

Los primeros 1 000 días. Una programación de salud para la vida

*Drs. Raíza María Portillo-Pérez^{1,2,3}, Nelly del Carmen Petit de Molero^{1,2,6},
Gustavo Adolfo Morales Rincón^{2,3,5}, Enoe Emperatriz Medrano León^{2,3,4}*

DOI: <https://doi.org/10.59542/CRANM.2024. XXXI.9>

¹Pediatra Puericultor. Dra. Ciencias Médicas. Facultad de Medicina. Escuela de Medicina. Universidad del Zulia. Centro Médico de Occidente. Maracaibo, Estado Zulia. Tel: +58 (0414) 616-0567 E-mail: raizaportillo20@gmail.com ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-9018-9323> Dirección: Calle 72 con Avda. 3C Edificio Palma Real. Sector la Lago. Maracaibo. Edo Zulia.

²Pediatra Puericultor. Dra. Ciencias Médicas. Miembro Titular N° 18 Academia de Medicina del Zulia. Miembro correspondiente Nacional Academia Nacional de Medicina N° 23. Tel: +58(04146131780) E-mail: nelcapetit61@gmail.com ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2786-0329>

³Gineco-Obstetra. Dr. Ciencias Médicas. Facultad de Medicina. Escuela de Medicina. Universidad del Zulia. Departamento de Cirugía Hospital de Nuestra Señora de la Chiquinquirá. Maracaibo. Edo Zulia. Tel: +58(04246902425) E-mail: guss1265@gmail.com ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-0557-7204>

⁴Neuro-Pediatra. Dra. Ciencias Médicas. Facultad de Medicina. Escuela de Medicina. Universidad del Zulia. Hospital General del Sur. Maracaibo. Edo Zulia. Tel: +58(04143625611) E-mail: enoe.medrano@gmail.com ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-8914-8107>

¹Pediatra Puericultor.

²Doctor en Ciencias Médicas.

³Facultad de Medicina, Escuela de Medicina, Universidad del Zulia. Maracaibo - Venezuela.

⁴Neuro- Pediatra.

⁵Gineco-Obstetra.

⁶Academia de Medicina del Zulia. Maracaibo. Venezuela.

RESUMEN

Los primeros 1 000 días de vida son una ventana única de oportunidades para programar la salud a futuro. En este período se puede establecer una programación temprana para la prevención de enfermedades no transmisibles. Es el momento ideal para la intervención de cuatro parámetros fundamentales: embarazo a término, parto vaginal, antibióticos y lactancia materna. La colonización intestinal es trascendental para la programación metabólica, endocrina, inmunológica y neurológica. La microbiota intestinal impacta la maduración del intestino, del sistema inmune y del desarrollo cognitivo del niño. La disrupción intestinal puede aumentar el riesgo de enfermedades en edades posteriores. Existen evidencias científicas de que la disbiosis se correlaciona con estados inflamatorios, como ocurre en la enfermedad inflamatoria intestinal, desórdenes autoinmunes, alergia, obesidad, diabetes mellitus, trastorno del espectro autista. Hallazgos recientes sugieren que el contacto microbiano comienza previo al nacimiento, se han identificado géneros y especies de microorganismos en la placenta, líquido amniótico, cordón umbilical y meconio. Sin embargo, todavía se debate la existencia de una microbiota placentaria.

Palabras clave: Microbiota intestinal, microbioma placentario, programación temprana, lactancia materna, disbiosis.

SUMMARY

The first 1 000 days of life are a unique window of opportunity to program future health. In this period, early programming for the prevention of non-communicable diseases can be established. It is ideal time for intervention in four fundamental parameters: full term pregnancy, vaginal delivery, antibiotics and breastfeeding. Intestinal colonization is crucial for metabolic, endocrine, immunological and neurological programming. The gut microbiota impacts the maturation of the gut, the immune system and the cognitive development of the

child. Gut disruption can increase the risk of disease later in life. There is scientific evidence that correlates with inflammatory states, such as inflammatory bowel disease, autoimmune disorders, allergy, obesity, diabetes mellitus, autism spectrum disorder. Recent findings suggest that microbial contact begins prior to birth, genera and species of microorganisms have been identified in the placenta, amniotic fluid, umbilical cord and meconium. However, the existence of a placental microbiota is still debated.

Keywords: Gut microbiota, placental microbiome, early programming, breastfeeding, dysbiosis.

INTRODUCCIÓN

Los primeros 1 000 días de la vida es un período que comprende: 270 días, desde la concepción hasta el segundo año de vida. Es un momento muy importante porque representa una ventana crítica en el desarrollo de la salud y brinda una oportunidad única para que los niños tengan los beneficios nutricionales e inmunológicos necesarios (1-5).

El término programación se aplica cuando en un período sensible del desarrollo (período crítico) puede producirse en el individuo efectos a largo plazo, planteándose entonces la necesidad de prepararlo para esa exposición. La nutrición puede realizar una programación metabólica precoz que perdure a lo largo de la vida (6,7).

En esta etapa de la vida se plantea una estrategia denominada programación temprana, que se define como el proceso por el cual la exposición a una serie de factores externos en etapas tempranas del desarrollo produce modificaciones permanentes en el individuo, que afectarán las etapas posteriores de su vida. Los factores que intervienen en la programación temprana influyen a lo largo de esos primeros 1 000 días; durante el embarazo se mencionan: sobrepeso y obesidad materna, nutrición antes y después del embarazo y exposición al tabaco; dentro de los postnatales: el peso al nacer, la edad gestacional y la lactancia materna (7-10).

La alimentación de la madre y del niño en los dos primeros años resulta crucial para el desarrollo y la salud en ese momento y en etapas posteriores, esto supone una verdadera programación nutricional temprana (1,2). Adicional a estos factores, las interacciones de la microbiota intestinal y el huésped influyen en la programación temprana de las funciones intestinales y de otros órganos (7,10).

