

MICROBIOTA INTESTINAL EN LOS PRIMEROS 1000 DÍAS DE VIDA

Georgette Daoud (1), Dianora Navarro (2), José Javier Díaz (3)

Recibido: 10-03-2020

Aceptado: 22-04-2020

RESUMEN

La microbiota intestinal (MI), comprende todos los microorganismos, bacterias, arqueas, virus, hongos, bacteriófagos y parásitos multicelulares. El estudio del microbioma humano evidenció las interacciones entre microbioma-huésped y resaltó el importante papel de la MI en la maduración del sistema inmune, su interacción bidireccional con el sistema nervioso central y la relación con el desarrollo de enfermedades en la edad adulta. Los primeros 1000 días de vida, desde la concepción hasta los 2 años, representa una ventana crítica donde factores beneficiosos o nocivos modulan la MI, relacionados con salud o enfermedad. La colonización intestinal comienza al nacer, después del paso por el canal vaginal, o el contacto con la piel y ambiente hospitalario en cesárea. Se ha sugerido la presencia de ADN bacteriano durante el período fetal, pero se ha documentado la contaminación por ADN a través de las técnicas y pruebas comerciales utilizadas. El neonato es colonizado inicialmente por bacterias aeróbicas, seguido durante la lactancia por anaeróbicas. Con la alimentación complementaria, hay aumento de la diversidad bacteriana, que participa en la degradación de fibra, fermentación de carbohidratos, y producción de ácidos grasos de cadena corta. Esta diversidad, se estabiliza y es similar al adulto alrededor de los 2-3 años. En conclusión, el desarrollo, composición y variación interindividual de la MI, está mayormente influenciada por la edad gestacional, ubicación geográfica, modo de nacer, dieta y medicamentos, en estrecha asociación con atopia, obesidad, enfermedades autoinmunes y del sistema nervioso central. Esta etapa representa una oportunidad para el establecimiento de una microbiota saludable.

Palabras clave: microbiota intestinal, microbioma, placenta, alimentación complementaria, lactancia materna, líquido amniótico.

Intestinal Microbiota in the first 1000 days of life

SUMMARY

The intestinal microbiota (IM), refers to all microorganisms, bacteria, archaea, virus, fungi, bacteriophages and multicellular parasites. The research of the human microbiome, demonstrated the interactions between microbiome-host, and highlighted the role of the IM in the maturation of the immune system, the bidirectional interaction with the central nervous system, and diseases development later in the adult life. The first 1000 days of life, from conception up to 2 years, represent a critical window, where beneficial or adverse factors can modulate the IM, and related to health or disease. The human intestinal colonization begins at birth, through the passage of vaginal canal, or from the skin and the immediate hospital environment contact during the cesarean delivery. Although some studies reported DNA detection during the fetal life, this is controversial and has been challenged due to DNA contamination in the laboratory, from technical and commercial kits. The newborn is firstly colonized mainly by aerobic bacteria, followed by anaerobias, involved in the lactate metabolism during the lactation period. The complementary feeding, the bacterial diversity increases rapidly, participating in the degradation of fiber, carbohydrate fermentation and the production of short chain fatty acids. Afterward the diversity stabilizes and becomes similar to adult IM around 2-3 years of age. In conclusion, the development, composition, and interindividual variation of the IM, are highly influenced by gestational age, geographic location, mode of delivery, diet, medications and others, associated with atopic, obesity, autoimmune and central nervous system diseases. This stage represents an opportunity for establishment of a healthy microbiota.

Key words: gut microbiota, microbiome, placenta, complementary feeding, breastfeeding, amniotic fluid

INTRODUCCIÓN

Los avances en tecnología secuencial y bioinformática han permitido conocer al microbioma humano como una comunidad compleja, con más de 100 trillones de microorganismos, incluyendo bacterias, virus, hongos, protozoarios y arqueas, que habitan tanto en la superficie corporal como en los

órganos del hombre (1,2). Estudios recientes han establecido la proporción de bacterias a células humanas de de 1:1 y los genes de 100:1 (2). Las interacciones entre el hospedador y su microbiota intestinal (MI) juegan un importante papel en la programación temprana de funciones metabólicas, inmunes y desarrollo del sistema nervioso central. Por lo tanto, las alteraciones en la colonización bacteriana, temprano en la vida, tienen un papel determinante en el Desarrollo del Origen de Salud y Enfermedad, cuyo acrónimo en inglés es DOHaD, conocido desde 1986 como la hipótesis de Barker sobre el origen fetal de las enfermedades del adulto (3).

Posteriormente, con el desarrollo de estudios multiómicos, combinando epigenética, transcriptómica y análisis del microbioma en forma prospectiva, se demostró que las alteraciones en la composición de los microorganismos tanto en diversidad como en abundancia, denominada disbiosis, tiene repercusión en una etapa crítica o ventana del desarrollo en la vida del ser humano, que abarca los primeros 1000 días de vida desde el embarazo hasta los primeros dos años de vida (4).

La investigación del microbioma humano es el campo con

1. Post doctoral fellow in Pediatric Nutrition and Gastroenterology, Texas Children Hospital, Baylor College of Medicine. Fundadora de la Unidad de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica, Hospital Dr. Miguel Pérez Carreño. Especialista en Nutrición y Gastroenterología Pediátrica Clínica El Avila. Caracas.
2. Peditra Puericultor. Especialista en Gastroenterología y Nutrición Pediátrica. Coordinadora de Postgrado. Unidad de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica. Hospital Dr. Miguel Pérez Carreño. Caracas.
3. Peditra Puericultor. Especialista en Gastroenterología Infantil. Clínica del Niño. Mérida.

