminación de los patógenos del intestino²² y proporciona un medio en el que las bacterias del intestino pueden crecer, colonizar e interactuar con las células del sistema inmunitario.^{20,26,27} La barrera epitelial no está completamente desarrollada en los recién nacidos y pasa por un periodo crítico de desarrollo durante la lactancia.³

3. Desarrollo del sistema inmunitario

La homeostasis del sistema inmunitario depende de la existencia de una microbiota intestinal endógena y equilibrada, así como de la introducción de los antígenos alimentarios en el momento y la dosis adecuados. La microbiota intestinal desempeña una función clave a la hora de fomentar y dirigir el desarrollo del sistema inmunitario innato y de la mucosa en la lactancia,^{3,6,9,28} que incluye el establecimiento y la regulación de la barrera de superficie del intestino.³

La microbiota intestinal también desempeña una función muy importante en el desarrollo del sistema inmunitario adaptativo, específicamente en:³

- El desarrollo de la vía de señalización de subconjuntos principales de linfocitos intestinales, como los linfocitos B, linfocitos T cooperadores (Th) y linfocitos T reguladores (Treg)
- El establecimiento de la relación entre los linfocitos Th1 y Th2 que determina las respuestas inmunitarias sistémicas

Los modelos animales han relacionado la aparición y migración de las células caliciformes que contienen mucina con la activación del

sistema inmunitario por los microorganismos colonizadores; un intestino sano posee una barrera mucosa que es el doble de gruesa que la que se observa en un intestino sin microorganismos.²⁹ Además, la microbiota intestinal afecta al desarrollo del intestino, a través de su función en el desarrollo de una red sólida de capilares vellosos y, por consiguiente, de una red intestinal de vasos sanguíneos sana.¹⁴

El sistema inmunitario del lactante es inmaduro y está orientado hacia una respuesta dominada por los linfocitos Th2 con el fin de proteger el embarazo durante la gestación. Por tanto, los primeros meses de vida constituyen un periodo de mayor predisposición a las infecciones, antes de que el sistema inmunitario madure con la edad.³ Se cree que la exposición a distintos componentes microbianos del medioambiente desempeña un papel importante en el proceso de maduración del sistema inmunitario, y los datos publicados hasta la fecha sugieren que una exposición inicial específica del intestino a una variedad de microorganismos reduce el riesgo de desarrollar enfermedades inflamatorias, autoinmunitarias y atópicas, como eccema y asma, en la primera infancia.³

4. Otros efectos

La microbiota intestinal interviene en el desarrollo y mantenimiento de la homeostasis intestinal,¹⁰ la homeostasis energética²⁶ y la función motora y sensorial del intestino.¹

Existen cada vez más datos que sugieren una relación entre la microbiota intestinal y el bienestar psicológico y el comportamiento, incluidos el estado de ánimo y la respuesta al estrés, a través del eje cerebro intestino.^{26,30} Algunos estudios muestran una relación entre las patologías del intestino y trastornos psicológicos como la depresión.³⁰

La función que desempeña la microbiota intestinal en la salud y el bienestar

La relación existente entre la microbiota intestinal y la salud y la enfermedad es evidente desde las primeras etapas de la vida y continúa siéndolo a medida que el niño crece y se desarrolla.^{3,20}

Un intestino sano está asociado a un ecosistema microbiano que funciona correctamente y es estable y que a la vez es diverso y equilibrado (**Figura 6**), y está quedando claramente establecido que una alteración de este complejo equilibrio de la microbiota intestinal

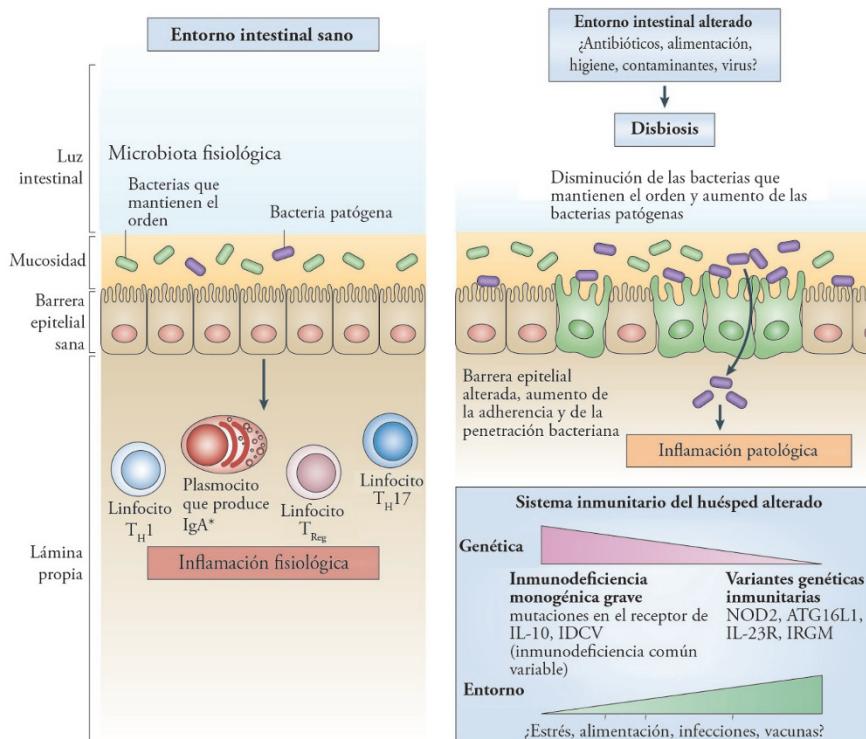


Figura 6. Comparación de un microentorno intestinal sano frente a uno alterado

Reimpresión autorizada por Macmillan Publishers Ltd: [NATURE REVIEWS IMMUNOLOGY] (Cerf-Bensussan N, Gaboriau-Routhiau V. Nat Rev Immunol. 2010;10:735-744) copyright 2010.

se relaciona con el desarrollo de distintos trastornos, incluidos los trastornos metabólicos, inmunitarios e incluso psicológicos y de comportamiento.²⁰ Las alteraciones o desequilibrios en las comunidades microbianas del intestino se conocen frecuentemente como “disbiosis”, un término antiguo que está cobrando nuevo interés con el aumento de la investigación con respecto a la influencia que tiene la microbiota intestinal en la salud y la enfermedad.

Los problemas de salud inmediatos derivados de la disbiosis en el niño en crecimiento pueden incluir infecciones, cólicos y molestias digestivas generales; sin embargo, la disbiosis también puede aumentar el riesgo de padecer una serie de enfermedades y problemas de salud, que incluyen alergias, enfermedades autoinmunitarias, intolerancias alimentarias, trastornos digestivos, como el síndrome del intestino irritable (SII), autismo y, a largo plazo, enfermedades como la obesidad o la diabetes, así como trastornos psicológicos, como la ansiedad y la depresión.^{1,7,12,20,22,24,31-33} Estos efectos de gran alcance reflejan el amplio espectro de funciones que posee la microbiota bacteriana.

En la mayoría de los casos, todavía debe aclararse la naturaleza exacta de la relación entre la disbiosis y la aparición de las enfermedades, y si la disbiosis constituye una causa o un efecto de estas.^{3,24} No obstante, cada vez más datos respaldan la relación directa entre estos dos factores, destacando la importancia de desarrollar y mantener un intestino sano durante los primeros años de vida para ayudar a garantizar la salud y el bienestar general.

1. Alergias

La prevalencia de las alergias entre los lactantes sin antecedentes familiares de alergias es aproximadamente del 10%, aumentando a 20%-30% entre los lactantes que tienen un familiar de primer grado que padece alergias.³⁴ Los recién nacidos, con sus sistemas inmunitarios innatos y adaptativos inmaduros, pueden ser incapaces de iniciar respuestas inmunitarias adecuadas en cada momento. En los

primeros meses y años de vida, el sistema inmunitario de la mucosa madura de manera progresiva junto con el desarrollo de la microbiota intestinal,²⁰ la cual parece modular las respuestas inmunitarias e inflamatorias sistémicas,³⁴ proporcionando así una mayor protección contra los antígenos del entorno.²⁰

Un sistema inmunitario hipersensible da lugar a reacciones alérgicas, en el que sustancias del entorno que normalmente son inocuas, llamadas alérgenos, desencadenan una respuesta inmunitaria. Estas reacciones son adquiridas y conducen a una activación excesiva de los mastocitos y basófilos por parte de la inmunoglobulina E (IgE).³

Diversos estudios demuestran que los lactantes y los niños de corta edad que padecen alergias albergan un perfil de microbiota intestinal distinto al de aquellos que no las padecen, en particular, presentan diferentes niveles de la especie *Bifidobacterium*.^{6,28} En los países occidentales, en los que una mayor higiene parece haber producido un cambio en la microbiota intestinal de los lactantes, la prevalencia de las enfermedades alérgicas ha aumentado de manera considerable en los últimos años,³⁵ respaldando aún más la teoría de que la microbiota intestinal interviene en el desarrollo del sistema inmunitario.

2. Desarrollo de trastornos metabólicos

Tal como se ha mencionado anteriormente, la microbiota intestinal desempeña una función muy importante en la digestión de los alimentos y el procesamiento de los nutrientes. Cuando se altera la microbiota intestinal, las vías metabólicas, incluidas aquellas que están implicadas en la obtención de nutrientes, también se alteran, y se ha demostrado que dichas alteraciones están asociadas a la obesidad y a la resistencia a la insulina.^{1,36,37} Algunos estudios indican que la alteración de la composición microbiana del intestino puede aumentar la eficiencia de la transformación de alimentos, proporcionando así al huésped una mayor cantidad de energía utilizable en forma de AGCC y glúcidos, que se almacena de forma eficiente como lípidos.¹ En un

estudio en el que se realizó un trasplante de microbiota intestinal de personas delgadas a receptores que padecían un síndrome metabólico, se observó una mejora significativa en la sensibilidad a la insulina 6 semanas después del trasplante.³⁷ Sin embargo, todavía no queda claro si la alteración de la composición microbiana es una causa directa de la obesidad y de la resistencia a la insulina, o es una consecuencia de los cambios hacia una alimentación poco sana.¹

También se ha demostrado que existe una relación entre la falta de diversidad en la microbiota intestinal y el desarrollo de trastornos metabólicos (como la obesidad y la diabetes tipo 2) y que las alteraciones en la proporción microbiana se han correlacionado con la resistencia a la insulina.³⁶ Además, recientemente se ha demostrado que ciertos fármacos utilizados en pacientes con diabetes tipo 2 funcionaban a través de los efectos que producían sobre la microbiota intestinal.³⁸ También se ha asociado la disbiosis con la esteatosis hepática no alcohólica y el síndrome metabólico; estudios en animales y estudios piloto en humanos en los que se han utilizado probióticos para modular la microbiota intestinal han demostrado que este enfoque puede ser una herramienta terapéutica adicional prometedora.³⁹

3. Desarrollo del cerebral, comportamiento y estado de ánimo

Se ha demostrado que la colonización microbiana en el lactante coincide con períodos clave en el desarrollo neurológico, y algunos datos sugieren que existe una relación entre la alteración de este proceso de colonización y la disfunción del sistema nervioso central, que pueden derivar en problemas psicológicos en edades posteriores.³²

Además, cada vez existen más pruebas que indican que los microorganismos presentes en el intestino pueden interactuar directamente con los componentes del sistema neurofisiológico del huésped para influir en el comportamiento, el estado de ánimo, la respuesta al estrés y la salud psicológica, incluido el desarrollo de la

ansiedad y la depresión, a través del eje cerebro-intestino. Parece que esto implica una compleja interacción de efectos inmunitarios y no inmunitarios.³⁰

Se ha sugerido que la microbiota intestinal puede influir en la probabilidad de que los niños desarrollen autismo. Aunque esta asociación tiene algo de conjetura, los problemas digestivos son frecuentes en niños que presentan síntomas de autismo, y los niños autistas muestran una alteración significativa de la composición bacteriana del intestino en comparación con los niños que no presentan dicho trastorno.³³ En niños que presentan trastornos del espectro autista, es frecuente encontrar un historial de administración de varias tandas de antibióticos, las cuales alteran el equilibrio de las bacterias comensales del intestino.³³

Enfoques terapéuticos

Una mayor comprensión del papel que desempeña la microbiota intestinal en la salud y la enfermedad ofrece un objetivo terapéutico racional para los tratamientos.²⁰ Los datos sugieren que la investigación médica no debería centrarse solamente en el tratamiento de los trastornos intestinales, sino que también debería estar orientada al mantenimiento de la salud intestinal, a través de medidas profilácticas primarias o secundarias.¹ Por tanto, un enfoque cada vez más frecuente en el tratamiento de las enfermedades mencionadas anteriormente implica modular de manera deliberada la composición de la microbiota intestinal mediante el uso de probióticos, prebióticos, antimicrobianos o procedimientos de trasplante fecal para fomentar una composición de la microbiota más sana^{5,12,40} (véase el **Capítulo 4**).