El estudio del microbioma humano ha resaltado la importancia de la microbiota intestinal en la maduración del sistema inmune, su interacción bidireccional con el sistema nervioso central y su relación con el desarrollo de las enfermedades del adulto (3,7,10).

. La evidencia científica acumulada muestra que los primeros 1 000 días son cruciales porque constituyen un período estratégico en términos de prevención y salud pública (4,7).

Es una ventana única de oportunidades donde podemos realizar intervenciones a nivel de la consulta prenatal y la consulta de niño sano, para procurar una adecuada instalación de la microbiota intestinal, con la consecuente prevención de las enfermedades no transmisibles. Cuando se asocian situaciones como parto prematuro, la cesárea y el uso de antibióticos hay una mayor incidencia de alergia, eczema, asma, diabetes, sobrepeso, obesidad y enfermedades inflamatorias intestinales (11-13).

Los dos primeros años de vida son un período en el que ocurre el desarrollo fisiológico del intestino y donde aumenta la abundancia y diversidad de microorganismos. Los microorganismos envían señales que van a impactar el desarrollo cognitivo del bebé, se considera que hay un verdadero diálogo entre la microbiota intestinal y el sistema inmune. La colonización temprana con una microbiota diversa juega un rol crucial para una apropiada maduración inmune durante la infancia (5,14,15).

La vida temprana por la gran plasticidad que la caracteriza es el momento ideal para intervenir y prevenir el riesgo de enfermedades no transmisibles. Esta etapa se considera un seguro de salud para el resto de la vida (15,16). Los primeros 1 000 días constituyen una

ventana crítica para la colonización intestinal, el establecimiento de la microbiota, que es determinante en la maduración intestinal y en la programación metabólica e inmunológica (16-18).

MICROBIOTA INTESTINAL

Desde los primeros momentos de la vida, los neonatos comienzan una relación simbiótica con los microorganismos. La microbiota es un verdadero superorganismo compuesto de bacterias, virus, hongos, arqueas y eucariotas. Estos microorganismos colonizan nuestro organismo: pulmón, cavidad oral, piel, vagina y principalmente el tracto gastrointestinal; más del 70 % de los microorganismos se hospedan en el colon. Una nutrición balanceada es fundamental para mantener una composición saludable de la microbiota intestinal. La madre transfiere los microorganismos a su hijo a través de la placenta y del líquido amniótico, pero el microbioma oral también se considera una fuente de colonización intestinal fetal, junto con el intestino de la madre y el microbioma de la vagina. La microbiota intestinal es un órgano vital porque comparte en forma mutua una interacción con los órganos, estableciendo vías de conexión neuronales, endocrinas, inmunológicas y metabólicas. La microbiota ofrece muchos beneficios al huésped para fortalecer la integridad del intestino, proteger contra patógenos y regular la inmunidad del huésped; juega un papel prioritario en la preparación del sistema inmunológico innato y adaptativo en etapas tempranas. Esta microbiota supera a todas las demás comunidades y durante el embarazo, está influida por factores internos y ambientales (7,10,17,18).

Factores Prenatales que influyen en la Colonización Intestinal Temprana

La genética del huésped: Solo recientemente se ha comenzado a entender cómo la microbiota interactúa con la genética del huésped. Desórdenes metabólicos que tienen un componente genético se asocian a una composición distinta de la microbiota intestinal, lo que sugiere

que la regulación bacteriana aberrante del huésped es un mecanismo potencial para la patogénesis de estas condiciones; es un hecho que la genética también puede influir en la composición microbiana (7,10).

Obesidad: Se describe un desbalance intestinal en la relación Firmicutes-Bacteroidetes que incrementa la permeabilidad intestinal. El peso materno afecta la composición de la leche humana con niveles reducidos de bifidobacterias. Los hijos de madres con sobrepeso tienen un mayor riesgo de tener sobrepeso más tarde en la vida (12,13,18,19).

Dieta Materna: La dieta de la madre tiene un impacto en el microbioma intestinal de la descendencia, lo cual puede influir en los cambios epigenéticos más allá de la gestación. Las madres que consumían una dieta alta en grasas durante el embarazo tuvieron alteraciones de la microbiota intestinal de sus hijos (7,10,16). La dieta rica en grasas altera la colonización intestinal generando una disminución de Bacteroides, lo que se ha estudiado en el meconio. Este tipo de dieta produce una disbiosis, caracterizada por alteraciones significativas en la abundancia de los genes que afectan el metabolismo de lípidos, la glicólisis, la gluconeogénesis en el transcurso del embarazo (13,16,20).

Estrés Materno: La relación del estrés y la inflamación adquiere cada día mayor importancia. El estrés produce disrupción en la diversidad microbiana fecal. Estudios en roedores demuestran que el stress de la madre embarazada se relaciona con aumento de citoquinas proinflamatorias (IL1beta e IL6) de la placenta. La disbiosis va de la mano con procesos inflamatorios y alteraciones en la concentración de ácidos grasos de cadena corta. (10,21,22).

Alcohol y Tabaco: La ingesta de alcohol conduce a una disminución de la abundancia de Bacteroidetes con un incremento de Proteobacterias y alta permeabilidad del intestino. El tabaquismo incrementa los niveles de *Ruminococcus* y *Akkermansia* en la microbiota del niño y mayor riesgo de obesidad entre 1 y 3 años de edad (6,22,23),

DISBIOSIS

Se refiere a la alteración de la composición de los microorganismos que constituyen la microbiota normal de un ecosistema. Se ha

relacionado la disbiosis con adiposidad, inflamación, resistencia a la insulina e hiperglicemia (14,16,19,20). La microbiota intestinal puede sufrir disturbios por factores exógenos como ubicación geográfica, dieta y factores endógenos, como estrés celular, estados inflamatorios y enfermedades preexistentes (10,16,21). Esta microbiota tiene un papel importante en aspectos estructurales y funcionales del desarrollo y maduración del cerebro; un estado de disbiosis se relaciona con ansiedad, disfunción motora, trastornos cognitivos y de la memoria (14,22-24). Cuando se altera la microbiota vaginal, se produce una disrupción, que puede desencadenar complicaciones. El predominio de *Lactobacillus iners*, con abundantes Clostridiales y Bacteroidales, afecta la inmunidad y los procesos metabólicos, mientras que los Actinomycetales se asocia con parto prematuro. La aberración de la microbiota intestinal favorece las complicaciones metabólicas en la madre y su hijo como obesidad, diabetes y enfermedades inflamatorias (6,10,18).