Autor corresponsal: Dra. Dianora Navarro
Teléfonos 0414-3308946.
Correo electrónico: dianora.navarro@gmail.com.

expansión más rápida en Biomedicina, y los primeros estudios se han enfocado en entender mejor el papel de la digestión de carbohidratos y su utilización por la MI. Estos procesos incluyen degradación de polisacáridos, transporte de glicano, glicolisis y producción de ácidos grasos de cadena corta (AGCC). Los mecanismos de interacción entre microbiota-huésped han sido caracterizados por mayor ahorro de calorías, modulación de AGCC, ácidos grasos libres (especialmente butiratos), lipopolisacáridos, ácido gamma-aminobutírico (GABA), impacto sobre los receptores toll-like, sistema endocannabinoides y endotoxemia metabólica así como infección metabólica, demostrando que existe una estrecha relación entre el eje de la MI y el cerebro, y el metabolismo del huésped, dependiendo de su composición, abundancia y diversidad ejercen propiedades protectoras y promocionan la salud (5).

Por otra parte, la disbiosis transitoria durante este período está asociada con afecciones metabólicas y del neurodesarrollo mediadas por inmunidad (6). A su vez, la malnutrición fetal se ha asociado con hipertensión más tarde en la vida, mientras que el aumento de peso con mayor riesgo de leucemia en la infancia, también con cáncer de mama y colon en la edad adulta, pudiendo estar relacionado el mecanismo con la exposición intrauterina a niveles altos de hormona de crecimiento (7), y a cambios epigenéticos por múltiples factores ambientales (8). Debido a que la MI está en la intersección de nuestro ambiente y salud, varios factores ambientales pueden causar disbiosis al afectar el sistema inmune, lo que explica la hipótesis de Higiene en el desarrollo de enfermedades alérgicas. Además, con el avance de la investigación del microbioma humano, una extensión moderna de la Hipótesis de la Higiene ha sido propuesta, llamada la Hipótesis de la Microflora de las enfermedades alérgicas (9), que sugiere que la exposición temprano en la vida desvía la composición de la MI y altera la maduración del sistema inmune hacia un estado de hipersensibilidad y/o hiperinflamación (10). Una ventana crítica temprano en la vida, postula un período, en el cual el sistema inmune (innato y adaptativo) después del nacimiento establece el estado de homeostasis inmune y subsecuente interacción microbiota-huésped (11,12), que pueden estar relacionadas con afecciones alérgicas, obesidad, diabetes y enfermedades inflamatorias del colon (12).

Los hechos que afectan la MI en los primeros 1000 días de vida son numerosos, entre ellos, causas prenatales, natales y postnatales, siendo los más importantes la forma de nacer, lactancia materna, y medicación recibida, en especial antibióticos e inhibidores de la bomba de protones, que influyen en el desarrollo de la MI y potencialmente predisponen a enfermedades a lo largo de la vida (5).

Aunque el clásico paradigma de un ambiente fetal estéril, fue cuestionado por algunos trabajos de investigación, esto ha sido debatido recientemente y se mantiene el concepto de la esterilidad del ambiente fetal, con el inicio de la colonización por la microbiota en forma vertical desde la madre y horizon-

tal del ambiente, la cual depende de factores prenatales, natales, y postnatales que van a determinar la composición de la microbiota intestinal del niño (13).

FACTORES PRENATALES Y MICROBIOTA.

En la etapa prenatal se han descrito factores asociados con la genética de ambos padres, siendo de mayor influencia los relacionados con la madre como (edad, dieta, peso, exposición a medicamentos, control prenatal, ubicación geográfica, ambientales, estilo de vida (cigarro, alcohol, estrés), placenta y líquido amniótico. Mientras que, los factores paternos están relacionado con genética, tabaquismo y obesidad.

1.- Factores genéticos: pueden influenciar en forma directa o indirecta el desarrollo de la MI. El análisis de cohortes en animales (ratones) y humanos gemelos revelaron que un 9% de la MI es configurada por genes con carácter filogenético y el 90 % determinadas por factores ambientales (14,15). Es de hacer notar que la densidad de la microbiota (número de bacterias por gramo de heces) y su diversidad (número de especies bacterianas) en los humanos, se alcanza a los 2-3 años de vida (16).

2.- Factores maternos prenatales: incluyen aspectos como estrés, alimentación durante los últimos meses del embarazo, índice de masa corporal antes y durante la gestación, consumo de tabaco, alcohol y nivel socioeconómico (17). En relación con el embarazo propiamente dicho, se menciona la presencia de microbios en la placenta humana sana, líquido amniótico, cordón umbilical y meconio, lo que sugiere que el contacto microbiano fetal es un fenómeno fisiológico, pero la importancia de los microbios intrauterinos para la colonización intestinal infantil aún no se ha dilucidado (18).

Los factores más importantes en la colonización microbiana intestinal en la primera infancia relacionados con el desarrollo de la enfermedad en la edad adulta son:

2.1.- Estrés materno: fue evaluado en desastres naturales, como la Tormenta de Nieve de Quebec, y el estudio sugirió que el estrés materno podría representar un factor contribuyente de disfunción metabólica, con mayor riesgo de diabetes tipo 2 (DT2) en su desendencia durante la adolescencia, por aumento de la resistencia a la insulina y secreción de péptido C (19).

2.2.- Duración de la gestación: afecta la composición microbiana, especialmente en partos prematuros donde se observa retardo en la colonización del intestino y reducción en la diversidad microbiana. Se ha encontrado que, en partos prematuros, las madres tienen menor abundancia de *Bifidobacterium* y *Streptococcus* en su MI, lo que predispone a mayor inflamación en el embarazo, y posiblemente conduce a mayor riesgo de parto prematuro (5).