Enfermedades que pueden estar asociadas a una alteración de la microbiota intestinal^{1,7,12,20,22,24,31-33}

En los primeros años de vida:

- Enterocolitis necrosante (ECN)
- Cólico
- Infecciones del tracto gastrointestinal
- Estreñimiento/diarrea
- Enfermedad celíaca
- Diarrea asociada a antibióticos
- Alergias

Más allá de la lactancia y en la etapa adulta:

- Atopia (alergia) y asma
- Enfermedad celíaca
- Cáncer de colon
- Diabetes (tipo 1 y 2)
- Infecciones del tracto gastrointestinal
- Esteatosis hepática no alcohólica
- Obesidad
- Trastornos psicológicos
- Artritis reumatoide
- Enfermedad inflamatoria intestinal (EII)
- Síndrome del intestino irritable (SII)

Aspectos más destacados del capítulo

1. Los microorganismos colonizan prácticamente todas las superficies del organismo. El intestino es el lugar que alberga la mayor población de microorganismos.
2. Una de las principales funciones de la microbiota intestinal es facilitar la digestión de los alimentos, que se ve reforzada por la producción de importantes nutrientes como los AGCC y una variedad de vitaminas y aminoácidos.
3. La microbiota intestinal realiza funciones nutricionales, metabólicas, fisiológicas, inmunitarias entre otras, e interviene en el desarrollo y mantenimiento de la barrera intestinal.
4. Es esencial que la microbiota intestinal posea una diversidad y composición adecuadas para el mantenimiento de la salud y del bienestar.
5. La microbiota intestinal desempeña un papel fundamental en el desarrollo inicial del sistema inmunitario del intestino, al prepararlo para diferenciar entre los microorganismos comensales y los microorganismos patógenos.
6. Una composición anómala de la microbiota intestinal afecta al desarrollo inicial de la respuesta inmunitaria y aumenta el riesgo de padecer enfermedades alérgicas.
7. La disbiosis también puede asociarse a los trastornos que afectan a los lactantes, como los cólicos, las infecciones del tubo digestivo, el estreñimiento, la diarrea y la ECN.
8. Las consecuencias de la disbiosis en el lactante en edades posteriores pueden incluir las enfermedades atópicas, enfermedad celiaca, obesidad, diabetes y trastornos autoinmunitarios.

Material de referencia y lectura adicional

1. Gerritsen J, Smidt H, Rijkers GT, de Vos WM. Intestinal microbiota in human health and disease: the impact of probiotics. *Genes Nutr.* 2011;6:209–240.
2. Beck JM. ABCs of the lung microbiome. *Ann Am Thorac Soc.* 2014;11 Suppl 1:S3–S6.
3. Martin R, Nauta AJ, Amor KB, Knippels LMJ, Knol J, Garssen J. Early life: gut microbiota and immune development in infancy. *Benef Microbes.* 2010;1:367–382.
4. Aagaard K, Ma J, Antony KM, et al. The placenta harbors a unique microbiome. *Sci Transl Med.* 2014;6:237ra65.
5. Parfrey LW, Knight R. Spatial and temporal variability of the human microbiota. *Clin Microbiol Infect.* 2012;18 Suppl 4:8–11.
6. Oozeer R, Rescigno M, Ross RP, et al. Gut health: predictive biomarkers for preventive medicine and development of functional foods. *Br J Nutr.* 2010;103:1539–1544.
7. Lee KN, Lee, OY. Intestinal microbiota in pathophysiology and management of irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol.* 2014;20:8886–8897.
8. Qin J, Li R, Raes J, et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature.* 2010;464:59–65.
9. Purchiaroni F, Tortora A, Gabrielli M, et al. The role of intestinal microbiota and the immune system. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2013;17:323–333.
10. Munyaka P, Khafipour E, Ghia JE. External influence of early childhood establishment of gut microbiota and subsequent health implications. *Frontiers in Pediatrics.* 2014;2:109.

11. Matamoros S, Gras-Leguen C, Le Vacon F, Potel G, de La Cochetiere MF. Development of intestinal microbiota in infants and its impact on health. *Trends Microbiol.* 2013;21:167-73.
12. Guinane CM, Cotter PD. Role of the gut microbiota in health and chronic gastrointestinal disease: understanding a hidden metabolic organ. *Therap Adv Gastroenterol.* 2013;6:295-308.
13. Westerbeek EA, van den Berg A, Lafeber HN, Knol J, Fetter WP, van Elburg RM. The intestinal bacterial colonisation in preterm infants: a review of the literature. *Clin Nutr.* 2006;25:361-368.
14. Knol J, Scholtens P, Kafka C, et al. Colon microflora in infants fed formula with galacto- and fructo-oligosaccharides: more like breast-fed infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2005;40:36-42.
15. Marchesi JR. Human distal gut microbiome. *Environ Microbiol.* 2011;13:3088-3102.
16. Franzosa EA, Morgan XC, Segata N, et al. Relating the metatranscriptome and metagenome of the human gut. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2014;111:E2329-E2338.
17. Zoetendal EG, Akkermans ADL, Akkermans-van Vliet WM, et al. The host genotype affects the bacterial community in the human gastrointestinal tract. *Microb Ecol Health Dis.* 2001;13:129-134.
18. Palmer C, Bik EM, DiGiulio DB, Relman DA, Brown PO. Development of the human infant intestinal microbiota. *PLoS Biol.* 2007;5:e177.

19. Voreades N, Kozil A, Weir TL. Diet and the development of the human intestinal microbiome. *Front Microbiol*. 2014;5:494.
20. Wopereis H, Oozeer R, Knipping K, Belzer C, Knol J. The first thousand days - intestinal microbiology of early life: establishing a symbiosis. *Pediatr Allergy Immunol*. 2014;25:428-438.
21. Scholtens P, Oozeer R, Martin R, Amor KB, Knol J. The early settlers: intestinal microbiology in early life. *Ann Rev Food Sci Technol*. 2012;3:425-427.
22. Binns N. International Life Sciences Institute (ISLI) Europe: Concise Monograph Series. Probiotics, prebiotics and the gut microbiota. Available at: [http://www.hablemosclaro.org/Repositorio/biblioteca/b_332_Prebiotics-Probiotics_ISLI_\(ing\).pdf](http://www.hablemosclaro.org/Repositorio/biblioteca/b_332_Prebiotics-Probiotics_ISLI_(ing).pdf).
23. LeBlanc JG, Milani C, de Giori GS, et al. Bacteria as vitamin suppliers to their host: a gut microbiota perspective. *Curr Opin Biotechnol*. 2013;24:160-168.
24. Tremaroli V, Backhed F. Functional interactions between the gut microbiota and host metabolism. *Nature*. 2012;489:242-9.
25. McDermott A, Huffnagle B. The microbiome and regulation of mucosal immunity. *Immunology*. 2013;142:24-31.
26. Bischoff S. Gut health: a new objective in medicine? *BMC Med*. 2011;14:9:24.
27. Aramugam M, Raes J, Pelletier E, et al. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature*. 2011;473:174-180.
28. Haarman M, Knol J. Quantitative real-time PCR assays to identify and quantify fecal *Bifidobacterium* species in infants receiving a prebiotic infant formula. *Appl Environ Microbiol*. 2005;71:2318-2324.

29. Deplancke B, Gaskins HR. Microbial modulation of innate defense: goblet cells and the intestinal mucus layer. *Am J Clin Nutr.* 2001;73:1131S-1141S.
30. Lyte M. Microbial endocrinology in the microbiome-gut-brain axis: How bacterial production and utilization of neurochemicals influence behaviour. *PLoS Pathog.* 2013;9:e1003726.
31. Foster J, Neufeld K. Gut-brain axis: how the microbiome influences anxiety and depression. *Trends Neurosci.* 2013;36:305-12.
32. Borre Y, O'Keefe GW, Clarke G, et al. Microbiota and neurodevelopmental windows: implications for brain disorders. *Trends Mol Med.* 2014;20:509-518.
33. Parracho H, Bingham MO, Gibson GR, McCartney AL. Differences between the gut microflora of children with autistic spectrum disorders and that of healthy children. *J Med Microbiol.* 2005;54:987-991.
34. Fiocchi A, Pawankar R, Cuello-Garcia C, et al. World Allergy Organization-McMaster University Guidelines for Allergic Disease Prevention (GLAD-P): Probiotics. *World Allergy Organ J.* 2015;8:4.
35. Penders J, Thijs C, van den Brandt PA, et al. Gut microbiota composition and development of atopic manifestations in infancy: the KOALA Birth Cohort Study. *Gut.* 2007;56: 661-667.
36. Le Chatelier E, Nielsen T, Qin J, et al. Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers. *Nature.* 2013;500:541-546.

37. Vrieze A, Van Nood E, Holleman F, et al. Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome. *Gastroenterol*. 2012;143:913-916.e7.
38. Tilg H, Moschen AR. Microbiota and diabetes: an evolving relationship. *Gut*. 2014;63:1513-1521.
39. Paoletta G, Mandato C, Pierri L, et al. Gut-liver axis and probiotics: their role in non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*. 2014;20:15518-15531.
40. Kapel N, Thomas M, Corcos O, et al. Practical implementation of faecal transplantation. *Clin Microbiol Infect*. 2014;20:1098-1105.

Capítulo 3

Colonización inicial del intestino

La importancia de la colonización inicial del intestino en el lactante

Todavía no se comprende completamente la influencia del patrón de colonización inicial sobre la composición de la microbiota adulta posterior. Sin embargo, cada vez existen más datos que sugieren que el proceso de colonización microbiana y el establecimiento de una simbiosis huésped-microorganismo óptima durante los primeros meses de la etapa de lactancia parece afectar enormemente a la salud de los primeros años y a la del futuro, al influir de manera positiva en la maduración del intestino, el desarrollo inmunitario, la función fisiológica y el metabolismo.¹

Por otra parte, tal como se ha descrito en el **Capítulo 2**, cada vez hay más pruebas que sugieren que si se produce un desequilibrio o una alteración en la cantidad y diversidad de la microbiota intestinal de un lactante por cualquier motivo, esto podría estar relacionado con la aparición de una gran variedad de enfermedades y trastornos a corto y a largo plazo, incluidos los trastornos inmunitarios y metabólicos, y las enfermedades atópicas.² Por lo tanto, comprender mejor el proceso de colonización y la microbiota del intestino no se trata de un ejercicio puramente académico, sino que tiene potencialmente una gran importancia práctica,³ y destaca la necesidad de establecer y mantener una microbiota intestinal sana en la lactancia.

Establecimiento de la microbiota intestinal en los primeros años de vida

1. Embarazo

El intestino pasa por un periodo intenso de desarrollo en el útero, influenciado por factores genéticos, así como por factores maternos, que incluyen el estado de salud y nutricional.^{1,4}

Hasta hace poco, se consideraba que el aparato digestivo del feto en desarrollo era estéril; sin embargo, en la última década, se han detectado

varias especies de bacterias comensales en concentraciones bajas en la sangre del cordón umbilical, el líquido amniótico, la placenta y el meconio,^{5,6} lo que sugiere que se ha producido una pequeña exposición a los microorganismos en el útero.^{5,7} No obstante, varios estudios han demostrado en particular la existencia de una mayor colonización microbiana en el líquido amniótico de mujeres con partos prematuros, lo que sugiere que existe una relación entre la cantidad de bacterias amnióticas y la edad gestacional en el parto.⁸

Los factores maternos prenatales que pueden influir en el desarrollo posnatal de la microbiota intestinal y el sistema inmunitario del lactante incluyen el estrés, la alimentación (incluidos los complementos alimenticios) durante los últimos meses del embarazo, el índice de masa corporal, el consumo de tabaco y el nivel socioeconómico de la madre.^{2,7}

2. Nacimiento

Durante el nacimiento e inmediatamente después de este, las bacterias colonizadoras se introducen en el organismo del lactante y se empieza a establecer un nuevo ecosistema microbiano en el intestino⁴ (**Figura 7** y **Figura 8**). Parece que la colonización inicial del intestino del lactante se debe en gran medida a la exposición a los microorganismos del entorno, que incluye la microbiota presente en la vagina, las heces y la piel de la madre.^{1,7,9,10}