La disbiosis en el embarazo puede derivar en diabetes gestacional, parto prematuro e hipertensión arterial (13,16,25).

A partir del segundo trimestre aumentan las Proteobacterias, las Bifidobacterias, Actinobacterias y algunas cepas de *Lactobacillus*, productoras de ácido láctico, y se reduce la cantidad de bacterias productoras de butirato, como son las especies *Faecalibacterium* con actividad antiinflamatoria (16,25-27). A partir del tercer trimestre la diversidad se incrementa junto con el aumento de peso, la insensibilidad a la insulina y, además, concentraciones elevadas de citoquinas, lo que se traduce como inflamación. En la enfermedad de Crohn se describe una abundancia de miembros de la familia de *Veillonellaceae* *Neisseriaceae* y *Fusobacteriaceae*, en comparación con niños sanos, donde existe una riqueza de *Bacteroides*, *Faecalibacterium* o *Ruminococcus*. Estudios longitudinales de microbiota intestinal en niños menores de un año de edad demostraron que la microbiota intestinal estaba depletada para *Faecalibacterium*, *Lachnospira*, *Rothia* y *Veillonella*, la biosíntesis del LPS se mostró reducida y se consiguieron bajos niveles de ácidos grasos de cadena corta. Estos estudios indican que la disrupción de las comunidades microbianas, inclusive las transitorias, tiene una relación

que pudiera ser causal de muchas enfermedades durante los 2 primeros años de vida (22,28-30).

Existe evidencia científica de que la disbiosis conlleva a un estado inflamatorio como ocurre en la obesidad, enfermedad inflamatoria intestinal, desórdenes autoinmunes, alergia o psoriasis del adulto (31-34). También juega un papel clave en la patogénesis de trastornos del espectro autista, alergia y desórdenes autoinmunes (9,17,35).

Desarrollo Inmune: La contribución de la microbiota intestinal en etapas tempranas de la vida es fundamental para la maduración de la mucosa y el sistema inmune, el tracto gastrointestinal establece una interacción de dos vías con el sistema inmune, representado por el llamado tejido linfoide asociado al intestino (GALT), la microbiota modula también la migración de neutrófilos y la diferenciación de células T en células T helper 1 y 2 (9,10,35).

La relación entre la microbiota del huésped y el sistema inmune es vital para una respuesta homeostática ante un ataque de patógenos, y así lograr evitar una respuesta inflamatoria exagerada. Cuando el niño nace por parto vaginal recibe su mayor inóculo en el canal vaginal de la madre, piel y materia fecal, exponiendo a su sistema inmune inmaduro a una significativa carga bacteriana (25,36-38).

En Eubiosis, llegan al intestino las bacterias aliadas, interactúan con las células dendríticas, estas células hacen la presentación antigénica para inducir la madurez de células dependientes de las células T; con ello, se promueve la secreción de Ig A que desempeña un papel crítico en la defensa contra patógenos en la lámina propia. Los MANPS que son patrones moleculares asociados a las bacterias comensales van a estimular la producción de cierto tipo de citocinas reguladoras IL25 e IL33 y factor de crecimiento transformador, desarrollándose una respuesta inmune tipo Helper II o respuesta tolerogénica (10,39). En Disbiosis, existe una reducción de los comensales y un enriquecimiento de patógenos cuyos MANPS son detectados por las células epiteliales intestinales, produciéndose la inducción de citocinas proinflamatorias IL1, IL6, IL12, IL17, IL18, que provocan el desarrollo de células efectoras, que se van a diferenciar en células TCD4, TH1 y TH17.

Estas células son secretoras de citokinas, factor de necrosis tumoral y de interferón ganma, ocurriendo entonces el reclutamiento de neutrófilos, lo que da a lugar una respuesta Helper I inflamatoria (17,18), que, si se sostiene, puede dar origen a desórdenes autoinmunes, enfermedad inflamatoria intestinal, atopia, diabetes, enterocolitis necrotizante, entre otras (17,18,40).

PLACENTA

Hasta hace poco se creía que el feto se encontraba en un medio estéril, comenzando su colonización después del parto, pero estudios recientes han evidenciado que la placenta alberga microorganismos y que la microbiota de la madre afecta el desarrollo del feto y del recién nacido. Se estima que, durante el primer trimestre del embarazo, la microbiota intestinal es similar a la de las mujeres no embarazadas, con predominio en los filos Clostridiales sobre Bacteroidetes. En el tercer trimestre, la microbiota intestinal de la madre reduce la diversidad bacteriana, con un aumento de Proteobacteria, *Streptococcus* y algunos tipos de lactobacilos (10,41,42). Los estudios realizados en meconio sugieren que las bacterias coexisten en el intestino del feto desde antes del nacimiento (37).

Muchos autores han señalado que los microbios están presentes en la placenta, líquido amniótico, membranas fetales, cordón umbilical y meconio. Bacterias que pertenecen al género *Enterococcus*, *Streptococcus*, *Staphylococcus* y *Propionibacterium* han sido aisladas del cordón umbilical y de muestras de meconio, mientras que *Bifidobacterium* y *Lactobacillus* se han conseguido en muestras de placenta. La microbiota intestinal materna debe ser transferida al feto a través del torrente sanguíneo, hipótesis avalada por la detección de *Enterococcus faecium* en líquido amniótico y meconio de la cavidad oral de ratones. Se plantea entonces la presencia de una microbiota de la placenta: Firmicutes, Tenericutes, Proteobacteria, Bacteroides y Fusobacteria, bacterias como la Burkholderia y miembros de Actinomycelates y Alphaproteobacteria se asocian con embarazos de alto riesgo y recién nacidos pretérmino (10,16,43,44).