2.3.- Papel de la placenta y la transferencia microbiana materno-fetal: el ambiente intrauterino se ha percibido como estéril (20), y el feto se desarrolla en el útero en ausencia de microorganismos viables, lo cual es consistente con la obtención por cesárea de animales libres de gérmenes (gonobióticos) (21). En los momentos actuales, numerosos trabajos cuestionan la esterilidad del ambiente intrauterino. Nuevos métodos para detección bacteriana en placenta, basados en secuenciación metagenómica y ampliación del gen por 16S rRNA, han reportado una colonización en forma fisiológica por una población bacteriana diversa, y se le denominó “microbioma placentario”, con poca abundancia, baja riqueza y baja diversidad. Sin embargo, recientemente, León y colaboradores (2018) (23), cuestionaron los anteriores hallazgos e informaron de un potencial falso positivo del microbioma placentario por contaminación de las pruebas realizadas. También, Theis y colaboradores en 2019 (24), debatieron la presencia de microbiota placentaria e igualmente plantearon el riesgo de contaminación por ADN. Estos investigadores emplearon controles técnicos y demostraron contaminación con ADN en los kits comerciales de reactivos de cadena de polimerasa y del ambiente del laboratorio, y documentaron la presencia de ADN similar al encontrado en muestras del suelo y agua, lo cual puede afectar los resultados de muestras con biomasa baja. Igualmente en el 2020, Goffau y cols (25) corroboraron esta contaminación, en un amplio estudio de biopsias de placentas obtenidas de 537 mujeres, incluyendo 318 embarazos complicados y 219 controles, donde utilizaron múltiples métodos basados en secuenciación, para la extracción y detección de ADN y demostraron que la mayoría, de la adquisición bacteriana fue durante el trabajo de parto, en el momento del parto o por contaminación de los reactivos con ADN bacteriano, con la excepción del *Streptococcus agalactiae* (*Streptococcus Grupo B*), donde detectaron señales no contaminantes, en el 5% de las muestras antes del inicio del trabajo de parto. Por lo tanto, concluyeron que la infección bacteriana de la placenta no es una causa común de problemas en el embarazo y que la placenta no tiene microbioma, pero si representa un potencial sitio de adquisición del *Streptococcus agalactiae*, una causa mayor de sepsis neonatal.

2.4.- Líquido amniótico: en un estudio de 334 muestras de líquido amniótico para análisis genético obtenidas por amniocentesis, en mujeres de bajo riesgo, durante el segundo trimestre, no fue detectada invasión microbiana de la cavidad amniótica mediante reacción de cadena de polimerasa cuando investigaron de *Ureaplasma urealyticum*, *Ureaplasma parvum*, *Mycoplasma hominis* y

Mycoplasma genitalium, así como otras bacterias y hongos (26). Por otra parte, se detectaron bacterias en el líquido amniótico por cultivo y métodos moleculares, en embarazos complicados, como parto prematuro, recién nacido pequeño para la edad gestacional preeclampsia y ruptura de membranas (27-31).

La información sobre el viroma fetal es muy escasa. Lim y colaboradores (27) recientemente evaluaron el viroma y la microbiota bacteriana en el líquido amniótico de 24 embarazos a término no complicados, utilizando el método de secuencia de próxima generación, la microbiota bacteriana fue indistinguible de los controles contaminados y no hubo evidencia de core viral en las muestras. Adicionalmente, en una cohorte de 729 mujeres sometidas a amniocentesis en el segundo trimestre, mediante PCR cuantitativa en tiempo real, encontraron genoma viral en 16 muestras (2,2%), herpes virus humano tipo 6 (7 casos, 1,0%), citomegalovirus (6 casos, 0,8%), parvovirus B19 (2 casos, 0,3%) y virus de Epstein Barr (1 caso, 0,1%), también estos virus fueron detectados en el cordón umbilical y la sangre materna de los niños. Mientras no hubo detección de adenovirus, herpes simple, varicela zoster y enterovirus en las muestras analizadas (32).

2.5. Cordón umbilical y meconio: se han aislado bacterias viables de *Enterococcus*, *Streptococcus*, *Staphylococcus* o *Propionibacterium*, del cordón umbilical de recién nacidos (33). El meconio previamente considerado estéril (34), algunos estudios recientes han demostrado que contiene una microbiota compleja (18). El análisis de la primera muestra de meconio colectado de 15 niños a término, nacidos por vía vaginal, encontraron predominio de *Bacteroides-Prevotella* (35). Otra investigación basada en secuenciación de alto rendimiento de 16S rRNA demostró que independientemente del modo de nacer, la población microbiana del meconio es muy similar a la placenta (36). También, en el meconio de 218 recién nacidos por 16S rRNA fue documentado que los *Firmicutes* era el filo más abundante (44%), seguido por *Proteobacterias* (28%) y *Bacteroides* (15%).

El estudio por análisis multivariado de factores como el ambiente donde se desenvuelve la madre, edad gestacional, tipo de parto y exposición a antibióticos durante el trabajo de parto, encontró que el factor ambiental, en especial el número de mascotas estaba relacionado con mayor diversidad microbiana intestinal materna y el meconio del recién nacido, con beneficio de *Bacteroides* y del género *Faecalibacterium*. En cambio, cuando las madres recibieron antibióticos, esto dificultó la búsqueda ADN bacteriano en el meconio (37). Por otra parte, es importante señalar que la colonización in útero no ha sido documentada con precisión por la falla de controles adecuados para descartar contaminación en gestaciones a término (38,39).

3.- Factores paternos: existe asociación entre el inicio del tabaquismo paterno regular antes de los 11 años

con el aumento de índice de masa corporal (IMC) en sus hijos en la adolescencia, demostrando el efecto transgeneracional del tabaquismo paterno sobre la grasa corporal de su futura descendencia (40). Otro estudio de diseño longitudinal, de 429 con sus padres, investigaron la asociación entre la obesidad paterna, marcas epigenéticas y el peso en la descendencia, y encontraron que el IMC paterno en el momento de la concepción estaba asociado tanto con el peso al nacer, como con los patrones de metilación del ADN del epigenoma en la descendencia al nacer, a los 3 años y a los 7 años. Al mismo tiempo, encontraron que la obesidad materna estaba asociada con DT2, pero no con la ganancia de peso durante el embarazo (41).

FACTORES NATALES Y MICROBIOTA.