El tipo de parto afecta a la composición de la microbiota intestinal del lactante; entre los niños que han nacido por parto vaginal, se suele observar una composición microbiana parecida a la que se observa en el canal del parto y el intestino, mientras que en aquellos nacidos por cesárea, la composición microbiana suele ser más parecida a la de la piel de la madre y el entorno hospitalario, lo que refleja el contacto con el personal del hospital y con otros recién nacidos.^{2,9-12} Los niños nacidos por cesárea presentan una menor diversidad y un recuento total de bacterias inferior que los niños que han nacido por parto vaginal,

con niveles más elevados de las especies *Estafilococo*, *Corinebacteria* y *Propionibacteria* y recuentos bajos o ausencia de *Bifidobacteria*.¹¹

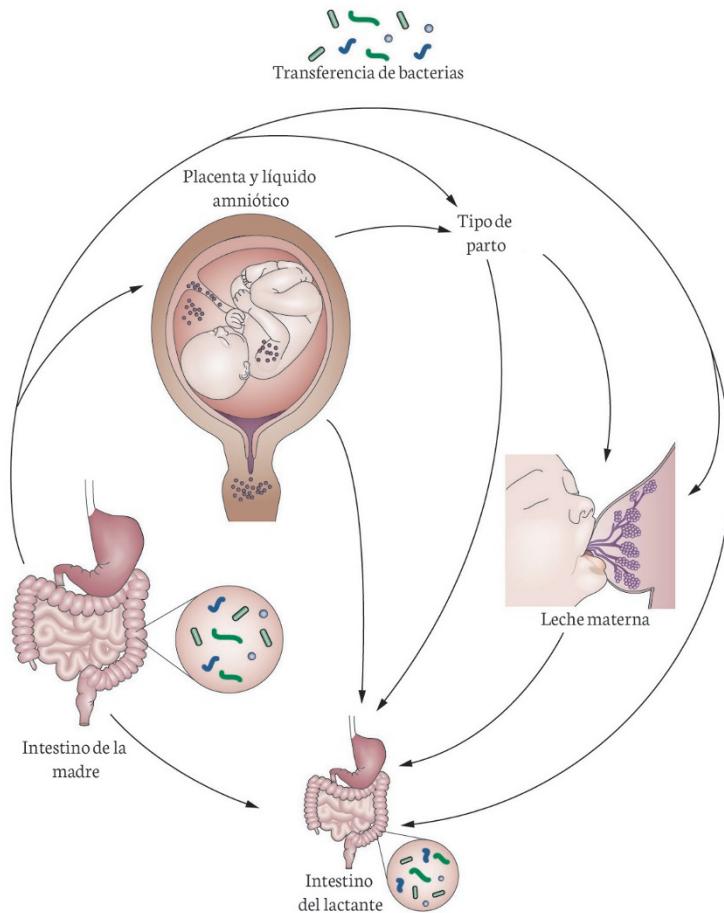


Figura 7. La herencia microbiana materna se transmite durante el embarazo, en el parto y durante la lactancia

Reimpresión autorizada por Macmillan Publishers Ltd: [NATURE REVIEWS GASTROENTEROLOGY AND HEPATOLOGY] (Rautava S, Luoto R, Salminen S, Isolauri E. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2012;9:565-576).

El uso profiláctico de antibióticos –tratamiento estándar en muchos países del mundo y en muchas guías para el parto por cesárea– así como una menor probabilidad de ser alimentados

con leche materna, puede desempeñar un papel importante en la alteración de la composición microbiana de los niños nacidos por cesárea,⁶ contribuyendo a los niveles inferiores de bifidobacterias observados. El retraso en la lactancia también puede contribuir a los patrones de colonización anómalos.⁶

Se ha demostrado que la microbiota intestinal de los niños nacidos por cesárea con el tiempo “se pone al día” con la de los niños nacidos por parto vaginal con respecto a los parámetros de estabilidad y diversidad.¹¹ Sin embargo, estos patrones de colonización anómalos tienen lugar durante un periodo clave en el desarrollo inmunitario y metabólico. Por lo tanto, puede haber consecuencias a largo plazo para los niños nacidos por cesárea. Diversos estudios han destacado que las alteraciones microbianas observadas en los niños nacidos por cesárea están asociadas con el riesgo posterior de desarrollar distintas enfermedades, incluidas asma, eccemas, alergias, obesidad, enfermedades inflamatorias inmunitarias crónicas y diabetes tipo 1.^{2,13}

3. Primer año de vida: 0-12 meses

Inmediatamente después del nacimiento, el niño está expuesto a la microbiota bucal y cutánea de la madre durante el desarrollo inicial del vínculo afectivo.² Se ha demostrado que los patógenos presentes en el entorno hospitalario en el momento del parto también afectan a la colonización del intestino,¹⁴ e incluso los microorganismos inhalados, los cuales son arrastrados al intestino a través de la cavidad nasofaríngea y las vías respiratorias altas, contribuyen a la composición de la microbiota intestinal.¹⁵

La exposición alimentaria inicial a través de la leche materna o la leche de fórmula es el factor principal que contribuye a la composición de la microbiota intestinal^{1,6,9} (véase el **Capítulo 4**). La leche materna contiene OS “prebióticos”, que son hidratos de carbono solubles pero no digeribles que llegan al colon intactos y que estimulan de forma

selectiva la proliferación de las bacterias intestinales que pueden tener un efecto positivo sobre la salud del niño.⁶

Las bacterias presentes en la leche materna también desempeñan una función importante, incluidas *Bifidobacterias*, estafilococos, estreptococos y las bacterias ácido-lácticas.^{6,16} Se cree que los microorganismos llegan a la leche materna a través de vías endógenas o a través de la introducción en el pezón por parte del lactante tras la exposición al canal del parto y a la microbiota fecal durante el parto.⁶ En comparación con niños que solo han sido alimentados con leche materna, la microbiota fecal de los niños que han sido alimentados con leche de fórmula se caracteriza por presentar poblaciones menos diversas de *Bifidobacteria*.¹⁷

Después de la inoculación y colonización bacteriana inicial, se empiezan a producir cambios rápidos y significativos en la cantidad y diversidad microbiana a medida que el niño adquiere una mayor variedad de especies microbianas a partir de su entorno, creando finalmente un ecosistema microbiano estable y único en el intestino^{1,18} (véase el **Capítulo 4**).

La siguiente etapa importante en el desarrollo de la microbiota intestinal del niño es la introducción de alimentos sólidos.¹¹ Normalmente, en la alimentación de los niños de países desarrollados, después de entre 4 y 6 meses de estar recibiendo exclusivamente leche, se introducen de forma gradual los alimentos sólidos, como fruta, verduras y cereales, los cuales contienen hidratos de carbono no digeribles e *insolubles*.⁶ La introducción de estos alimentos más complejos fomenta la colonización del intestino del niño con una abundancia y diversidad bacteriana crecientes.⁶

4. Primera infancia: 1-3 años

La microbiota intestinal sigue estableciéndose durante este periodo, siendo compatible con el establecimiento de una alimentación sólida

y variada.¹⁹ Alrededor de los 3 años, la diversidad y complejidad de la microbiota intestinal ya se ha estabilizado y se parece bastante a la de un adulto.^{4,6,9,20,21} Después de este periodo, la microbiota intestinal puede sufrir alteraciones pasajeras, causadas, por ejemplo, por la alimentación, las enfermedades o los medicamentos.¹⁹

Factores generales que influyen en la colonización inicial

A lo largo de todas las etapas de desarrollo descritas anteriormente, una variedad de factores fisiológicos, medioambientales y culturales adicionales han intervenido en la colonización del intestino y en el desarrollo de la microbiota intestinal en los primeros años de vida (**Figura 8**).^{1,18} Dichos factores pueden incluir la disposición genética, el tamaño familiar (otros hermanos/as), la cultura, la ubicación geográfica (países desarrollados frente a países en desarrollo; vida urbana frente a vida rural), la exposición inicial a animales, el estándar de higiene, las infecciones y el uso de antibióticos, y la edad gestacional.^{2,6,7,11,19,22}

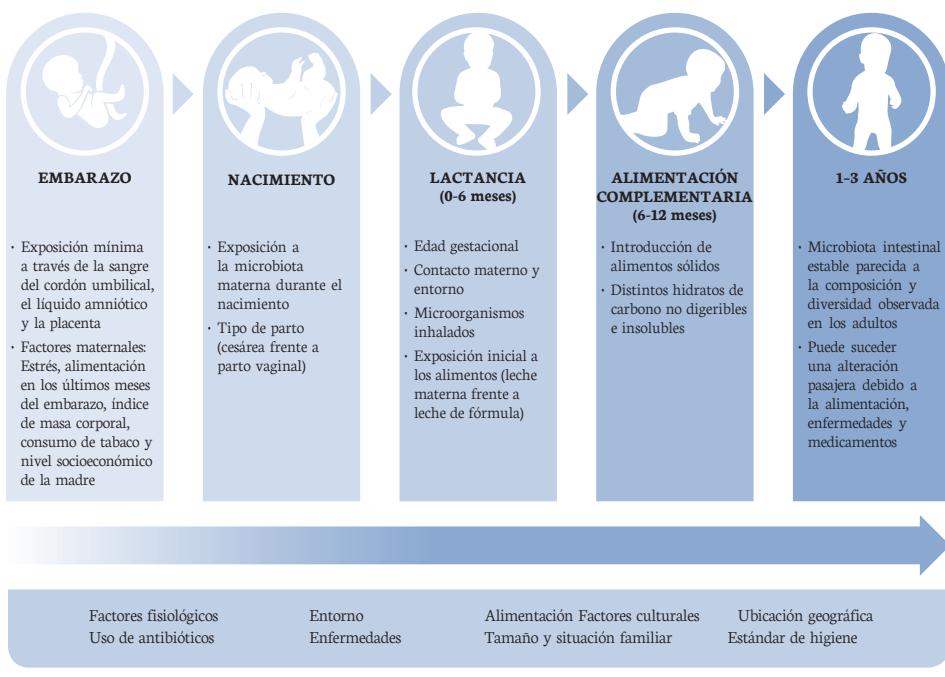


Figura 8. Fuentes de la colonización microbiana y los factores que afectan al desarrollo de la microbiota intestinal en los primeros años de vida.

Efecto del embarazo en la microbiota intestinal materna

Durante el embarazo, el organismo de la madre sufre cambios hormonales, inmunitarios y metabólicos significativos. Se observa un aumento de la grasa corporal en el primer trimestre, que se cree que ayuda a la madre a prepararse para las crecientes necesidades energéticas producidas por el embarazo y la lactancia. Además, se observa una disminución de la sensibilidad a la insulina durante las últimas etapas de gestación, la cual puede estar asociada a los cambios que se producen en el estado inmunitario.²³ Paralelamente, la carga bacteriana en el intestino de la madre aumenta entre el primer y el tercer trimestre de embarazo, produciéndose una enorme reestructuración de la composición de la microbiota intestinal, que da como resultado una reducción en la diversidad microbiana en el

intestino materno. En el tercer trimestre, existe una gran variabilidad entre las mujeres embarazadas respecto a la composición de su microbiota intestinal.²³

En mujeres que no están embarazadas, existen datos recientes que sugieren que las alteraciones en la microbiota intestinal desempeñan un papel fundamental en el desarrollo de enfermedades metabólicas, incluidas la inflamación, el aumento de peso y la disminución de la sensibilidad a la insulina. En el contexto del embarazo, aunque algunos datos preclínicos sugieren que existe una relación entre los cambios de la microbiota intestinal materna y el estado metabólico/inmunitario, el tipo de relación y los mecanismos exactos no quedan tan claros.²³

Efectos de los antibióticos sobre la microbiota del lactante

El uso de antibióticos en niños se ha asociado estrechamente a las alteraciones en la microbiota intestinal.^{2,6,24} Sin embargo, diferencias en la especificidad de los antibióticos, la dosis, la duración del tratamiento y la vía de administración hacen que resulte difícil predecir o interpretar estos cambios.⁶

Diversos estudios han demostrado que la administración de una tanda de determinados antibióticos puede alterar alrededor de un tercio de las especies bacterianas presentes en la microbiota intestinal, y que estos profundos cambios pueden durar semanas o meses en los lactantes.^{24,25} En general, el tratamiento con antibióticos parece provocar el retraso y la alteración de los patrones previstos de colonización inicial de las especies de los géneros *Bifidobacterium* y *Lactobacillus*, y que permite que otras bacterias como las *Proteobacteria* proliferen en exceso.^{2,6,26} Los últimos datos sugieren que no se produce una recuperación de la composición de la microbiota intestinal en el plazo de 4 semanas y que solo se observa una recuperación parcial en el plazo de 8 semanas, desconociéndose los efectos que esto puede producir a largo plazo.²⁶

También se han observado retrasos en la colonización del intestino y un cambio en la composición de la microbiota intestinal entre los niños cuyas madres reciben tratamiento antibiótico perinatal o durante la lactancia,^{2,6} aunque, en general, parece que estos cambios no se mantienen tras la introducción de alimentos sólidos.⁶