La microbiota de la placenta puede exponer al feto a microorganismos distintos de los encontrados en la vagina. Se ha demostrado que la placenta alberga microorganismos, siendo la mucosa oral una posible fuente del microbioma placentario. Desde el 2014 un grupo de autores ha señalado que los perfiles del microbioma placentario fueron parecidos al microbioma oral de las mujeres (41,42). En los partos prematuros, la microbiota placentaria sufre alteraciones por el peso materno y el desequilibrio de la microbiota oral. En los bebés de bajo peso al nacer se dice que hay un aumento significativo de Fusobacteria y disminución de Cyanobacteria (25,26,45,46). De acuerdo a las similitudes específicas de las especies bacterianas en la placenta, líquido amniótico y meconio del feto, se ha propuesto que el neonato adquiere parte de su microbiota de la placenta (10,16,41). La placa basal de la placenta está dominada por Proteobacteria y las membranas fetales están dominadas por Firmicutes; asimismo, *Lactobacillus crispatus* y *Lactobacillus iners* prevalecen en la microbiota intestinal y vaginal (46,47).

El microbioma placentario regula el metabolismo del triptofano y de los ácidos grasos. El metabolismo de este aminoácido se relaciona con la creación de tolerancia inmunológica feto-materna en el neurodesarrollo. El microbioma de la placenta tiene propiedades antimicrobianas que sirven como mecanismos de selección natural para evitar la colonización de bacterias patógenas. Se cree que la colonización placentaria puede producirse por translocación vertical desde la vagina, por propagación hematógena desde el intestino y por propagación hematógena desde la cavidad oral (36,41,42).

Hay autores que revelan que la placenta y el líquido amniótico albergan una microbiota caracterizada por baja cantidad y poca diversidad, con predominancia de Proteobacteria. Estudios realizados en meconio sugieren que las bacterias coexisten en el intestino del bebé desde antes del nacimiento. Todavía se debate la existencia de una microbiota placentaria, un órgano considerado históricamente como estéril.

Avances tecnológicos en la secuenciación de nueva generación, particularmente el gen 16S rRNA amplicom y shotgun han ampliado el conocimiento del desarrollo de la microbiota en la infancia temprana. Los estudios basados en análisis metaproteómico, metabolómico y multiómico integral podrían proveer información acerca de marcadores de salud y enfermedad, así como también, propiciar la creación de tratamientos para las enfermedades asociadas con disbiosis. En muchos de los estudios que han sido reportados, se identificaron las bacterias usando una PCR cuantitativa y secuenciación del gen 16SrRNA, pero no se pudo cuantificar células bacterianas y no se distinguió entre DNA libre, células muertas, células vivas y células activas metabólicamente; esto dificulta establecer categóricamente la presencia de una microbiota placentaria. La mayor parte de los estudios realizados tienen evidencias de contaminación (46-48).

PARTO VS. CESÁREA

Estudios epidemiológicos han mostrado una relación entre el modo de parto y las enfermedades no transmisibles. Diversos autores han estudiado esta relación en los bebés nacidos por cesárea, a los cuales se les hizo un seguimiento durante 15 años y establecieron una asociación significativa con asma, desórdenes del tejido conectivo sistémico, artritis juvenil, enfermedad inflamatoria intestinal, inmunodeficiencias, obesidad, alergia al huevo, pescado, nueces; determinándose una relación importante entre la vía de nacimiento y las enfermedades (11,47,48).

Una importante exposición del recién nacido a los microbios sucede durante el nacimiento, dependiendo del tipo de parto. La piel, el intestino, la cavidad oral y nasofaríngea de los nacidos por vía vaginal son bañados en *Lactobacillus spp* de la microbiota de la vagina materna. En contraste, la piel, la boca y el intestino de los niños extraídos por cesárea son inoculados por microbios de la piel y del ambiente, tales como, *Staphylococcus*, *Streptococcus* o *Propionibacteria*. La temprana colonización provee una ventaja competitiva para el nacido por vía vaginal (49).

El tipo de nacimiento influye en que el recién nacido tenga mayor o menor diversidad de la microbiota. Cuando el niño nace por vía vaginal, adquiere comunidades de origen intestinal, vaginal y fecal de la madre. En cambio, cuando nace por cesárea tendrá bacterias del ambiente clínico, con recuentos más bajos de *Bifidobacterium spp* y *Bacteroides fragilis*, en comparación con los nacidos por parto vaginal, en quienes predominan estas bacterias (49-51).

En la microbiota intestinal del nacido por parto vaginal hay predominio de Actinobacteria (*Bifidobacterium*, *Atobium*), Firmicutes (*Lactobacillus*, *Megamonas*), Bacteroidetes (*Prevotella*, *Bacteroides*, *Parabacteroides*), Fusobacteria (*Seathia*) y Proteobacteria (*Shigella*, *Escherichia*). Estas bacterias producen un pH ácido que inhibe la colonización de patógenos en el neonato (49-51).

Estudios recientes en ratones demostraron que la respuesta del sistema inmune a ciertos antígenos fue adquirida por los ratoncitos nacidos por vía vaginal, pero no sucedió así con los nacidos por cesárea. Se ha demostrado el desarrollo de una respuesta alérgica en vías aéreas de ratones, debido a la inducción de mastocitos, IL-5, IL-13 y otros mediadores inflamatorios (10,26).