La microbiota estimula al sistema inmune innato del recién nacido, el cual es único y está equipado de manera óptima para apoyar la colonización microbiana postnatal, con la finalidad de desarrollar tolerancia a la exposición repentina a altas concentraciones de antígenos bacterianos y alimentarios para generar tolerancia adaptativa, expandir las células Treg, madurar células T efectoras y células plasmáticas (42). El modo de nacer determina la composición microbiana del niño relacionado a la exposición al paso por el canal vaginal o por cesárea. Los niños nacidos por parto vaginal presentan una microbiota similar a la microbiota vaginal y el intestino materno, siendo el *Lactobacillus* el más abundante (43). En concordancia con lo anterior, se ha reportado que los niños nacidos por vía vaginal contienen *lactobacillus* en su MI, pero los obtenidos por cesárea no lo tienen (44), y son más propensos a enfermedades atópicas (45) y metabólicas, aunque el estudio tenía pocos casos (44). Por contraste, la MI de los niños obtenidos por cesárea esta influenciada por la microbiota piel de la madre y el ambiente hospitalario que incluye, equipo de cirugía y personal sanitario, presentando menor diversidad y recuento total de bacterias inferior a los niños que han nacido por parto vaginal, con niveles más elevados de las especies *Estafilococo*, *Corinebacteria*, *Propionibacteria* y bajos recuentos o ausencia de *Bifidobacteria*. Es de hacer notar que los niños que nacen por cesárea, y la madre ha estado en trabajo de parto antes de realizar la cesárea, su microbiota es similar a los nacidos por vía vaginal (41). Cabe señalar también que los nacidos por cesárea si son alimentados con lactancia materna exclusiva, unido a la exposición de la microbiota bucal y cutánea de la madre durante el desarrollo inicial del vínculo afectivo, restaura parcialmente las alteraciones de la MI en comparación con la alimentación mixta (46).

FACTORES POSTNATALES Y MICROBIOTA.

El feto y posteriormente el niño se desarrollan en un ambiente que incluyen aspectos demográficos, culturales, condi-

ciones del hogar, dieta y uso de medicación que determinan la composición de la microbiota. A continuación, se describen algunos de estos factores:

Ubicación geográfica: se encuentra unida a tradiciones culturales especialmente relacionados a la dieta que afecta profundamente el desarrollo de la MI, como fue demostrado en muestras fecales 531 personas de tres diferentes comunidades, que incluyeron amerindios sanos del Amazonas de Venezuela, residentes de comunidades rurales de la República de Malawi y habitantes de áreas metropolitanas de St. Louis, Filadelfia y Boulder, Estados Unidos de América (EE.UU). Se detectaron diferencias pronunciadas en los ensamblajes de especies bacterianas y repertorios funcionales de genes entre individuos que residen en los EE.UU en comparación con las áreas rurales de los otros dos países, tanto en la primera infancia como en la edad adulta. También se documentó que la similitud de los microbiomas fecales es transmitida por influencia cultural entre los miembros de la familia. Estos hallazgos subrayan la necesidad de considerar al microbioma cuando se evalúa el desarrollo humano, las necesidades nutricionales, variaciones fisiológicas y el impacto de la occidentalización (47). En las regiones urbanas de diferentes zonas geográficas los habitantes tienden a tener una MI similar, por el alto consumo de azúcares y grasa, con menor ingesta de fibra comparada con las zonas rurales (48); con un aumento de la proporción entre *Firmicutes/Bacteroidetes* están relacionadas con obesidad, pero la evidencia no es concluyente en humanos (47,49). Por otro lado, se ha documentado alta proporción de *Bacteroidetes* en niños africanos y de centroamérica, con mayor proporción del género *Prevotella* capaces de fermentar la fibra para producir AGCC, lo cual demuestra la importancia de la geografía y en especial el papel de la dieta en estas comunidades (50).

Alimentación: la actividad alimentaria en el tracto gastrointestinal fetal comienza con la deglución del líquido amniótico a partir de las 12 semanas con el desarrollo del sistema nervioso central (SNC), en relación con el eje intestino-cerebro a través de las células enterocromafinas. Posteriormente al nacer, el primer alimento es la leche, la cual influye en forma directa sobre la MI, por el contenido de nutrientes esenciales para la proliferación bacteriana y moléculas inmunomoduladoras (51-53).

Desarrollo de la microbiota intestinal según el tipo de alimento:

Lactancia materna y fórmula láctea: el tipo de alimentación contribuye al desarrollo de la microbiota postnatal, demostrado por la similitud de la composición microbiana del calostro con el meconio durante las primeras horas de vida en el niño alimentado a pecho (54), también se encontró que las heces de estos niños y la leche materna comparten ADN bacteriano homólogos como el *Streptococcus thermophilus*, *Staphylococcus epidermidis*, y *Bifidobacterium longum*. Asimismo, el ADN del *Bifidobacterium longum* se puede detectar en heces del neonato y en la leche de su madre entre la

primera y cuarta semana postparto (55). Estos resultados son consistentes con la transmisión vertical de la microbiota desde la leche materna al intestino del lactante (35).

Los primeros colonizadores son bacterias aeróbicas y anaerobios facultativos, que crean un nuevo entorno que promueve la colonización posterior de anaerobios estrictos como *Bacteroides*, *Clostridium* y *Bifidobacterium spp*, con baja diversidad y dominio relativo de las *Proteobacterias* y *Actinobacterias* filatélicas, luego la microbiota se vuelve más diversa con la aparición y el dominio de *Firmicutes* y *Bacteroidetes* a medida que transcurre el tiempo después del nacimiento y en relación estrecha con la alimentación (56). La leche materna no es estéril, posee más de 700 especies bacterianas, que incluyen principalmente *Streptococos* y *Estafilococos*, lo que constituye una fuente importante para la colonización bacteriana del intestino (56).