Sin embargo, tal como se ha tratado en el **Capítulo 2**, aunque los cambios en la microbiota intestinal causados por el uso de antibióticos suelen ser pasajeros, existen datos que sugieren que incluso estos cambios pasajeros están relacionados con el desarrollo de trastornos inmunitarios y de otro tipo a largo plazo.⁶

Niños prematuros y de bajo peso al nacer

Parece que un periodo de gestación más corto está asociado con un retraso en la colonización del intestino y con una reducción en la diversidad microbiana después del nacimiento –en particular con una reducción de la proporción de *Bifidobacteria* beneficiosas– en comparación con los niños que han alcanzado el periodo de gestación completo. Esto puede ser tanto una causa como un efecto del parto prematuro.^{2,6,11,27,28}

Junto con una estructura intestinal y una función inmunitaria de la mucosa inmaduras,²⁷ los factores que pueden dar como resultado un retraso o una alteración en la colonización bacteriana en niños prematuros incluyen el uso frecuente de nutrición parenteral total,²⁷ el retraso en la introducción de la alimentación enteral,²⁹ el entorno estéril de la unidad de cuidados intensivos neonatales,^{6,27,30} la administración posnatal frecuente de antibióticos^{6,29,30} y otros factores, como una rotura prolongada de las membranas y una exposición a los patógenos del medioambiente.²⁹ Además, el uso de antibióticos durante el parto y la cesárea es más frecuente entre las madres de niños prematuros, pudiendo influir en la colonización en el nacimiento.^{3,31} Se ha demostrado que el efecto de la administración a la madre de una sola dosis de antibiótico en el parto parece que produce al menos el mismo efecto que la administración al niño de distintas

dosis de antibióticos después del parto respecto a la alteración causada en la colonización microbiana en el intestino del niño.^{3,31}

Se ha demostrado que existe una relación entre una microbiota intestinal anómala y el desarrollo de la sepsis neonatal, junto con la aparición de una serie de trastornos gastrointestinales en el niño, incluida la ECN.^{6,32-38} En particular, parece ser que el uso provisional inicial de antibióticos que producen una reducción constante de la diversidad microbiana beneficiosa y un aumento del riesgo de proliferación patógena excesiva de rebote, junto con respuestas exageradas y descontroladas del sistema inmunitario inmaduro, son los factores contribuyentes principales.^{27,33,34} Además, una duración mayor del tratamiento antibiótico posnatal en niños prematuros se ha asociado a un aumento del riesgo de padecer ECN.³⁹ Se ha observado una alta prevalencia de ciertos patógenos en los niños prematuros que desarrollan sepsis o ECN.^{27,34,37,38}

Además de que puede contribuir a la morbimortalidad en niños prematuros,³⁶ un retraso en el establecimiento de la microbiota intestinal puede estar asociado a efectos a más largo plazo, como la alteración inmunitaria y las alergias, y al retraso en el desarrollo neurológico.²¹ Además, los niños que presentan bajo peso al nacer pueden tener mayor riesgo de padecer obesidad y trastornos metabólicos en edades posteriores, lo que parece que está relacionado con la microbiota intestinal en el lactante.²¹

La realización de un extenso metanálisis de estudios llevados a cabo en niños prematuros ha demostrado que el apoyo al establecimiento de la microbiota intestinal proporcionado por los probióticos redujo el riesgo de presentar intolerancia alimentaria, ECN, hospitalización prolongada y mortalidad general.²⁹ Diversos estudios han demostrado que existe una relación positiva entre la diversidad de la microbiota intestinal y el aumento de peso en niños sanos, lo que sugiere que apoyar el desarrollo de la microbiota intestinal puede ayudar a alcanzar el crecimiento normal en niños prematuros, aunque esto todavía tiene que demostrarse completamente.⁶

Aspectos más destacados del capítulo

1. Cómo el desarrollo de la microbiota intestinal en los primeros años de vida puede tener un efecto significativo en la salud y el bienestar del niño. La disbiosis en lactantes se ha asociado a una serie de trastornos gastrointestinales a corto plazo, que incluyen infecciones, cólicos, estreñimiento y molestias digestivas generales.
2. Los datos existentes sugieren que antes del nacimiento puede producirse una pequeña exposición a las bacterias a través del líquido amniótico y la placenta, aunque la mayor parte del proceso de colonización tiene lugar durante y después del nacimiento a través del contacto con la madre y el entorno.
3. La lactancia materna desempeña un papel importante en el desarrollo de la microbiota intestinal.
4. La especie *Bifidobacteria* es clave en los niños alimentados con leche materna. En la mayoría de los casos, las desviaciones de una microbiota normal y estable en lactantes implican un descenso en los niveles de *Bifidobacteria*.
5. La introducción de alimentos sólidos aproximadamente entre los 4 y 6 meses de vida es la segunda etapa más importante en el desarrollo de la microbiota intestinal, y tiene como resultado un aumento en el número y la diversidad de las distintas especies microbianas.
6. Existen numerosos factores que influyen en el desarrollo de la microbiota intestinal de un niño: factores prenatales, como el índice de masa corporal de la madre y la duración de la gestación; factores del nacimiento, como el tipo de parto; y factores posnatales, como el tipo de alimentación, el uso de antibióticos y el entorno familiar del niño.

Material de referencia y lectura adicional

1. Wopereis H, Oozeer R, Knipping K, Belzer C, Knol J. The first thousand days - intestinal microbiology of early life: establishing a symbiosis. *Pediatr Allergy Immunol*. 2014; 25:428-438.
2. Munyaka P, Khafipour E, Ghia JE. External influence of early childhood establishment of gut microbiota and subsequent health implications. *Front Pediatr*. 2014;2:109.
3. DiGiulio DB. Prematurity and perinatal antibiotics: a tale of two factors influencing development of the neonatal gut microbiota. *J Pediatr*. 2015;166:515-517.
4. Palmer C, Bik EM, DiGiulio DB, Relman DA, Brown PO. Development of the human infant intestinal microbiota. *PLoS Biol*. 2007;5:e177.
5. Thum C, Cookson AL, Otter DE, et al. Can nutritional modulation of maternal intestinal microbiota influence the development of the infant gastrointestinal tract? *J Nutr*. 2012;142:1921-1928.
6. Scholtens P, Oozeer R, Martin R, Amor KB, Knol J. The early settlers: intestinal microbiology in early life. *Ann Rev Food Sci Technol*. 2012;3:425-427.
7. Martin R, Nauta AJ, Amor KB, Knippels LMJ, Knol J, Garsseen J. Early life: gut microbiota and immune development in infancy. *Benef Microbes*. 2010;1(4):367-382.
8. Fujimura KE, Slusher NA, Cabana MD, Lynch SV. Role of the gut microbiota in defining human health. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2010;8:435-454.
9. Parfrey LW, Knight R. Spatial and temporal variability of the human microbiota. *Clin Microbiol Infect*. 2012;18 Suppl 4:8-11.

10. Makino H, Kushiro A, Ishikawa E, et al. Transmission of intestinal *Bifidobacterium longum* subsp. *longum* strains from mother to infant, determined by multilocus sequencing typing and amplified fragment length polymorphism. *Appl Environ Microbiol*. 2011;77:6788-6793.
11. Clarke G, O'Mahony SM, Dinan TG, Cryan JF. Priming for health: gut microbiota acquired in early life regulates physiology, brain and behaviour. *Acta Paediatrica*. 2014;103:812-819.
12. Makino H, Kushiro A, Ishikawa E, et al. Mother-to-infant transmission of intestinal Bifidobacterial strains has an impact on the early development of vaginally delivered infant's microbiota. *PLoS One*. 2013;8:e78331.
13. Sevelsted A, Stokholm J, Bønnelykke K, Bisgaard H. Cesarean section and chronic immune disorders. *Pediatrics*. 2015;135:e92-e98.
14. Taft DH, Ambalavanan N, Schibler KR, et al. Intestinal microbiota of preterm infants differ over time and between hospitals. *Microbiome*. 2014;2:36.
15. McDermott A, Huffnagle B. The microbiome and regulation of mucosal immunity. *Immunology*. 2013;142:24-31.
16. Haarman M, Knol J. Quantitative real-time PCR assays to identify and quantify fecal *Bifidobacterium* species in infants receiving a prebiotic infant formula. *Appl Environ Microbiol*. 2005;71:2318-2324.
17. Gerritsen J, Smidt H, Rijkers GT, de Vos WM. Intestinal microbiota in human health and disease: the impact of probiotics. *Genes Nutr*. 2011;6:209-240.

18. Matamoros S, Gras-Leguen C, Le Vacon F, Potel G, de La Cochetiere MF. Development of intestinal microbiota in infants and its impact on health. *Trends Microbiol.* 2013;21:167-173.
19. Voreades N, Kozil A, Weir TL. Diet and the development of the human intestinal microbiome. *Front Microbiol.* 2014;5:494.
20. Guinane CM, Cotter PD. Role of the gut microbiota in health and chronic gastrointestinal disease: understanding a hidden metabolic organ. *Therap Adv Gastroenterol.* 2013;6: 295-308.
21. Groer MW, Luciano AA, Dishaw LJ, et al. Development of the preterm infant gut microbiome: a research priority. *Microbiome.* 2014;2:38.
22. Oozeer R, Rescigno M, Ross RP, et al. Gut health: predictive biomarkers for preventive medicine and development of functional foods. *Br J Nutr.* 2010;103:1539-1544.
23. Koren O. Host remodeling of the gut microbiome and metabolic changes during pregnancy. *Cell.* 2012;150:470-480.
24. Bischoff S. Gut health: a new objective in medicine? *BMC Med.* 2011;9:24.
25. Tanaka S, Kobayashi T, Songjinda P, et al. Influence of antibiotic exposure in the early postnatal period on the development of intestinal microbiota. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2009;56:80-87.
26. Fouhy F, Guinane CM, Hussey S, et al. High-throughput sequencing reveals the incomplete, short-term recovery of infant gut microbiota following parenteral antibiotic treatment with ampicillin and gentamicin. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012;56:5811-5820.

27. Cilieborg MS, Boye M, Sangild PT. Bacterial colonization and gut development in preterm neonates. *Early Hum Dev.* 2012;88 Suppl 1:S41-S49.
28. Rougé C, Goldenberg O, Ferraris L, et al. Investigation of the intestinal microbiota in preterm infants using different methods. *Anaerobe.* 2010;16:362-370.
29. Unger S, Stintzi A, Shah P, Mack D, O'Connor DL. Gut microbiota of the very-low-birth-weight infant. *Pediatr Res.* 2015;77:205-213.
30. Westerbeek EA, van den Berg A, Lafeber HN, Knol J, Fetter WP, van Elburg RM. The intestinal bacterial colonisation in preterm infants: a review of the literature. *Clin Nutr.* 2006;25:361-368.
31. Arboleya S, Sánchez B, Milani C, et al. Intestinal microbiota development in preterm neonates and effect of perinatal antibiotics. *J Pediatr.* 2015;166:538-44.
32. Aujoulat F, Roudière L, Picaud JC, et al. Temporal dynamics of the very premature infant gut dominant microbiota. *BMC Microbiol.* 2014;14:2320.
33. Greenwood C, Morrow AL, Lagomarcino AJ, et al. Early empiric antibiotic use in preterm infants is associated with lower bacterial diversity and higher relative abundance of *Enterobacter*. *J Pediatr.* 2014;165:23-29.
34. Madan JC, Salari RC, Saxena D, et al. Gut microbial colonisation in premature neonates predicts neonatal sepsis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2012;97:F456-F462.
35. Mai V, Young CM, Ukhanova M, et al. Fecal microbiota in premature infants prior to necrotizing enterocolitis. *PLoS One.* 2011;6:e20647.

36. Morrow AL, Lagomarcino AJ, Schibler KR, et al. Early microbial and metabolomic signatures predict later onset of necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Microbiome*. 2013;1:13.
37. Torrazza RM, Ukhanova M, Wang X, et al. Intestinal microbial ecology and environmental factors affecting necrotizing enterocolitis. *PLoS One*. 2013;8:e83304.
38. Stewart CJ, Marrs EC, Magorrian S, et al. The preterm gut microbiota: changes associated with necrotizing enterocolitis and infection. *Acta Paediatr*. 2012;101:1121-1127.
39. Kuppala VS, Meinzen-Derr J, Morrow AL, Schibler KR. Prolonged initial empirical antibiotic treatment is associated with adverse outcomes in premature infants. *J Pediatr*. 2011;159:720-725.