Los bebés nacidos por cesárea tienen una microbiota intestinal compuesta por *Staphylococcus*, *Clostridium*, *Klebsiella*, *Enterobacter* y *Enterococcus*, los cuales son resistentes a diversos antibióticos y son frecuentes en el ambiente hospitalario (51-53).

Los estudios indican que en la microbiota intestinal del nacido por cesárea puede producirse una disbiosis, lo que se relaciona con la aparición de diferentes enfermedades, como asma, obesidad, diabetes, enfermedades metabólicas e infecciones respiratorias. La disbiosis solo se ha observado en hijos de madres cesareadas (10,51,52).

En la cesárea los bebés se ponen en contacto con la piel de la mamá y los microbios presentes en el ambiente hospitalario, tienen una reducida riqueza y diversidad de la microbiota, con bajos niveles de *Lactobacillus* y *Bacteroides* y muy altos niveles de *Staphylococcus*. Estudios expresan una relación existente entre cesárea y desórdenes

inmunes, tales como alergia y asma que han clarificado el papel que tiene una microbiota intestinal alterada a largo plazo (15,49,53).

La colonización del intestino del neonato con especies específicas podría predecir el riesgo de sobrepeso infantil y quizás esté asociado con la vía del parto (cesárea), tratamiento con antibióticos de madre e hijo y la falta de lactancia materna (50,52,54).

ANTIBIÓTICOS

Los antibióticos suprimen el desarrollo de la microbiota intestinal. La exposición a antibióticos altera el balance del microbioma momentáneamente y persistentemente dentro del primer mes de vida y podrían desempeñar un papel en las alteraciones epigenéticas en este período (10,11,51).

La disrupción de la Thelper17/Treg cambia la homeostasis y se relaciona con enfermedad inflamatoria intestinal, así como también el riesgo de enfermedades inmunomediadas, tales como alergia a la proteína de la leche de vaca, diabetes y asma (9,11,51,52). El uso continuo de antibióticos en los primeros días de vida se asocia con un riesgo incrementado de varias condiciones: asma, diabetes tipo I y II, enfermedad inflamatoria intestinal, alergia a la leche e infecciones respiratorias; estas relaciones no son necesariamente causales (11,52). La reducción en la abundancia de *Lactobacillus*, *Allobaculum* y bacterias filamentosas segmentadas produce una inducción de Thelper (Th17) en el colon (10,11,52).

Inhibidores de la bomba de protones: El impacto de estos agentes ha ganado atención como disruptores del microbioma. Estos inhibidores producen hipoclorhidria, lo cual interfiere con la función bactericida gástrica predisponiendo a infecciones entéricas. Su uso por 8 semanas ha provocado una disminución de *Lactobacillus* y *Stenotropho* y un incremento de *Haemophilus*, cambiando la abundancia del phyla Firmicutes, Bacteroidetes y Proteobacteria. Sus efectos adversos incluyen enterocolitis necrotizante y sepsis tardía en infantes prematuros, además de infección por *Clostridium difficile* (3,10,53).

LACTANCIA HUMANA

La leche humana es un alimento complejo y que se adapta a las necesidades del niño; además de macro y micronutrientes, proporciona elementos inmunológicos, oligosacáridos, bacterias y metabolitos bacterianos, que se encargan de modular la composición de la microbiota intestinal, favoreciendo el desarrollo del tracto gastrointestinal. Existen factores que influyen en la composición de la leche humana, tales como peso materno, ubicación geográfica, exposición ambiental, modo de parto y prácticas de lactancia. La microbiota de la leche humana contiene *Streptococcus* y *Staphylococcus*, Enterobacterias, *Bifidobacterium*, *Enterococcus*, *Lactococcus* y *Lactobacillus* que están entre los primeros colonizadores del intestino del neonato (1-3,54).

Estudios recientes muestran que los niños alimentados con leche materna poseen en su microbiota intestinal casi un 30 % de bacterias de la leche materna y consumen 1×10^4 y 1×10^6 bacterias diariamente. *Bifidobacterium* y *Lactobacillus* son predominantes en los niños amamantados, lo cual resulta en un mayor contenido ácido intestinal con una mayor cantidad de ácidos grasos de cadena corta, este pH disminuido sirve como un mecanismo de defensa contra patógenos. Bajos niveles de *Bifidobacterium* se asocian con un riesgo incrementado de atopia en etapas posteriores de la vida (4,5,33,55).

El calostro humano es la primera forma de leche humana, activa los procesos de maduración especialmente en los pretérmino que tienen un tracto gastrointestinal muy comprometido y un alto riesgo de enterocolitis necrotizante (53,56,57). Gracias a la acción de proteínas específicas, el calostro estimula el sistema inmune del neonato. Los oligosacáridos actúan como prebióticos, son fermentados por la microbiota intestinal y promueven el crecimiento de *Bifidobacterium*, el cual limita el crecimiento de bacterias patógenas para el recién nacido, como *Salmonella*, *Campylobacter* y *Listeria*. Las membranas de glóbulos de grasa de la leche (MFGMS) tienen una estructura compleja de glicolípidos, fosfolípidos, carbohidratos y proteínas, también promueven el crecimiento de comensales, desfavoreciendo el crecimiento de patógenos en el intestino neonatal (8,10,58).

Es conocido el rol protector de la leche materna en el desarrollo de la obesidad, hipercolesterolemia, hipertensión arterial, inflamación e hiperglicemia. El factor protector es el resultado de la composición de la leche humana, sus niveles elevados de colesterol, la presencia de ácido araquidónico y ácido docosahexaenoico que, como componentes principales del endotelio vascular, favorecen los valores más bajos de presión arterial. De igual forma, tanto la concentración de glucosa plasmática como los niveles de insulina más bajos, representan un menor riesgo de diabetes mellitus tipo II. La leche materna es una fuente importante de adipoquinas (leptina, la grelina, resistina, obestatina y adiponectina) que son hormonas que tienen un efecto regulador sobre el metabolismo de lípidos y de la glucosa al aumentar la sensibilidad a la insulina; se le atribuye también una acción antiinflamatoria y antiaterogénica (19,21,58).