Otra ventaja de la leche humana es la gran cantidad de oligosacáridos complejos con actividad prebiótica, que comprenden más de 2000 estructuras distintas, siendo los principales los galactooligosacáridos (GOS) y fructooligosacáridos (FOS) con una relación 9:1. Estos ejercen función prebiótica modulando la MI, al estimular el crecimiento de grupos bacterianos específicos como los estafilococos y las bifidobacterias (56-58). De allí que, como el prebiótico es definido como un sustrato que al ser utilizado selectivamente por microorganismos del huésped le confiere beneficios en la salud (59), por tal motivo se puede decir que, los oligosacáridos de la leche humana son importantes prebióticos, por ser fuente de nutriente para la microbiota entérica, contribuyen con el mantenimiento de una microbiota más saludable.

Existen fórmulas con agregados de FOS y GOS sintéticos, simulando la composición de la leche humana, que contribuyen como prebióticos con el mantenimiento de una MI más saludable, combinados o no con derivados de plantas (inulina, pectina y β -glucanos), esto ha mostrado cambios en la MI con abundancia y composición de *Bifidobacterias* fecales del 48% al 60% y reducción en el porcentaje de *Clostridium* del 2,6% a 2%, similar a lo reportado en lactantes amamantados (60,61). Los lactantes alimentados con fórmula tienen una microbiota relativamente estable y diversa, con mayor nivel de anaerobios facultativos y estrictos comparados con los niños a pecho, quienes tienen una microbiota menos compleja, con mayor número de organismos aeróbicos y muestran cambios más dramáticos en el primer año de vida (56,59). Después del destete, con la introducción de sólidos.

Los factores antiinfecciosos en la leche humana que incluyen inmunoglobulinas, proteínas antibacterianas y antivirales, leucocitos y oligosacáridos, junto con la colonización por bacterias benéficas reducen el riesgo de infecciones gastrointestinales y de otro tipo en los lactantes (62). Se ha mencionado el papel importante de estas bacterias que aporta el calostro y la leche madura, que son aproximadamente más de 700 bacterias, en la modulación de la microbiota por ser considerados como probióticos. Los probióticos son de-

finidos por la Sociedad Científica Internacional para Probióticos y Prebióticos como “microorganismos vivos, que cuando se administran en cantidad adecuada confieren beneficios de salud al huésped” (59). Por ello, han sido agregadas a algunas fórmulas infantiles bacterias probióticas. El mayor beneficio de probióticos en humanos se ha descrito en la prevención de la diarrea infantil, la diarrea asociada a antibióticos y enterocolitis necrotizante en el período crítico de los 1000 días (63-65).

Alimentación complementaria: el período del destete comienza con la introducción de alimentos sólidos, y la exposición a diferentes carbohidratos no digeribles, proteínas de origen animal, fibra y grasas, que producen los mayores cambios en la MI del lactante entre 4-6 meses (65), con aumento en la diversidad y mayor colonización de *Bacteroides* y ciertas especies de *Clostridium* productores de butirato como principal AGCC (56). En esta etapa, por inmadurez en la función exocrina pancreática del lactante, el almidón no digerido de la dieta, llega al colon, y proporciona nuevos sustratos a la MI, no suministrados previamente por la leche humana o la fórmula infantil, de esta forma reduce o promueve la supervivencia y el dominio de especies bacterianas. Posteriormente, un conjunto de factores como el aporte de alimentos más variados incluyendo fibra, junto a mayor madurez pancreática, absorción intestinal y capacidad de fermentación colónica van a determinar el establecimiento de bacterias comensales y la producción de metabolitos como AGCC beneficiosos para la salud (59, 65-67).

Otro aspecto fundamental de la alimentación en el destete con la fibra y carbohidratos resistente a la digestión es su función prebiótica. Estudios recientes han documentado el papel de los prebióticos en la regulación de la glicemia, homeostasis del calcio, pérdida de peso, respuesta inmunológica, anticuerpo a vacunas, estimulación de respuesta de citoquinas anti-inflamatorias e hipolipemiante con efecto cardiovascular (60).

MICROBIOTA INTESTINAL Y MEDICAMENTOS

Antibióticos: pueden causar daño al ecosistema microbiota-huésped, en el período de los primeros 1000 días (68), han sido relacionadas con afecciones metabólicas crónicas y desórdenes inmunes más tarde en la vida, incluyendo alergias (68), psoriasis (69), diabetes (70), alteraciones permanentes del sistema inmune y Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII) en la infancia, aunque la causalidad entre la alteración de la MI y la afección patológica no está totalmente establecida (71). Es interesante mencionar el efecto de resistencia bacteriana inducida por los antibióticos, reportado por un estudio comparativo entre recién nacidos sanos y prematuros expuestos a múltiples antibióticos, se demostró que estos prematuros se convierten en portadores prolongados de resistencia a multidrogas, debido a un con-

junto de genes que contribuyen a la resistencia bacteriana, denominado resistoma, pudiendo ocasionar daño duradero a la microbiota intestinal (72).

En forma similar, un estudio longitudinal de 39 niños, basado en la determinación mensual de secuencia de ADN en muestras de heces, de los cuales un 50% recibieron múltiples cursos de antibióticos los primeros 3 años de la vida. Fueron detectados cambios en las cepas de la MI, caracterizadas por reducción de la diversidad, estabilidad e incremento transitorio de los genes de resistencia por el uso repetido de antibióticos (73). El riesgo de obesidad en los hijos de madres que recibieron antibióticos en el período prenatal, periparto y postnatal ha sido estudiado y se piensa que está relacionado con mecanismos dependientes de la MI, dado por la diferencia en la abundancia de varias taxas en el microbiota meconial, relacionado con el exceso de peso del niño a los 12 meses de edad. Aunque la muestra evaluada fue pequeña, recomiendan más investigación para documentar el riesgo para la salud a largo plazo (74-76). La asociación de riesgo de diabetes mellitus tipo 1 (DT1) y la administración de antibióticos, ha sido reportado en un estudio de seguimiento en Suecia de 797.318 niños, durante un promedio de 4 años (rango: 1-8). Este grupo analizó la administración de antibióticos a la madre en el período prenatal y en el niño durante el primer año de vida por otitis e infecciones respiratorias, y determinaron un riesgo de DT1 en 1,19 (95% CI 1,05-1,36), siendo más prominente en los niños nacidos por cesárea (77).