Capítulo 4

Nutrición y salud
intestinal durante los
primeros años de vida

Tal como se ha tratado en el **Capítulo 3**, el primer año después del nacimiento es un periodo fundamental para programar el sistema inmunitario y establecer la microbiota intestinal para el resto de la vida. El tipo de alimentación y otros factores a los cuales está sometido el niño, como por ejemplo, las enfermedades o los antibióticos, pueden tener una influencia directa sobre la composición de la microbiota intestinal y sobre la integridad del epitelio intestinal.¹

La composición de la leche materna

La leche materna proporciona una nutrición óptima para el crecimiento y el desarrollo sano del niño, ya que contiene una gran variedad de compuestos protectores y nutritivos que se adaptan específicamente a las necesidades del niño.¹⁻³ La lactancia materna es uno de los factores que se han asociado estrechamente a una menor incidencia de enfermedades infecciosas y alergias en la lactancia y la infancia, a través de su contribución al desarrollo de un intestino sano y una microbiota permanente, y al desarrollo del sistema inmunitario.⁴⁻⁸ La lactancia materna también está asociada al óptimo desarrollo cerebral y visual.⁶⁻⁸

A largo plazo, la lactancia materna también tiene importantes implicaciones para la salud pública. La leche materna tiene un efecto beneficioso sobre la absorción y el metabolismo de los nutrientes y se ha demostrado que está asociada a un menor riesgo de padecer trastornos metabólicos, como la obesidad, la hipertensión y la hipercolesterolemia en edades posteriores.⁶⁻⁸

La composición de la leche materna muestra cambios dinámicos durante el periodo de lactancia de acuerdo con las necesidades nutricionales del niño en las distintas etapas,⁹ y varía en función de la alimentación materna, destacando así la importancia de una buena nutrición materna.³ Los compuestos más abundantes en la leche materna son los hidratos de carbono (principalmente lactosa y OS) y ácidos grasos, que reflejan el papel nutritivo principal de la leche materna (**Figura 9**).

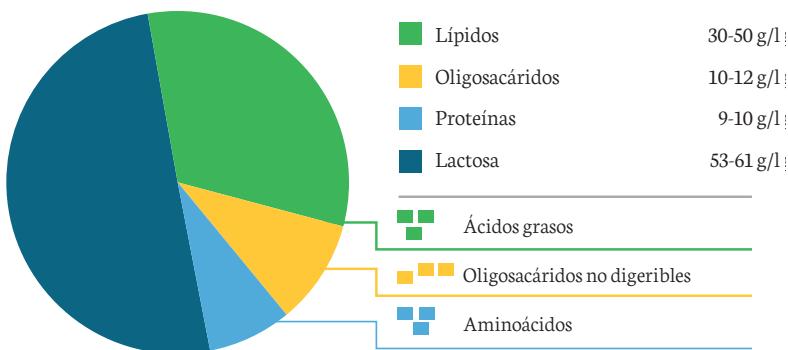


Figura 9. La composición de la leche materna

Figura adaptada de Newburg DS, Neubauer SH. In: Jensen RG (ed): *Human milk composition*, Academic Press 1995:273-349.

Otros compuestos incluyen los oligosacáridos de la leche materna (HMOS), microorganismos, nucleótidos, inmunoglobulinas, células inmunitarias, citocinas, lisozimas, lactoferrina y otros factores que modulan la respuesta inmunitaria.^{1,3}

La lactoferrina es una glucoproteína que se une al hierro presente en la leche y en el intestino, limitando así su disponibilidad para los patógenos y también puede impedir que los patógenos se unan a la barrera intestinal.¹⁰ Las citocinas, los anticuerpos y las lisozimas son componentes del sistema inmunitario maduro. Al igual que la lactoferrina, los anticuerpos de la leche materna impiden que los patógenos se unan a la barrera intestinal, mientras que las lisozimas pueden atacar directamente las paredes celulares bacterianas y las citocinas pueden reducir la inflamación intestinal (**Tabla 1**). Dado que el sistema inmunitario adaptativo tarda un tiempo en desarrollarse, los recién nacidos dependen inicialmente del sistema inmunitario innato del intestino, al cual contribuyen en parte estos compuestos bioactivos presentes en la leche materna.¹⁰

Tabla 1. Compuestos con propiedades inmunitarias presentes en la leche materna¹¹

Compuestos antimicrobianos		
Inmunoglobulinas: IgAs, IgGs, IgMs	Haptocorrina	Leucocitos y citocinas maternos
Lactoferrina, lactoferricina By H	Mucinas	CD14s
Lisozimas	Lactadherina	Complemento y receptores del complemento
Lactoperoxidasa	Componente secretor libre	β-defensina-1
Anticuerpos hidrolizadores de nucleótidos	OS y prebióticos	Receptores tipo Toll
κ-caseína y α-lactoalbúmina	Ácidos grasos	Factor bífidus
Compuesto de tolerancia/sensibilización		
Citocinas: IL-10 y TGF-β	Anticuerpos antiidiotípico	
Compuestos de desarrollo inmunitario		
Macrófagos	Factores de crecimiento	Nucleótidos
Neutrófilos	Hormonas	Moléculas de adherencia
Linfocitos	Lactopéptidos	
Citocinas	Ácidos grasos polinsaturados de cadena larga	
Compuestos antinflamatorios		
Citocinas: IL-10 y TGF-β	Moléculas de adherencia	Lactoferrina
Antagonista del receptor de la IL-10	Ácidos grasos polinsaturados de cadena larga	Ácidos grasos de cadena larga
Receptores de la TGF-α y la IL-6	Hormonas y factores de crecimiento	Osteoprotegerina

IL: interleucina; OS: oligosacáridos; CD14s: grupo de diferenciación soluble 14 (soluble cluster of differentiation 14 [sCD14]); Ig: inmunoglobulina sérica; TGF: factor de crecimiento y transformación (tumor growth factor).

La leche materna también contiene células del sistema inmunitario, como los macrófagos.¹⁰ Junto con el resto de componentes del sistema inmunitario, las células del sistema inmunitario son especialmente abundantes en la leche que se produce justo antes y después del nacimiento, denominada calostro.¹⁰ Además de proporcionar al lactante bacterias comensales importantes y una protección frente a los patógenos, ciertos componentes de la leche materna estimulan directamente el desarrollo del propio sistema inmunitario del lactante.¹

Los oligosacáridos de la leche materna

Se han llevado a cabo numerosos estudios sobre la función beneficiosa que desempeñan los HMOS en la salud del niño.² Los HMOS constituyen un ejemplo de prebióticos naturales –ingredientes alimentarios no digeribles que fomentan activamente la proliferación de microorganismos beneficiosos en el intestino. Los HMOS son un grupo de más de 1000 hidratos de carbono de estructuras distintas que fomentan la proliferación de bacterias específicas, en particular del género *Bifidobacterium*.⁵ Tal como se ha mencionado en el **Capítulo 2**, estas bacterias pueden utilizar los HMOS como una fuente de energía, y la fermentación de estos en el colon por parte de las bacterias comensales produce subproductos útiles para el huésped, incluidos los AGCC.¹²⁻¹⁵ Este efecto prebiótico está considerado como un beneficio muy importante para el lactante, ya que ayuda a conformar una microbiota intestinal sana para estimular el desarrollo de los sistemas inmunitario y metabólico.¹⁶ Además, los HMOS se unen a los patógenos, impidiendo de este modo su adherencia a la superficie de la mucosa.^{1,4,12}

Las características de los HMOS muestran diferencias individuales entre las madres, relacionadas con enzimas específicas codificadas por un pequeño número de genes conocidos.¹⁷ Existen cuatro grupos conocidos de HMOS que se correlacionan con la base genética del sistema de grupos sanguíneos de Lewis.¹⁷ Las características de los HMOS también

varían durante la lactancia en cada madre.^{17,18} Por tanto, el nivel de protección frente a los patógenos asociado a los HMOS está influenciado por una compleja interacción entre factores como el genotipo materno, el genotipo del niño y la exposición del niño a un determinado grupo de patógenos.¹⁹

La leche materna contiene 20-23g/l (calostro) y 12-13g/l (leche madura) de HMOS libres.²⁰ Se trata de entre 10 y 100 veces la concentración de OS observada en la leche de vaca. Además, la diversidad estructural observada en la fracción de OS en la leche materna excede a aquella observada en la leche de vaca. Los HMOS existen en distintas formas isoméricas gracias a las numerosas estructuras primarias y a las múltiples posiciones de los enlaces de cada estructura primaria. Estas posibilidades combinatorias pueden producir en teoría 1000 formas diferentes de HMOS.¹⁹

Beneficios de los ácidos grasos de cadena corta

Los AGCC poseen varios beneficios importantes para el niño, que incluyen:

- Utilidad como una fuente de energía absorbible¹³⁻¹⁵
- Reducción del pH en el intestino, favoreciendo así la proliferación de distintas bacterias comensales que prefieren un medio ácido, e inhibiendo la colonización y crecimiento de ciertos patógenos¹³
- Reducción activa de la inflamación en el intestino²¹
- Interacción directa con las células inmunitarias, que favorece de este modo la regulación de su actividad⁴
- Estimulación de la motilidad intestinal,²¹ ayudando así a evitar el estreñimiento y las molestias gastrointestinales
- Estimulación del crecimiento y la diferenciación de las células epiteliales del intestino²¹
- Ayuda al organismo para absorber nutrientes como el calcio y el hierro²¹

Microorganismos de la leche materna

En total, se han aislado más de 200 especies bacterianas diferentes de la leche materna, aunque el número de especies cultivables observadas en un solo individuo es mucho menor, y varía entre 2 y 18 especies distintas.² Parece que la microbiota de la leche materna contiene una población “central” de microorganismos que son comunes a todas las mujeres, y que se complementa con una población variable que es distinta entre individuos; los géneros comunes incluyen *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Staphylococcus*, *Streptococcus* y *Lactococcus*.² Al igual que sucede en una microbiota intestinal madura, se ha demostrado que la comunidad microbiana en la leche de las madres es relativamente estable con el tiempo.² La composición específica de la microbiota de la leche materna puede estar influenciada por una serie de factores medioambientales, incluidos los factores socioeconómicos, culturales, genéticos, alimentarios y asociados a los antibióticos.²

No queda clara la forma en que estas bacterias llegan a residir en la leche materna. Tradicionalmente se consideraba que se producía una contaminación simple entre la piel de la madre y la cavidad bucal del niño durante la lactancia que daba como resultado un desplazamiento bacteriano a través del pezón hacia la leche mediante flujo inverso.^{2,16} Sin embargo, distintos estudios en los que se han comparado diferentes cepas bacterianas en la piel y en la cavidad bucal del niño con aquellas presentes en la leche materna indican que deben existir otros mecanismos que intervengan en la colonización de la leche materna.² Parece que al menos algunas bacterias en el intestino materno migran a la glándula mamaria a través de vías sistémicas (**Figura 10**), aunque todavía deben explicarse con precisión los mecanismos de esta captación y migración selectivas.²

Se ha planteado la hipótesis de que los cambios hormonales y fisiológicos que se producen durante y después del embarazo pueden afectar a la permeabilidad intestinal, permitiendo así la captación de ciertas bacterias por parte de distintas células inmunitarias, y que estas se transporten a través de la migración masiva de las



Figura 10. Posibles mecanismos de colonización de la leche materna²

células inmunitarias a la glándula mamaria durante y después del embarazo, a través del sistema hemolinfático.² Sin embargo, lo que resulta evidente es que la leche materna es una fuente importante de bacterias beneficiosas que ayudan a colonizar el intestino del niño y que contribuyen a la composición de una microbiota intestinal sana.²

Intervención alimentaria con prebióticos, probióticos y simbióticos

Cuando se retrasa o altera el proceso de colonización del intestino debido a los distintos factores que ya hemos mencionado en el **Capítulo 3**, incluido el parto prematuro, parto por cesárea, cuidado aseptico posnatal, uso de antibióticos o alimentación con leche de fórmula cuando no se puede realizar con leche materna, cada vez hay más datos médicos y científicos que respaldan las intervenciones alimentarias que pueden ayudar a regular la composición de la microbiota.²²⁻²⁵

La composición de la microbiota intestinal depende en gran medida de la alimentación y es susceptible de estar influenciada por distintos conceptos alimentarios específicos, incluida la administración de prebióticos, probióticos y simbióticos.⁵

1. Prebióticos

Los prebióticos son hidratos de carbono no digeribles, principalmente OS, que llegan al colon intactos y que son capaces de estimular de manera selectiva la proliferación y la actividad de las bacterias comensales beneficiosas presentes en el colon.¹ La Asociación Científica Internacional de Probióticos y Prebióticos (International Scientific Association of Probiotics and Prebiotics, ISAPP) define los prebióticos como un componente fermentado de manera selectiva que provoca cambios específicos en la composición y/o la actividad de la microbiota intestinal, por tanto, proporcionando beneficios a la salud del huésped. Debido a su complejidad y variedad, los OS prebióticos que se utilizan como componentes alimentarios en la leche de fórmula de los lactantes no son idénticos a los HMOS, y se sigue investigando con el fin de estudiar diferentes tipos de OS que puedan utilizarse como prebióticos efectivos en la alimentación del lactante.⁴