También se describen dentro de los componentes bioactivos de la leche materna los exosomas, una subfamilia de vesículas extracelulares producidas por la glándula mamaria que pueden transmitir información a las células receptoras al transportar moléculas como DNA, RNA y miRNA. Los miRNAs cumplen funciones inmunomoduladoras, a través de la regulación de linfocitos T y B y de monocitos, también se habla de un efecto protector ante la transmisión vertical del VIH (10,17,58).

Alimentación Complementaria: La microbiota también juega un papel clave en este período (1-4,8). La transición a alimentos sólidos implica un incremento en la ingesta de proteínas, hidratos de carbono, lípidos y fibra, lo que genera una mayor riqueza y diversidad de la microbiota. Durante la transición, el contaje de bacterias relacionadas con la leche humana, tales como *Bifidobacterium*, *Lactobacillaceae*, y *Enterobacteriaceae* disminuyen, mientras que los *Bacteroides*, *Akkermansia* y *Ruminococcaceae* comienzan a incrementar, lo cual se establecerán progresivamente al ocurrir el destete (59,60).

CONCLUSIONES

- Los primeros 1 000 días constituyen una ventana crítica para la colonización intestinal.

- Nuestra interacción con los microorganismos comienza en el ambiente intrauterino. Sin embargo, todavía se debate la existencia de un microbioma placentario.
- La disbiosis intestinal se asocia con enfermedades crónicas en el futuro.
- La leche humana contribuye significativamente a la maduración del sistema inmune y en el desarrollo neuroendocrino, disminuyendo el riesgo de enfermedades inflamatorias.

REFERENCIAS

1. Castro MJ, García F, Hernández-Rojas P, Caraballo A, Velásquez ME, Herrera M, et al. Programación Metabólica en los primeros 1 000 días. *Arch Venez Puer Ped.* 2020;83(4):56-58.
2. Castro MJ, García F, Hernández-Rojas P, Caracaballo A, Velásquez ME, Herrera M, et al. Factores de riesgo nutricional en los primeros 1 000 días de vida. *Arch Venez Puer Ped.* 2020;83(4):69-79.
3. Daoud G, Navarro D, Díaz JJ. Microbiota Intestinal en los primeros 1 000 días de vida. *Arch Venez Puer Ped.* 2020;83(1):4-12.
4. López-Blanco M, Macías-Tomei, C, Castro MJ. Reto de los primeros 1 000 días. *Rev Dig Postg.* 2020;9(2):217.
5. Macías-Tomei C, López-Blanco M, Castro MJ. Factores de riesgo en los primeros 1 000 días después del período neonatal. *Arch Venez Puer Ped.* 2022;35(1):1-4.
6. Zhuang L, Chen H, Zhang S, Zhuang J, Li Q, Feng Z. Microbiome in early life: and Its implications in childhood health. *Genomics Proteomics Bioinformatics.* 2019;17(1):13-25.doi: 10.1016/j.gpb.2018.10.002
doi: 10.1016/j.gpb.2018.10.002
7. Moreno-Villares JM, Collados MC, Larqué E, Leis-Trobazo MR, Sáenz-de-Pipson M, Moreno-Aznar L. Los primeros 1 000 días: una oportunidad para reducir la carga de las enfermedades no transmisibles. *Nutr Hosp.* 2019;36(1):218-232.
<https://doi.org/10.37910/RDP.2020.9.2.e21>

8. Collado MC, Rautava S, Isolauri E, Salminen S. Gut microbiota: A source of novel tools to reduce the risk human disease? *Pediatric Res.* 2015;77(1-2):182-188.
doi: 10.1038/pr.2014.173.
9. Dzidic M, Mira A, Artacho A, Abrahamsson T, Jenmalm MC, Collado MC. Allergy development is associated with consumption of breastmilk with a reduced microbial richness in the first month of life. *Ped Aller Immunol.* 2020;31(3):250-257.
doi: 10.1111/pai.13176
10. Jeong S. Factors influencing development of the infant microbiota: From prenatal period to early infancy. *Clin Exp Pediatr.* 2022;65(9):438-447.
doi: 10.3345/cep.2021.00955.
11. Tanaka S, Kobayashi T, Songjinda P, Tsubouchi M, Kiyohara C, et al. Influence of antibiotic exposure in the early postnatal period on the development of intestinal microbiota. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2009;56(1):80-87.
doi: 10.1111/j.1574-695x.2009.00553.x.
12. Martínez-Colarossi G, Meleán-López Z, Carrera-Viñales F. Microbiota Intestinal en pacientes con Diabetes Mellitus: Análisis de la evidencia actual. Revisión sistemática. *CMDLT.* 2021;15(1): e-211020.
<https://doi.org/10.55361/cmdlt.v15i1.20>
13. Durazzo M, Ferro A, Grudden G. Gastrointestinal Microbiota and type of I Diabetes Mellitus: The state of art. *J Clin Med.* 2019;8(11):1843.
doi: 10.3390/jcm8111843.
14. Tamburini C, Shen N, Wu HC, Clemente JC. The microbiome in early life: Implication for health outcomes. *Nat Med.* 2016;22(7):713-722.
doi: 10.1038/nm.4142.
15. Uberos J. Microbiota Perinatal: Revisión de su importancia en la salud del recién nacido. *Arch Arg Pediatr.* 2020;118(3):e265.
[http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.e265.](http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.e265)