Inhibidores de la bomba de protones (IBP): el amplio uso de IBP, por su efecto antisecretor de ácido, es capaz de modificar la microbiota del huésped a lo largo del tracto gastrointestinal (TGI), lo cual contribuye al desarrollo de disbiosis. Más aún, la hipocloridria gástrica favorece la migración de la microbiota oral y gérmenes ingeridos a los segmentos inferiores del TGI, con posible establecimiento de microambiente inflamatorio. Sin embargo, son necesarios más estudios prospectivos para evaluar el impacto de los IBP en la salud. Al mismo tiempo, se deben establecer la validez de estrategias terapéuticas como uso de probióticos durante el tratamiento de IBP para prevenir la disbiosis. La indicación de IBP debe ser limitada y durante el menor tiempo necesario para prevenir la disbiosis (78).

En una revisión retrospectiva de 792.130 niños para evaluar el uso de antibióticos e IBP en los primeros 6 meses de vida y las alteraciones en la microbiota, así como su efecto en el riesgo de desarrollar alergias encontraron aumento significativo de enfermedades alérgicas, por lo tanto, su uso debe ser restringido a situaciones de beneficio claro por poco tiempo (79).

En conclusión, el desarrollo, la composición y variación interindividual de la MI, está influenciada principalmente durante el período de los primeros 1000 días, por la edad gestacional, ubicación geográfica, forma de nacer, dieta y medicamentos, especialmente antibióticos e IBP, los cuales determinan el riesgo de disbiosis por alteraciones en la abun-

dancia, diversidad y afecciones atópicas, obesidad, enfermedades autoinmunes y afectación del sistema nervioso central. Esta etapa representa una oportunidad para el establecimiento de una microbiota saludable. Sin embargo, queda mucho por aprender en el dinámico y complejo mundo del microbioma humano.

REFERENCIAS

1. Domínguez-Bello M, Godoy-Vitorino, Knight R, Blaser M. Role of the Microbiome in Human Development. *Gut* [Internet]. 2019 [citado febrero 2020];68(6):1108-1114. doi: 10.1136/gutjnl-2018-317503
2. Sender R, Fuchs S, Milo R. Revised Estimates for the Number of Human and Bacteria Cells in the Body. *PLoS Biol* [Internet]. 2016 [citado febrero 2020]; 14: e1002533.
3. Barker DJ, Osmond C. Infant mortality, childhood nutrition, and ischaemic heart disease in England and Wales. *Lancet* [Internet]. 1986 [citado febrero 2020];1(8489):1077-1081.
4. Stiemsma L, Michels K. The Role of the Microbiome in the Developmental Origins of Health and Disease *Pediatrics* [Internet]. 2018 [citado febrero 2020];141(4): e20172437.
5. Harsch IA, Konturek PC. The Role of Gut Microbiota in Obesity and Type 2 and Type 1 Diabetes Mellitus: New Insights into “Old” Diseases. *Med Sci* [Internet]. 2018 [citado marzo 2020]; 6: 32; doi:10.3390/medsci6020032.
6. Dong T, Gupta A. Influence of Early Life, Diet, and the Environment on the Microbiome. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2019 [citado marzo 2020]; 17 (2): 231-242. doi:10.1016/j.cgh.2018.08.067
7. Hjalgrim LL, Westergaard T, Rostgaard K, et al. Birth weight as a risk factor for childhood leukemia: a meta-analysis of 18 epidemiologic studies. *Am J Epidemiol* [Internet]. 2003 [citado marzo 2020]; 158(8):724-735.
8. Waterland RA, Michels KB. Epigenetic epidemiology of the developmental origins hypothesis. *Ann Rev Nutr* [Internet]. 2007 [citado marzo 2020]; 27: 363-388. Doi: 10.1146 / annurev.nutr.27.061406.093705.
9. Shreiner A, Huffnagle GB, Noverr MC. The “Microflora Hypothesis” of allergic disease. *Adv Exp Med Biol*. [Internet] 2008 [citado abril 2020]; 635:113-134. Doi: 10.1007/978-0-387-09550-9_10
10. Tamburini S, Shen N, Wu HC, Clemente JC. The microbiome in early life: implications for health outcomes. *Nat Med* [Internet]. 2016 [citado marzo 2020]; 22(7):713-722.
11. Torow N, Hornef MW. The neonatal window of opportunity: setting the stage for life-long host-microbial interaction and immune homeostasis. *J Immunol* [Internet]. 2017 [citado febrero 2020]; 198:557-563.
12. Stiemsma LT, Turvey SE. Asthma and the microbiome: defining the critical window in early life. *Allergy Asthma Clin Immunol*. [Internet] 2017 [citado abril 2020];13:313. 3. doi: 10.1186 / s13223-016-0173-6e.
13. Mesa MD, Loureiro B, Iglesia I, Fernández S, Liurba E, García O, et al. The Evolving Microbiome from Pregnancy to Early Infancy: Comprehensive Review. *Nutrients* [Internet]. 2020 [citado abril 2020]; 12,133; doi:10.399/nu12010133.
14. Benson AK, Kelly SA, Legge R, Ma F, Low SJ, Kim J, et al. Individuality in gut microbiota composition is a complex polygenic trait shaped by multiple environmental and host genetic factors. *Proc Natl Acad Sci USA*. [Internet]. 2010 [citado abril 2020];107(44):18933-18938. Disponible en: <https://doi.org>