Hasta la fecha, la mayoría de los datos sobre los efectos de los prebióticos se han obtenido utilizando componentes o complementos alimenticios, tanto fructanos tipo inulina como galactooligosacáridos (GOS).²⁶ Actualmente, la Directiva 2006/141/CE sobre la leche de fórmula de inicio y la leche de continuación permite expresamente la adición de la combinación GOS-FOS en una proporción de 9:1 y en una concentración de 0,8 g/100 ml de producto preparado.²⁷ La Directiva también expresa que pueden considerarse otras combinaciones de GOS-FOS si estas variaciones satisfacen las necesidades nutricionales de los niños sanos, tal como establecen los datos científicos generalmente aceptados. El efecto depende de la estructura específica y de la cantidad de compuesto prebiótico en un determinado grupo elegido como objetivo. Los resultados de un tipo de compuesto prebiótico o combinación de estos no pueden simplemente trasladarse a otros compuestos prebióticos.²⁸

Diversos estudios han demostrado que, cuando la lactancia materna no es posible, la adición de combinaciones específicas de OS a la leche

de fórmula modula la microbiota intestinal del niño.³ Esto incluye la estimulación de la proliferación bacteriana beneficiosa, la reducción de los niveles de posibles bacterias patógenas, estableciéndose así un entorno intestinal con un menor pH y un perfil de AGCC en el que el acetato (>80 %) es el principal componente, seguido del propionato.¹⁶

Se ha demostrado que el aporte complementario prebiótico de la leche de fórmula con GOS de cadena corta (scGOS) y FOS de cadena larga (lcFOS) aumenta los niveles de *Bifidobacteria* fecal de manera proporcional a la dosis en niños alimentados con leche de fórmula, produciéndose de este modo una diversidad parecida a la observada en niños alimentados con leche materna, y además se produce una composición similar de AGCC fecales derivada de la actividad metabólica de las bifidobacterias.^{13,29-31} Por el contrario, la leche de fórmula tradicional produce una composición de *Bifidobacteria* más parecida a la típica distribución observada en los adultos.^{29,30} También parece que el aporte complementario prebiótico influye de manera positiva en la actividad metabólica de toda la microbiota intestinal.³⁰

Los prebióticos también aumentan la masa bacteriana y la capacidad de absorción de agua a favor del gradiente osmótico en la luz intestinal. Estas acciones aumentan el peso y la frecuencia de las heces, las ablandan, y contribuyen de forma indirecta a la reducción del tiempo de tránsito por el intestino y del riesgo de padecer estreñimiento.¹³

La función de la combinación de OS prebióticos

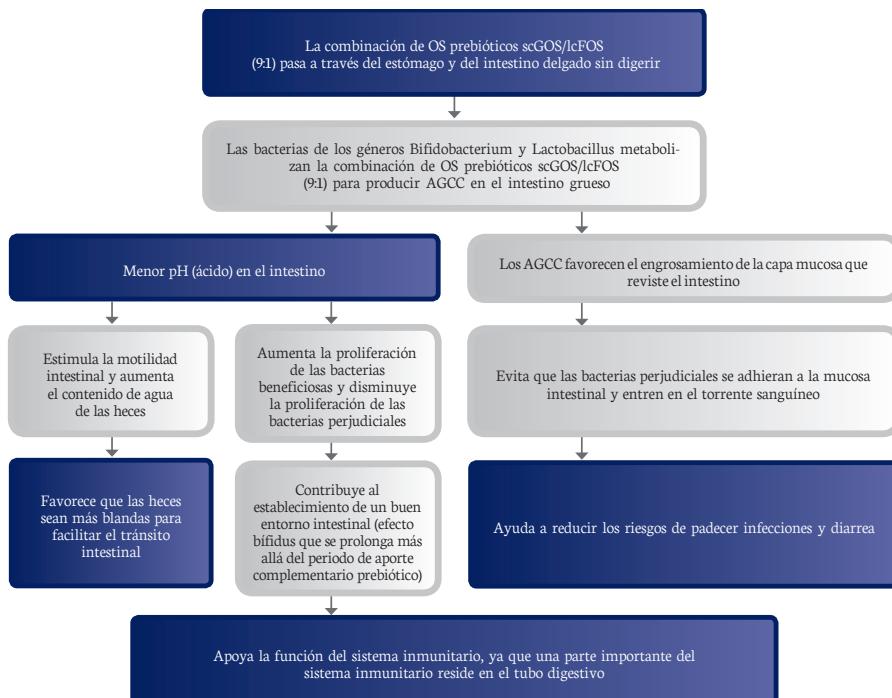


Figura 11. Se ha demostrado clínicamente que el aporte complementario de la combinación de OS prebióticos scGOS/lcFOS (9:1) mantiene un entorno intestinal favorable y que respalda la función de los sistemas digestivo e inmunitario^{31,32,33,34}

Con respecto a los beneficios reales sobre el bienestar del niño, en algunos estudios realizados en niños que padecen enfermedades como la dermatitis atópica, infecciones e inflamación, se ha demostrado que determinados prebióticos poseen efectos inmunomoduladores.^{3,20} También se ha notificado en algunos ensayos clínicos que la administración de OS prebióticos en la leche de fórmula puede reducir las crisis de llanto en los niños con cólicos.³⁶

La relación existente entre una microbiota intestinal sana y el correcto desarrollo del sistema inmunitario es una explicación

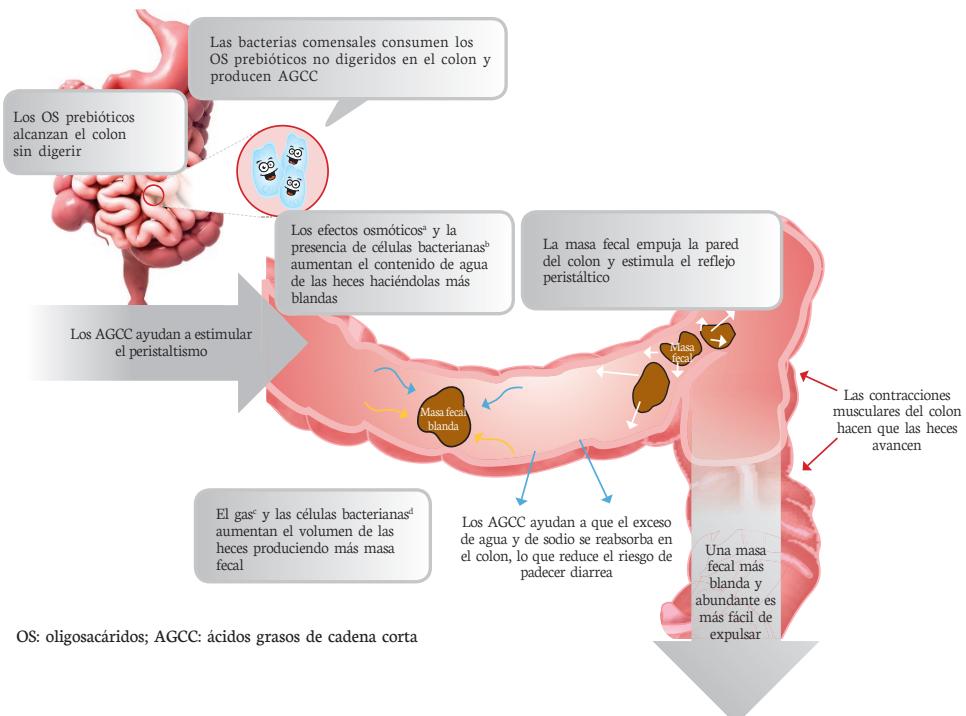


Figura 12. Los OS prebióticos fomentan la consistencia y el tránsito de las heces

- a Efecto osmótico causado por la descomposición de los OS en moléculas más pequeñas.
- b El contenido de agua de las bacterias es elevado. Las bacterias aumentan la biomasa fecal.
- c El gas producido por la fermentación aumenta la masa fecal al quedar atrapado en la masa intestinal, impulsando la masa fecal como si fuera una bomba propulsora.

probable de cualquier beneficio observado de los prebióticos asociado al sistema inmunitario.³⁷ La capacidad de los OS de interactuar con el sistema inmunitario y modularlo de manera directa también puede desempeñar un papel importante.¹

El Comité de Nutrición de la Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (ESPGHAN) ha publicado un artículo sobre los prebióticos³⁸ con la conclusión de que los datos disponibles sugieren que el aporte complementario de la combinación

scGOS/lcFOS (9:1) produce un mayor número de colonias del género *Bifidobacterium* en las heces y que mejora la consistencia y la frecuencia de las heces, aunque todavía se desconoce la importancia clínica de estos resultados. El creciente consenso es que evitar la disbiosis e intentar que la microbiota intestinal (y las características de las heces asociadas) sea lo más parecida posible a la de los niños sanos que han sido alimentados con leche materna es un objetivo clínico fundamental. La importancia clínica de una microbiota intestinal sana es cada vez más evidente. Por ejemplo, diversos ensayos clínicos recientes han demostrado que la administración de la combinación scGOS/lcFOS en niños puede ser eficaz para reducir el riesgo de desarrollar infecciones y ciertas enfermedades alérgicas como la dermatitis atópica.^{38,39}

2. Probióticos

Los probióticos se definen como microorganismos vivos, que cuando se administran en cantidad suficiente, colonizan el intestino y ejercen efectos biológicos beneficiosos en el huésped.^{13,40} En las últimas décadas, se han realizado grandes avances en la caracterización de determinados probióticos y en el conocimiento de su mecanismo de acción y sus efectos sobre la salud.¹³ El uso de probióticos en el entorno pediátrico se ha triplicado en los últimos 5 años.³

Los probióticos se añaden a una variedad de alimentos, principalmente productos lácteos y leche de fórmula, y también están disponibles como complementos alimenticios en forma de cápsulas o comprimidos.¹⁴ Los probióticos utilizados con más frecuencia en complementos alimenticios y alimentos actualmente incluyen especies de los géneros *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*.^{3,13}

Los microorganismos probióticos pueden afectar a la microbiota al colonizar el intestino, además de evitar la proliferación excesiva de bacterias patógenas. Esto se puede conseguir de diversas maneras, como:^{13,14}

- Competir por los nutrientes
- Inhibir de manera competitiva la adherencia de las bacterias patógenas a las células epiteliales
- Disminuir el pH intestinal para desfavorecer la proliferación de determinadas bacterias patógenas
- Convertir los glúcidios en subproductos de fermentación con propiedades inhibidoras
- Secretar compuestos antimicrobianos
- Estimular la producción de compuestos antimicrobianos en el huésped.

Los probióticos también pueden ayudar a reducir la inflamación intestinal, estimular el sistema inmunitario, producir sustratos, como las vitaminas para la proliferación en el huésped, e influir en la función de la barrera intestinal.¹³

El efecto beneficioso de los probióticos depende en gran medida de la cepa, la dosis y las condiciones de uso. Los probióticos no se recomiendan actualmente para su uso habitual en la nutrición de lactantes debido a la falta de pruebas concluyentes. Sin embargo, actualmente existen pruebas suficientes que apoyan el uso de los aportes complementarios probióticos en la prevención de la ECN en los lactantes,⁴¹ y el uso de determinadas cepas probióticas en lactantes y niños con diarrea infecciosa o asociada a antibióticos.³ Todavía tienen que establecerse de manera más sólida otros supuestos beneficios de la administración de probióticos, incluidos los beneficios para el sistema inmunitario y las alergias, aunque los datos preliminares han demostrado que puede resultar más beneficiosa en la prevención primaria de enfermedades que en el tratamiento de enfermedades ya establecidas.³

3. Simbióticos

El enfoque simbiótico implica emplear una combinación de prebióticos y probióticos.¹⁶ Se ha sugerido que este enfoque puede ayudar a garantizar la viabilidad de las bacterias probióticas y favorecer su colonización y crecimiento.¹ Diversos estudios han demostrado la función beneficiosa de los simbióticos en la prevención y/o tratamiento de infecciones y enfermedades febriles, enfermedades alérgicas, como la dermatitis atópica y el asma, diarrea y feropenia en lactantes y niños de corta edad.^{1,42}

4. Posbióticos (fermentos activos)

Los posbióticos (fermentos activos) son productos elaborados a partir de microorganismos beneficiosos o que los contienen, como productos de fermentación, aunque no contienen bacterias vivas.^{1,16} El enfoque posbiótico también está cobrando interés como una forma de modificar de manera positiva la composición de la microbiota intestinal en los lactantes,¹⁶ dado que se cree que estos compuestos poseen propiedades inmunomoduladoras.¹

Tal como se ha mencionado en páginas anteriores, existen algunas incoherencias en relación a los beneficios clínicos de los aportes complementarios prebióticos, probióticos y simbióticos. Esto se debe en parte al hecho de que los estudios realizados han utilizado distintas composiciones de estos componentes, en diferentes dosis y en distintas enfermedades, haciendo difícil sacar conclusiones sólidas.¹⁴ Además, es probable que las respuestas individuales sean distintas, dado que cada persona posee una microbiota única, que está influenciada por múltiples factores genéticos y medioambientales. Se sigue intentando determinar qué probióticos y prebióticos (y qué combinaciones de ambos) son más beneficiosos para mantener a las madres y a sus hijos sanos, y para prevenir y tratar distintas enfermedades en lactantes y adultos.