16. Márquez-Ibarra A, Mariscal-Ramírez B, González-Ponce, Valbuena-Gregorio E. Cambios en la microbiota durante el embarazo. Revisión Narrativa. *Ginecol Obstet Mex.* 2023;91(7):499-515.
<https://doi.org/10.24245/gom.v91i.8684>.
17. Vatanen T, Kostec AD, D’Hennezel E, Siljander H, Franzosa EA, Yassour M, et al. Variation in microbiome LPS immunogenicity contributes to autoimmunity in humans. *Cell.* 2016;165(4):842-853.
doi: 10.1016/j.cell.2016.04.007.
18. Henrick BM, Rodríguez L, Lakshmikanth T, Pou C, Henckel E, Arzoomand A, et al. Bifidobacteria-mediated immune system imprinting early in life. *Cell.* 2021;184(15):3884-3893.e100.
doi: 10.1016/j.cell.2021.05.030.
19. Pietrobello A, Agosti M. The first 1 000 days: Ten practices to minimize obesity emerging from published science. *Int J Environ Res Public Health.* 2017;14(12):1491.
doi: 10.3390/ijerph14121491
20. Andrea SB, Hooker ER, Messer LC, Tandy T, Boone-Heinoven J. Does the association between early life growth and later obesity differ by race/ethnicity or socioeconomic status? A systematic review. *Ann Epidemiol.* 2017;27(9):583-592 e5.doi: 10.1016/j.jannepidem.2017.08.019.
doi: 10.1016/j.jannepidem,2017.08.019.
21. Chojnacki M, Holsher H, Balbinot A, Raine L, Biggan J, Walk A et al. Relations between mode of birth delivery of developmental milestones and adiposity in preadolescents. A retrospective study. *Early Human Dev.* 2019;129:52-59.
doi: 10.1016/j.jearlhumandev.2018.12.021.
22. Toubon G, Butel MJ, Roze JC, Nicolis I, Dellannoy J, Zaros C, et al. Early life factors influencing children gut microbiota at 3.5 years from two french birth cohorts. *Microorganisms.* 2023;11(6):1390.
<https://doi.org/10.3390/microorganisms.11061390>.

23. Pacheco-Pérez Y, Bello-Fernández Z, Góngora-Parra K. Microbioma humano. Implicaciones en el proceso Salud- Enfermedad. Revista Electrónica Dr Zoilo E Marinello Vidaureta. 2018;44(1): Disponible en: <http://www.rev.zoilonmarinelo.sid.cu/index.php/zmmv/article/view/1618>.
24. Castañeda- Guillot C. Microbiota intestinal y trastornos del comportamiento mental. Rev Cub Ped. 2020;92(2). http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75312020000200016
<https://doi.org/0000-0001-9925-5211>
25. Faneite P. Microbioma Humano. Microbiota Placentaria. Salud Libre. 2014;9(2):107-113.
26. Walker W A. The importance of appropriate initial bacterial colonization of the intestine in newborn, childh and adult health. *Pediatr Res.* 2017;82:387-395.
doi: 10.1038/pr.2017.111.
27. López-Tello J, Sfferruzzi A, Schofield Z, Kiu R, Dalby MJ, Hall L, et al. Maternal gut microbiota bifidobacterium promotes placental morphogenesis, nutrient transport and fetal growth in mice. *Cell Mol Life Sci.* 2022;79(7):386.
<https://doi.org/10.1007/s00018-022-04379-y>.
28. Uzcátegui O. Microbioma Humano. *Rev Ginecol Venez.* 2016;76(1):1-3.
29. Faden H. Development of the anaerobic microbiome in the infant gut. *Pediatr Infect Dis J.* 2023;42(7):620-625.
doi: 10.1097/INF0000000000003905
30. Zimmermann P, Curtis N. Factors influencing the intestinal microbiome during the first year of life. *Pediatr Infect Dis J.* 2018;37(12):e315-e335
doi:10.1097/INF.0000000000002103
31. Sozanska B. Microbiome in the primary prevention of allergic disease and and bronchial asthma. *Allergol Immunopathol.* 2019;47(1):79-84.
doi: 10.1016/j.aller.2018.03.05.

32. Salemi C. Ventana óptima de introducción de alimentos, prevención de alergias alimentarias en lactantes de alto riesgo. *An Venez Nutr.* 2020;33(1):51-60.
33. Joseph CL, Sitarik AR, Kim H, Huffnagle G, Fujimura K, Yong GJ, et al. Infant gut bacterial community composition and food-related manifestation of atopy in early childhood. *Ped Allergy Immunol.* 2022;33(1): e 13704. doi: 10.111/pai.13704
34. Leo S, Faruk O, Pittet L, Messina N, Jacob W, Falquet L et al. The association between composition of the early- life intestinal microbiome and eczema in the first year of life, *Front Microbiomes.* 2023;2.
35. Francino MP. Birth mode-related differences in gut microbiota colonization and immune system development. *Ann Nutr Metab.* 2018;73(3):12-16. doi: 10.1159/000490842
36. Martínez-Yaucha Y, Chiluisa-Pacheco M, Bassantes-Ulcuango M, Vaca-Pérez D. Microbioma en la placenta y la vagina de una mujer embarazada. *Salud y Vida.* 2022;6(3).
http://dx.doi.org/10.3538/s.v. v6i3.2236.
37. Collado MC, Rautava S, Aakko J, Salminen S, Isolauri E. Human colonization may be initiated in utero by distinct microbial communities in the placenta and amniotic fluid. *Sci Rep.* 2016;6:23129. https://doi.org/10.1038/srep23129.
38. Aagaard K, Riehlhle K, Ma J, Segota N, Mistretta TA, Coarfa C, et al. A metagenomic approach to characterization of the vaginal microbiome signature in pregnancy. *PLOS ONE.* 2012;7(6): e 36466.
39. Merino-Rivera J, Taracena-Pacheco S, Díaz-Greene E, Rodríguez-Weber F. Microbiota Intestinal: “el órgano olvidado”. *Acta Med Grupo Ángeles.* 2021;19(1):92-100.
doi: 10.10.35366/98577.
40. Suárez-Martínez C, Santaella-Pascual M, Yague-Guirao G, Martínez-Graciá C. Infant gut microbiota colonization: Influence of prenatal and