- /10.1073/pnas.1007028107.
15. Goodrich JK, Davenport ER, Beaumont M, Jackson MA, Knight R, Ober C, et al. Genetic determinants of the gut microbiome in UK Twins. *Cell Host Microbe* [Internet]. 2016 [citado abril 2020];19: 731-743.
 16. Palmer C, Bik EM, DiGiulio DB, Relman DA, Brown PO. Development of the human infant intestinal microbiota. *PLoS Biol* [Internet]. 2007 [citado abril 2020];5 (7): e177. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.0050177>
 17. Fernandez-Twinn D, Hjort L, Novakovic , Ozanne S, Saffery R. Intrauterine programming of obesity and type 2 diabetes. *Diabetología* [Internet]. 2019 [citado marzo 2020]; 62:1789–1801 Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00125-019-4951-9>.
 18. Collado MC, Rautava S, Aakko J, Isolauri E, Salminen S. Human gut colonization may be initiated in utero by distinct microbial communities in the placenta and amniotic fluid. *Sci Rep* [Internet]. 2016 [citado febrero 2020]; 6:23129. doi: 10.1038 / srep23129
 19. Cao-Lei L, Dancause KN, Elgebeili G, Laplante DP, Szyf M, King S. DNA methylation mediates the effect of maternal cognitive appraisal of a disaster in pregnancy on the child's C-peptide secretion in adolescence: Project Ice Storm. *PLoS One* [Internet]. 2018 [citado febrero 2020]; 13(2): e0192199. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0192199>
 20. Arrieta MC, Stiemsma LT, Amenogbe N, Brown EM, Finlay B. The intestinal microbiome in early life: health and disease. *Front Immunol* [Internet]. 2014 [citado marzo 2020];5: 427
 21. Pleasants, J.R. Rearing germfree cesarean-born rats, mice, and rabbits through weaning. *Ann. N Y Acad. Sci* [Internet]. 1959 [citado marzo 2020];78: 116–126.
 22. Aagaard K, Ma J, Antony KM, Ganu R, Petrosino J, Versalovic J. The placenta harbors a unique microbiome. *Sci Transl Med* [Internet]. 2014 [citado abril 2020]; 6(237):237ra65. Doi: 10.1126/scitranslmed.3008599.
 23. León L, Doyle R, Diez-Benavente E, Clark T, Klein N, Stanier P and Moore G. Enrichment of clinically relevant organisms in spontaneous preterm delivered placenta and reagent contamination across all clinical groups in a large UK pregnancy cohort. *Appl Environ Microbiol* [Internet]. 2018 [citado abril 2020];84: e00483-18. Disponible en: <https://doi.org/10.1128/AEM.00483-18>.
 24. Theis K, Romero R, Winters A, Greenberg J, Gómez-López N, Alhousseini A, et al. Does the human placenta delivered at term have a microbiota? Results of cultivation, quantitative real-time PCR, 16S rRNA gene sequencing, and metagenomics. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2019 [citado marzo 2020]; 220 (3): 267.e1-267.e39. Doi: 10.1016 / j.ajog.2018.10.018.
 25. Goffau M, Lager S, Sovio U, Gaccioli F, Cook E, Peacock S, et al. Human placenta has no microbiome but can harbour potential pathogens *Nature* [Internet]. 2019 [citado marzo 2020]; 572(7769): 329–334. Doi:10.1038/s41586-019-1451-5.
 26. Rowlands S, Danielewski J, Tabrizi S, Walker S, Garland S. Microbial Invasion of the Amniotic Cavity in Midtrimester Pregnancies Using Molecular Microbiology. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2017 [citado marzo 2020];(1):71.e1-71.e5. Doi: 10.1016/j.ajog.2017.02.051.
 27. Lim S, Rodriguez C, Holtz L. Amniotic fluid from healthy term pregnancies does not harbor a detectable microbial community. *Microbiome* [Internet]. 2018 [citado marzo 2020]; 6: 87. Doi: 10.1186/s40168-018-0475-7
 28. Di Giulio DB, Romero R, Amogan HP, Kusanovic JP, Bik EM, Gotsch F, et al. Microbial prevalence, diversity and abundance in amniotic fluid during preterm labor: a molecular and culture-based investigation. *PLoS One* [Internet]. 2008 [citado febrero 2020];3:e3056.
 29. Di Giulio DB, Gervasi M, Romero R, Mazaki-Tovi S, Vaisbuch E, Kusanovic JP, et al. Microbial invasion of the amniotic cavity in preeclampsia as assessed by cultivation and sequence-based methods. *J Perinat Med* [Internet]. 2010 [citado abril 2020]; 38:503–513
 30. Di Giulio DB, Gervasi MT, Romero R, Vaisbuch E, Mazaki-Tovi S, Kusanovic JP et al. Microbial invasion of the amniotic cavity in pregnancies with small-for-gestational-age fetuses. *J Perinat Med* [Internet]. 2010 [citado abril 2020]; 38:495–502.
 31. Di Giulio DB, Romero R, Kusanovic JP, Gomez R, Kim CJ, Seok KS, et al. Prevalence and diversity of microbes in the amniotic fluid, the fetal inflammatory response, and pregnancy outcome in women with preterm pre-labor rupture of membranes. *Am J Reprod Immunol* [Internet]. 2010 [citado marzo 2020]; 64:38–57.
 32. Gervasi MT, Romero R, Bracalente G, Chaiworapongsa T, Erez O, Dong Z, et al. Viral invasion of the amniotic cavity (VIAC) in the midtrimester of pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med.* [Internet]. 2012 [citado marzo 2020]; 25:2002–2013. doi: 10.3109/14767058.2012.683899
 33. Jiménez E, Fernández L, Marin ML, Martin R, Odriozola JM, Nuño-Palop C, Narbad A, Olivares M, Xaus J, Rodríguez JM. Isolation of commensal bacteria from umbilical cord blood of healthy neonates born by cesarean section. *Curr Microbiol* [Internet]. 2005 [citado abril 2020]; 51:270–274.
 34. Koleva PT, Kim JS, Scott JA, Kozyrskyj AL. Microbial programming of health and disease starts during fetal life. *Birth Defects Res C Embryo Today* [Internet]. 2015 [citado marzo 2020]; 105:265–277.
 35. Hansen R, Scott KP, Khan S, Martin JC, Berry SH, Stevenson M, et al. First-pass meconium samples from healthy term vaginally-delivered neonates: an analysis of the microbiota. *PLoS One* [Internet]. 2015 [citado abril 2020];10:e0133320. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0133320>.
 36. Dong XD, Li XR, Luan JJ, Liu XF, Peng J, Luo YY, et al. Bacterial communities in neonatal feces are similar to mothers' placentae. *Can J Infect Dis Med Microbiol* [Internet]. 2015 [citado marzo 2020];26: 90-94.
 37. Terhi T, Niko P, Mysore T, Pirjo K, Katja Ko, Tytti P, et al. Maternal Influence on the Fetal Microbiome in a Population-Based Study of the First-Pass Meconium. *Pediatr Res* [Internet]. 2018 [citado abril 2020];84(3):371-379. doi: 10.1038/pr.2018.29.
 38. Lauder AP, Roche AM, Sherrill-Mix S, Bailey A, Laughlin AL, Bittinger K, et al. Comparison of placenta samples with contamination controls does not provide evidence for a distinct placenta microbiota. *Microbiome* [Internet]. 2016 [citado febrero 2020]; 4:29. DOI 10.1186/s40168-016-0172-3.
 39. Pérez-Muñoz ME, Arrieta MC, Ramer-Tait AE, Walter J. A critical assessment of the “sterile womb” and “in utero colonization” hypotheses: implications for research on the pioneer infant microbiome. *Microbiome* [Internet]. 2017 [citado mayo 2020]; 5:48. DOI 10.1186/s40168-017-0268-4
 40. Northstone K, Golding J, Davey-Smith G, Miller LL, Pembrey M. Prepubertal start of father's smoking and increased body fat in his sons: further characterisation of paternal transgenerational responses. *Eur J Hum Genet* [Internet]. 2014 [citado abril 2020]; 22(12):1382–1386. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/ejhg.2014.31>
 41. Noor N, Cardenas A, Rifas-Shiman S, Pan H, Dreyfuss J, Oken E, et al. Association of Periconception Paternal Body Mass Index With Persistent Changes in DNA Methylation of Offspring in Childhood. *JAMA Network Open* [Internet]. 2019 [citado marzo 2020]; 2(12):e1916777. doi:10.1001/jamanetworkopen.2019.16777.