Posbióticos

- Productos de la fermentación microbiana (no son bacterias vivas)
- Actividades enzimáticas
- Pueden poseer propiedades inmunomoduladoras

Probióticos

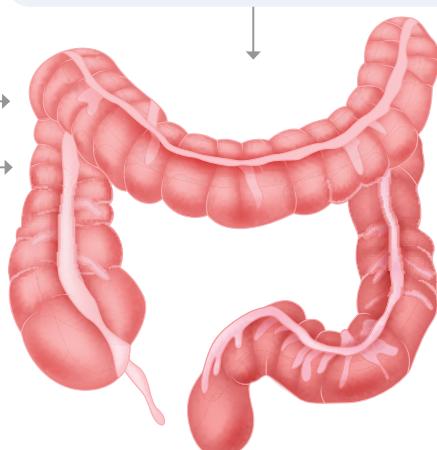
- Previenen la proliferación bacteriana patógena
 - Compiten por los nutrientes y prebióticos
 - Inhiben de manera competitiva la adherencia de los patógenos al epitelio
 - Reducen el pH para desfavorecer la proliferación patógena
 - Producen compuestos antimicrobianos
 - Estimulan la producción de compuestos antimicrobianos en el huésped
- Pueden ayudar a reducir la inflamación, a estimular el sistema inmunitario y a producir nutrientes utilizables en el huésped

Prebióticos

- Estimulan la proliferación de los microorganismos beneficiosos y reducen la proliferación de posibles patógenos
- Fomentan un perfil de AGCC y de pH en el intestino parecido al de los niños que han sido alimentados con leche materna
- Pueden tener efectos inmunomoduladores en trastornos como ecema, infección, inflamación y molestias gastrointestinales

Simbioticos

- Este enfoque utiliza una combinación de prebióticos y probióticos
- La administración conjunta con prebióticos puede ayudar a garantizar la disponibilidad de los probióticos
- Puede tener una función beneficiosa en la prevención/tratamiento de infecciones y enfermedades alérgicas y diarrea



AGCC: ácidos grasos de cadena corta.

Figura 13. Mecanismos de acción propuestos de los prebióticos, probióticos, simbióticos y posbióticos en los lactantes^{1,3,4,13,14,16,37,42,43}

Para concluir, la ESPGHAN ha expresado que los aportes complementarios probióticos y prebióticos en los lactantes modulan de forma positiva la microbiota intestinal y parecen ser seguros.³⁸ La ESPGHAN también ha solicitado que se realicen más estudios que respalden el uso habitual de la leche de fórmula enriquecida con probióticos y prebióticos. Sin embargo, la Organización Mundial de Alergia (World Allergy Organization) ha determinado que existe un beneficio neto probable derivado del uso de probióticos en la lactancia, en particular con respecto a la prevención de eccema, y recomienda el uso de probióticos en mujeres embarazadas que tienen un alto riesgo de dar a luz a un niño con problemas de alergia, o que están amamantando a un niño que tiene un alto riesgo de padecer alergia.⁴⁴

Aspectos más destacados del capítulo

1. La leche materna contiene una gran variedad de distintos compuestos, incluidos hidratos de carbono (p. ej., lactosa, oligosacáridos prebióticos [HMOS]), ácidos grasos (incluidos ácidos grasos polinsaturados de cadena larga), nucleótidos, proteínas (p. ej., anticuerpos, citocinas, lactoferrina), microorganismos, macrófagos y células madre.
2. La leche materna contiene al menos 200 OS caracterizados distintos; sin embargo, se pueden determinar más de 1000 estructuras diferentes a partir de los últimos métodos analíticos. Estos HMOS pueden fomentar el crecimiento y la proliferación de las bacterias comensales en el intestino del lactante, en particular las del género *Bifidobacterium*, a la vez que ayudan a evitar el crecimiento y la proliferación de las bacterias patógenas.
3. La leche materna también contiene bacterias de diferentes géneros, incluidas las del género *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*; parece que estas bacterias desempeñan una función importante en la colonización del intestino de un recién nacido.
4. Se cree que los microorganismos llegan a la leche materna a través del contacto con la microbiota presente en la cavidad bucal del niño durante la lactancia, y a través del intestino de la madre siguiendo vías sistémicas.
5. Los prebióticos son compuestos alimenticios no digeribles, principalmente OS, que pueden estimular el crecimiento y la proliferación de bacterias beneficiosas en el intestino.
6. Los probióticos son microorganismos vivos que están presentes en el intestino sano, los cuales, cuando se administran en cantidad suficiente, pueden ayudar a colonizar el intestino y ejercen efectos biológicos beneficiosos. Los probióticos comprenden el tipo de bacterias beneficiosas que están presentes en un intestino sano, especialmente las del género *Bifidobacterium* y *Lactobacillus*.

7. Los simbióticos son combinaciones de probióticos y prebióticos.
8. Al añadir bacterias beneficiosas y/o fomentar su crecimiento, los prebióticos, probióticos y simbióticos pueden ayudar a modular la microbiota intestinal en los lactantes.
9. Algunos estudios sugieren que los prebióticos, probióticos y simbióticos pueden ayudar a mejorar la salud intestinal, disminuir las molestias digestivas y evitar el desarrollo de infecciones y alergias.

Material de referencia y lectura adicional

1. Martin R, Nauta AJ, Amor KB, Knippels LMJ, Knol J, Garssen J. Early life: gut microbiota and immune development in infancy. *Beneficial Microbes*. 2010;1:367-382.
2. Jeurink PV, van Bergenhenegouwen J, Jimenez E, et al. Human milk: a source of more life than we imagine. *Benef Microbes*. 2013;4:17-30.
3. Nauta AJ, Garssen J. Evidence-based benefits of specific mixtures of non-digestible oligosaccharides on the immune system. *Carbohydr Polym*. 2013;93:263-265.
4. Boehm G, Stahl B. Oligosaccharides from milk. *J Nutr*. 2007;137(3 Suppl 2):847S-849S.
5. Boehm G, Moro G. Structural and functional aspects of prebiotics used in infant nutrition. *J Nutr*. 2008;138:1818S-1828S.
6. Belderbos ME, Houben ML, van Bleek GM, et al. Breastfeeding modulates neonatal innate immune responses: a prospective birth cohort study. *Pediatr Allergy Immunol*. 2012;23:65-74.
7. Ip S, Chung M, Raman G, et al. Breastfeeding and maternal and infant health outcomes in developed countries. *Evid Rep Technol Assess* 2007;153:1-186.
8. Kramer MS, Kakuma R. The optimal duration of exclusive breastfeeding: a systematic review. *Adv Exp Med Biol*. 2004;554:63-77.
9. Le Huérou-Luron I, Blat S, Boudry G. Breast- v. formula-feeding: impacts on the digestive tract and immediate and long-term health effects. *Nutr Res Rev*. 2010;23:23-36.
10. Jakaitis BM, Denning PW. Human breast milk and the gastrointestinal innate immune system. *Clin Perinatol*. 2014;41:423-35.

11. Field CJ. The immunological components of human milk and their effect on immune development in infants. *J Nutr.* 2005;135:1-4.
12. Fujimura KE, Slusher NA, Cabana MD, Lynch SV. Role of the gut microbiota in defining human health. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2010;8:435-454.
13. Binns N. International Life Sciences Institute (ISLI) Europe: Concise Monograph Series. Probiotics, prebiotics and the gut microbiota. Available at: [http://www.hablemosclaro.org/Repositorio/biblioteca/b_332_Prebiotics-Probiotics_ISLI_\(ing\).pdf](http://www.hablemosclaro.org/Repositorio/biblioteca/b_332_Prebiotics-Probiotics_ISLI_(ing).pdf).
14. Gerritsen J, Smidt H, Rijkers GT, de Vos WM. Intestinal microbiota in human health and disease: the impact of probiotics. *Genes Nutr.* 2011;6:209-240.
15. Wopereis H, Oozeer R, Knipping K, Belzer C, Knol J. The first thousand days - intestinal microbiology of early life: establishing a symbiosis. *Pediatr Allergy Immunol.* 2014;25:428-438.
16. Scholtens P, Oozeer R, Martin R, Amor KB, Knol J. The early settlers: intestinal microbiology in early life. *Ann Rev Food Sci Technol.* 2012;3:425-427.
17. Thurl S, Henker J, Siegel M, Tovar K, Sawatzki G. Detection of four human milk groups with respect to Lewis blood group dependent oligosaccharides. *Glycoconj J.* 1997;14: 795-799.
18. Gabrielli O, Zampini L, Galeazzi T, et al. Preterm milk oligosaccharides during the first month of lactation. *Pediatrics.* 2011;128:e1520-e1531.

19. Georgi G, Bartke N, Wiens F, Stahl B. Functional glycans and glycoconjugates in human milk. *Am J Clin Nutr.* 2013;98:578S-585S.
20. Arslanoglu S, Moro GE, Boehm G. Early supplementation of prebiotic oligosaccharides protects formula-fed infants against infections during the first 6 months of life. *J Nutr.* 2007;137:2420-2424.
21. Oozeer R, Rescigno M, Ross RP, et al. Gut health: predictive biomarkers for preventive medicine and development of functional foods. *Br J Nutr.* 2010;103:1539-1544.
22. Guinane CM, Cotter PD. Role of the gut microbiota in health and chronic gastrointestinal disease: understanding a hidden metabolic organ. *Therap Adv Gastroenterol.* 2013;6: 295-308.
23. Kapel N, Thomas M, Corcos O, et al. Practical implementation of faecal transplantation. *Clin Microbiol Infect.* 2014;20: 1098-1105.
24. Parfrey LW, Knight R. Spatial and temporal variability of the human microbiota. *Clin Microbiol Infect.* 2012;18 Suppl 4:8-11.
25. Westerbeek EA, van den Berg A, Lafeber HN, Knol J, Fetter WP, van Elburg RM. The intestinal bacterial colonisation in preterm infants: a review of the literature. *Clin Nutr.* 2006;25:361-368.
26. Roberfroid M, Gibson GR, Hoyles L, et al. Prebiotic effects: metabolic and health benefits. *Br J Nutr.* 201;104:Suppl 2: S1-S63.

27. Commission of the European Communities. Commission Directive 2006/141/EC of 22 December 2006 on infant formulae and follow-on formulae and amending Directive 1999/21/EC. Available at: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32006L0141&from=EN>
28. Vos AP, Haarman M, Buco A, et al. A specific prebiotic oligosaccharide mixture stimulates delayed-type hypersensitivity in a murine influenza vaccination model. *Int Immunopharmacol.* 2006;6:1277-1286.
29. Haarman M, Knol J. Quantitative real-time PCR assays to identify and quantify fecal *Bifidobacterium* species in infants receiving a prebiotic infant formula. *Appl Environ Microbiol.* 2005;71:2318-2324.
30. Knol J, Scholtens P, Kafka C, et al. Colon microflora in infants fed formula with galacto- and fructo-oligosaccharides: more like breast-fed infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2005;40:36-42.
31. Oozeer R, van Limpt K, Ludwig T, et al. Intestinal microbiology in early life: specific prebiotics can have similar functionalities as human-milk oligosaccharides. *Am J Clin Nutr.* 2013 Aug;98(2):561S-71S.
32. Newburg DS. Oligosaccharides in human milk and bacterial colonization. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2000;30 Suppl 2: S8-17.
33. Kunz C, Rodriguez-Palmero M, Koletzko B, Jensen R. Nutritional and biochemical properties of human milk, Part I: General aspects, proteins, and carbohydrates. *Clin Perinatol.* 1999;26:307-333.