- postnatal factors, focusing on diet. *Front Microbiol.* 2023;14:1236254.
doi: 10.3389/fmib.2023.1236254
<https://doi.org/10.3389/frmbi.2023.1147082>.
41. Aagaard K, Ma J, Antony KM, Ganu R, Petrosino J, Versalovic J. The placenta harbors a unique microbiome. *Sci Transl Med.* 2014;6(237):237-265.
doi: 10.1126/scitranslmed.33008599.
doi: 10.1371/journal.pone.0000000000000000000000000366466
42. Panzer J, Romero R, Greenberg JM, Winters A, Galaz J, Gómez N et al. Is there a placental microbiota? A critical review and reanalysis of published placental microbiota datasets. *BMC Microbiology.* 2023;23(76).
https: doi.org /10.1186/S12866-023-02764-6.
43. Boudar Z, Sehli S, El Janahi S, Al Hidrissi N, Harndi S, Brim H, et al. Metagenomics Approaches to investigate the neonatal gut. *Front Pediatr.* 2022;10:886627.
<https://doi.org/10.3389/fped.2022.886627>.
44. Peters DL, Wang W, Zhang X, Ning Z, Mayne J, Figeys D. Metaproteomic and Metabolomic Approaches for characterizing the gut, *Microbiome Proteomics.* 2019;19(16): e 1800363.
doi: 10.1002/pmic.2018000363
45. Ferreti P, Pasolli E, Asnicar F, Gorfer V, Fedi S, Armanini F, et al. Mother to infant microbial transmission from different body sites shapes the developing infant gut microbiome. *Cell Host Microbiome.* 2018;24(1):133-145.
doi: 10.1016/j.chom.2018.06.005.
46. Coello GDP, Ayres LFA, Barreto DS, Henríquez BD, Prado MRMC, Passos CM. Acquisition of microbiota according to the type of birth: an integrative review. *Rev Lat Am Enfermagem.* 2021;19:29: e 3446.
<http://dx.org/10.1590/1518-8345.4466.3446>.

47. Goedert, James. Intestinal microbiota and health of adults who were born by cesarean delivery. *JAMA Pediatr.* 2016;170(10):1027. doi: 10.1001/jamapediatrics.2016.2310.
48. López-Bernal C, Herrera-Gutiérrez C, Amador–Ahumada C. Morbilidad por alteraciones de la microbiota intestinal en niños por cesárea. *Rev Avanc Salud.* 2020; 4(2):29-39.
doi:10.21897/25394622.2344.
49. Ruiz- Calderón R K, Domínguez-Bello MG. Naturalization of the microbiota developmental trajectory og cesarean-born neonates after vaginal seeding. 2021.
<https://doi.org/10.1016/j.medj.2021.05.003>
50. Tun HM, Bridgman S, Chari R, Field C, Guttman D, Becker A. Roles of birth mode and infant gut microbiota in intergenerational transmission of overweight and obesity from mother to offspring. *JAMA Pediatr.* 2018;172(4):368-377.
doi: 10.1001/jamapediatrics.2017.5535
51. Rooney A, Timberlake K, Brown KA, Bansal S, Tomlinson C, Lee KS. Each additional day of antibiotics is associated with lower gut anaerobies in Neonatal Intensive Care Unit patients. *Clin Infect Dis.* 2020;70(12):2553-2560.
doi: 10.1093/cid/ciz698.
52. Yassour M, Vatanen T, Siljander H, Hamalainen AM, Harkanent T, Ryhanen SJ, et al. Natural history of the infant gut microbiome and impact of antibiotic treatment on bacterial strain diversity and stability. *Sci Transl Med.* 2016;8(343):343 ra 81.
doi: 10.1126/scitranslmed.aad0917.
53. Beharry K, Latkowska M, Valencia A, Allana A, Soto J, Cai Ch. Factors influencing neonatal gut microbiome and health with a focus on Necrotizing Enterocolitis. *Microorganisms.* 2023;11(10):2528 <https://doi.org/10.3390/microorganisms.11102528>.

54. Khodayar-Pardo P, Mira-Pascual L, Collado MC, Martínez-Costa C. Impact of lactation stage, gestational age and mode of delivery on breastmilk microbiota. *J Perinatol.* 2014;34:499-605.
doi: 10.1038/jp.2014.47.
55. Boi X, Amorós A, Collado MC, Mira A. Relationship between milk microbiota bacterial load, macronutrients and human cells during lactation. *Front Microbiol.* 2016; 7: 492.
doi: 10.3389/fmicb.2016.00492.
56. Zimmermann P, Curtis N. Breastmilk microbiota: A review of the factors that influence composition. *J Infect.* 2020;81(1):17-47.
<https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.01.023>
57. Pannaraj PS, Li F, Cerini C, Bender JM, Jang S, Rollie A et al. Association between breastmilk bacterial communities and establishment and development of the infant gut microbiome. *JAMA Pediatr.* 2017;171(17):647-654.
doi: 10.1001/jamapediatrics.2017.0378.
58. Izaguirre I, Niño E, Aznar FE. Lactancia humana. Su impacto a corto y largo plazo. *Arch Venez Puer Ped.* 2020;83(4) 97-108.
59. Mariño-Elizonde M, Useche D, Herrera-Hernandez M, Soto I, Medina D, Aliaga-Salcedo C. Alimentación Complementaria. Aspectos fundamentales. *Arch Venez Pue Ped.* 2020;83(4):97-108.
60. Vásquez-Frías R, Ladino L, Rosiles V, Ochoa-Ortiz E, Alomía M, Bejarano R, et al. Consenso de Alimentación Complementaria de la Sociedad Latinoamericana de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (LASPGHAN): COCO 2023. *Rev Gastroenterol Méx.* 2023;88(1):57-70.
doi: 10.1016/j.rgmx.2022.11.001.