34. Kunz C, Rudloff S, Baier W, Klein N, Strobel S. Oligosaccharides in human milk: structural, functional, and metabolic aspects. *Annu Rev Nutr.* 2000;20:699-722.
35. Department of Health and Social Security (1977). The Composition of Mature Human Milk. Report on Health and Social Subjects No. 12. London, HMSO.
36. Savino F, Palumeri E, Castagno E, et al. Reduction of crying episodes owing to infantile colic: A randomized controlled study on the efficacy of a new infant formula. *Eur J Clin Nutr.* 2006;60:1304-1310.
37. Rijnierse A, Jeurink PV, van Esch BC, et al. Food-derived oligosaccharides exhibit pharmaceutical properties. *Eur J Pharmacol.* 2011;668:S117-S123.
38. Braegger C, Chmielewska A, Decsi T, et al. Supplementation of infant formula with probiotics and/or prebiotics: a systematic review and comment by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2011;52:238-225.
39. Grüber C, van Stuijvenberg M, Mosca F, et al. Reduced occurrence of early atopic dermatitis because of immunoactive prebiotics among low-atopy-risk infants. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;126:791-797.
40. Hill C, Guamer F, Reid G, et al. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroentrol Hepatol.* 2014;11:506-514.
41. Robinson J. Cochrane in context: probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Evid Based Child Health.* 2014;9:672-674.

42. Thum C, Cookson AL, Otter DE, et al. Can nutritional modulation of maternal intestinal microbiota influence the development of the infant gastrointestinal tract? *J Nutrition*. 2012;142:1921-1928.
43. Van der Aa LB, Heymans HS, van Aalderen WM, et al. Effect of a new symbiotic mixture on atopic dermatitis in infants: a randomized-controlled trial. *Clin Exp Allergy*. 2010;40: 795-804.
44. Fiocchi A, Pawankar R, Cuello-Garcia C, et al. World Allergy Organization-McMaster University Guidelines for Allergic Disease Prevention (GLAD-P): Probiotics. *World Allergy Organ J*. 2015;8:4.

Capítulo 5

Visión general y
orientaciones futuras

Resumen

Tal como se ha tratado en este libro, el desarrollo saludable del intestino y una función intestinal óptima son de enorme importancia para la salud del lactante y para su crecimiento y desarrollo globales, y también parece ser un factor fundamental que afecta a la salud a largo plazo. Cada vez existen más datos que indican que la composición y la función óptimas de la microbiota intestinal es un aspecto especialmente importante de la salud intestinal, debido a la función que desempeña en la digestión de nutrientes, la protección frente a los patógenos, el desarrollo del sistema inmunitario, la homeostasis, la salud psicológica y el bienestar general.

Nuestro conocimiento cada vez mayor de la función que desempeña la microbiota intestinal en la salud y la enfermedad proporciona un objetivo terapéutico racional tanto en los lactantes como en los adultos. Se ha demostrado que la modulación intencionada de la composición de la microbiota intestinal mediante prebióticos, probióticos y simbióticos facilita una composición de la misma más sana. Así mismo, un creciente número de estudios están demostrando que existe una relación entre la modulación positiva de la microbiota intestinal y la prevención y tratamiento de una variedad de trastornos, que incluyen alergias, infecciones y trastornos gastrointestinales funcionales.^{1,2}

Orientaciones para la investigación futura

Las nuevas investigaciones están mejorando nuestro conocimiento sobre lo que constituye específicamente una microbiota intestinal diversa, estable y sana, sobre qué cambios en concreto están causados por los factores medioambientales y sobre cómo estos cambios afectan a la funcionalidad de la microbiota intestinal y a la interacción huésped-microorganismo, que influyen en la salud y la enfermedad. Se deben llevar a cabo estudios longitudinales a gran escala y a largo plazo para arrojar más luz sobre estos temas importantes.³

Los estudios clínicos se enfrentan a varios desafíos, que incluyen la variabilidad de la composición de la microbiota intestinal entre individuos y entre países, y el hecho de que, aunque la obtención de muestras fecales es un método para analizar la composición de la microbiota relativamente fácil, este método puede no reflejar fielmente los cambios que se producen en el intestino.⁴ Las futuras investigaciones se centrarán en la determinación de distintos métodos de obtención de muestras del intestino o en relacionar la composición fecal con la composición real del intestino.⁵

Todavía existe un gran número de preguntas sin respuesta por lo que es necesario realizar más estudios sobre:

1. Las fuentes de los microorganismos intestinales esenciales y la importancia de las oportunidades temporales para la colonización.
2. Marcadores biológicos (biomarcadores): Como en la mayoría de los campos de la medicina, la investigación de biomarcadores se está llevando a cabo en el ámbito de la colonización microbiana del intestino y las enfermedades.³ Los biomarcadores permiten que los investigadores monitoricen los estados fisiológicos y seleccionen determinados pacientes o individuos para realizar ciertas intervenciones, o enfoques profilácticos, a partir de la presencia o la ausencia de dichos marcadores. La realización de más estudios sobre la composición de las comunidades microbianas, las “firmas” individuales de la microbiota y las interacciones microorganismo-microorganismo específicas podrían permitir que estas se utilizaran como biomarcadores. También se ha demostrado la utilidad de los metabolitos de la actividad microbiana. El perfil genético de los organismos también puede aportar información importante para utilizarse como marcadores en el futuro.³
3. Es necesario llevar a cabo nuevos estudios sobre la disbiosis y los mecanismos de predisposición a contraer una enfermedad;

¿adquirir microorganismos desfavorables conduce a desarrollar una enfermedad? ¿o lleva la pérdida de microorganismos comensales favorables a la colonización por parte de microorganismos desfavorables? Cuando la disbiosis es el resultado de una enfermedad, el uso de antibióticos u otras causas, ¿puede restablecerse una microbiota intestinal sana?

4. Mientras que una elevada diversidad microbiana se ha relacionado con la protección frente a las enfermedades en la etapa adulta, su importancia en los primeros años de vida es controvertida, ya que la diversidad microbiana en los niños alimentados con leche materna es baja. Los estudios futuros deberán abordar la forma en que la diversidad microbiana evoluciona con el tiempo y cuándo es el momento preciso en el que la baja diversidad microbiana supone un riesgo para la salud.
5. Los nuevos resultados indican que el microbioma intestinal es un factor causal en kwashiorkor (carencia de proteínas en los jóvenes).⁶ Sin embargo, los investigadores también deben estudiar la función que desempeña la microbiota intestinal en cualquier otro estado de desnutrición y su influencia en carencias nutricionales específicas.
6. Hasta la fecha, solo se puede establecer una relación entre la “firma” microbiana específica y el estado de salud, como la obesidad, enfermedades alérgicas y trastornos del estado de ánimo, etc. Todavía tiene que establecerse la relación causa-efecto.
7. Es necesario llevar a cabo más estudios para comprender mejor el papel que desempeña la microbiota intestinal durante el embarazo y en el desenlace del embarazo. Será necesario realizar estudios adicionales para determinar los mecanismos exactos por los que los microorganismos colonizan el intestino a partir de distintas fuentes.⁷ Por ejemplo, los investigadores todavía están

tratando de establecer el proceso por el que los microorganismos de la microbiota intestinal de la madre se introducen en la leche materna.⁸ Dichos estudios también ayudarán a revelar cómo se comunican los microorganismos con el sistema inmunitario y el sistema nervioso central,⁹ siendo la función que desempeñan los metabolitos microbianos una línea de investigación prometedora.¹⁰

8. Otro aspecto de la investigación de la microbiota intestinal que está aún por explorar es la evaluación de otros componentes como los hongos y los virus.¹¹ Estudios recientes han demostrado que determinados virus eucariotas presentes en el intestino pueden desempeñar también un papel importante para favorecer la salud y combatir las infecciones.¹² Finalmente, los investigadores siguen estudiando el potencial de la modulación de la microbiota intestinal con prebióticos, probióticos y simbióticos. La búsqueda continúa para encontrar nuevos probióticos candidatos y combinaciones que puedan añadirse a la alimentación del lactante para fomentar la salud a corto y a largo plazo.
9. La ESPGHAN sugiere que existe la necesidad de realizar más estudios para determinar las dosis óptimas y la duración de la ingesta de la leche de fórmula enriquecida con prebióticos y probióticos, así como su seguridad a largo plazo.¹³

Los avances médicos mejorarán nuestro conocimiento acerca de la salud intestinal en los primeros años de vida y, en última instancia, fomentarán la salud intestinal y el bienestar general durante los años críticos de desarrollo y los años posteriores.

Material de referencia y lectura adicional

1. Martin R, Nauta AJ, Amor KB, Knippels LMJ, Knol J, Garssen J. Early life: gut microbiota and immune development in infancy. *Benef Microbes*. 2010;1:367-382.
2. Hoveyda N, Heneghan C, Mahtani KR, Perera R, Roberts N, Glasziou P. A systematic review and meta-analysis: probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome. *BMC Gastroenterol*. 2009;9:15.
3. Oozeer R, Rescigno M, Ross RP, et al. Gut health: predictive biomarkers for preventive medicine and development of functional foods. *Br J Nutr*. 2010;103:1539-1544.
4. Gerritsen J, Smidt H, Rijkers GT, de Vos WM. Intestinal microbiota in human health and disease: the impact of probiotics. *Genes Nutr*. 2011;6:209-240.
5. Franzosa EA, Morgan XC, Segata N, et al. Relating the metatranscriptome and metagenome of the human gut. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2014;111:E2329-E2338.
6. Smith MI, Yatsunenko T, Manary MJ, et al. Gut microbiomes of Malawian twin pairs discordant for kwashiorkor. *Science*. 2013;339:548-554.
7. Scholtens P, Oozeer R, Martin R, Amor KB, Knol J. The early settlers: intestinal microbiology in early life. *Ann Rev Food Sci Technol*. 2012;3:425-427.
8. Jeurink PV, van Bergenhenegouwen J, Jimenez E, et al. Human milk: a source of more life than we imagine. *Benef Microbes*. 2013;4:17-30.
9. Bischoff, S. Gut health: a new objective in medicine? *BMC Med*. 2011;9:24.

10. Shapiro H, Thaiss CA, Levy M, Elinav E. The cross talk between microbiota and the immune system: metabolites take center stage. *Curr Opin Immunol.* 2014;30:54-62.
11. Kaiko GE, Stappenbeck TS. Host-microbe interactions shaping the gastrointestinal environment. *Trends Immunol.* 2014;35:538-548.
12. Kernbauer K, Ding Y, Cadwell K. Anenteric virus can replace the beneficial function of commensal bacteria. *Nature.* 2014;516:94-98.
13. Braegger C, Chmielewska A, Decsi T, et al. Supplementation of infant formula with probiotics and/or prebiotics: a systematic review and comment by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011;52:238-225.

LA SALUD INTESTINAL EN LOS PRIMEROS AÑOS DE VIDA es una colección educativa que destaca la importancia de la salud intestinal durante los primeros 1000 días de vida, un periodo crítico en el desarrollo humano que proporciona las bases para la salud y el bienestar durante toda la vida.

LA IMPORTANCIA DE LA MICROBIOTA INTESTINAL Y DE LA NUTRICIÓN PARA EL DESARROLLO Y LA SALUD FUTURA es el primer libro de esta colección y proporciona una visión general del desarrollo inicial del intestino, la función que desempeña la microbiota intestinal y sus efectos a corto y a largo plazo.

Las guías de conocimientos básicos elaboradas por Wiley son unas guías científicas que proporcionan conocimientos clave en un área específica de una especialización. Las versiones electrónicas de estos libros también están disponibles gratuitamente en www.essentialknowledgebriefings.com

El contenido de esta guía está únicamente destinado a promover la investigación científica, el conocimiento y el debate general y no está destinado ni debe utilizarse como una recomendación o una promoción de un método, diagnóstico o tratamiento específicos por parte de un médico para un paciente en concreto. El editor, los redactores y los autores no efectúan declaraciones ni ofrecen garantías con respecto a la exactitud o integridad del contenido de esta guía y renuncian expresamente a todas las garantías, incluidas, sin ninguna limitación, las garantías de idoneidad para un propósito particular. Teniendo en cuenta las investigaciones en curso, las modificaciones de los equipos, los cambios en los reglamentos gubernamentales y el constante flujo de información relativa al uso de un medicamento, equipo y dispositivo, se insta al lector a analizar y evaluar la información proporcionada en el prospecto o instrucciones de todos los medicamentos, equipos o dispositivos para, entre otras cosas, estar informado de cualquier cambio en las instrucciones o indicaciones de uso y para conocer las advertencias y precauciones adicionales. Los lectores deben consultar con un especialista cuando proceda. El hecho de que se haga referencia a una organización o sitio web en esta guía como una cita y/o posible fuente de información adicional no significa que los redactores, autores o el editor recomiendan la información que la organización o sitio web facilita o las recomendaciones que pueda hacer. Además, los lectores deben saber que los sitios web mencionados en esta guía pueden haber cambiado o desaparecido entre la elaboración de esta guía y su lectura. No se creará ni ampliará ninguna garantía a partir de ninguna declaración de promoción en esta guía. Ni el editor ni los redactores ni los autores serán responsables de ningún daño que pueda surgir de esta publicación.