42. Hornef M, Torow N. Layered immunity and the neonatal window of opportunity- timed succession of non redundant phases to establish mucosal host-microbial homeostasis after birth. *Immunology* [Internet]. 2020 [citado mayo 2020]; 159 (1):15-25 doi:10.1111/imm.13149
43. Chu D, Ma J, Prince A, Antony K, Seferovic M, Aagaard K. Maturation of the infant microbiome community structure and function across multiple body sites and in relation to mode of delivery. *Nat Med* [Internet]. 2017 [citado marzo 2020]; 23:314–326.
44. Dominguez-Bello MG, De Jesus-Laboy KM, Shen N, Cox LM, Amir A, Gonzalez A, et al. Partial restoration of the microbiota of cesarean-born infants via vaginal microbial transfer. *Nat Med* [Internet]. 2016 [citado mayo 2020]; 22:250-253.
45. Biasucci G, Benenati B, Morelli L, Bessi E, Boehm G. Cesarean Delivery May Affect the Early Biodiversity of Intestinal Bacteria. *J Nutr* [Internet]. 2008 [citado abril 2020]; 138:1796S–1800S.
46. Liu Y, Qin S, Song Y, Feng Y, Lv N, Xue J, et al. The Perturbation of Infant Gut Microbiota by Cesarean Delivery Is Partially Restores by Exclusive Breastfeeding. *Frontiers in Microbiology* [Internet]. 2019 [citado abril 2020]; 10: 598. doi: 10.3389 / fmicb.2019.00598.
47. Yatsunenkov T, Rey FE, Manary MJ, Trehan I, Dominguez-Bello MG, Contreras Met al. Human gut microbiome viewed across age and geography. *Nature* [Internet]. 2012 [citado mayo 2020]; 486: 222–7. DOI: 10.1038 / nature11053
48. Kisuse J, La-Ongkham O, Nakphaichit M, Therdtatha P, Momoda, R, Tanaka, M, et al. Urban diets linked to gut microbiome and metabolome alterations in children: A comparative cross-sectional study in Thailand. *Front Microbiol* [Internet]. 2018 [citado febrero 2020]; 9:1345. doi: 10.3389/fmicb.2018.01345.
49. Indiani C, Rizzardi KF, Castelo PM, Ferraz LFC, Darrioux M, Parisotto TM. Childhood Obesity and Firmicutes/Bacteroidetes Ratio in the Gut Microbiota: A Systematic Review. *Child Obes* [Internet]. 2018 [citado mayo 2020]; 14 (8): 501-509. doi: 10.1089 / chi.2018.0040.
50. Sheflin A, Melby C, Carbonero F, Weirb T. Linking dietary patterns with gut microbial composition and function. *Gut Microbes*. [Internet]. 2017 [citado mayo 2020]; 8(2): 113–129. doi: 10.1080/19490976.2016.1270809
51. Robertson RC, Manges AR, Finlay BB, Prendergast AJ. The Human microbiome and child growth first 1000 days and beyond. *Trends Microbiol* [Internet]. 2019 [citado junio 2020]; 27:131–147.
52. Wampach L, Heintz-Buschart A, Fritz JV, Ramiro-García J, Habier J, Herold M, et al. Birth mode is associated with earliest strain-conferred gut microbiome functions and immunostimulatory potential. *Nat Commun* [Internet]. 2018 [citado junio 2020]; 9:5091.
53. Johnson CC, Ownby DR, Alford SH, Havstad SL, Williams LK, Zoratti EM, et al. Antibiotic exposure in early infancy and risk for childhood atopy. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2005 [citado junio 2020]; 115:1218–1224
54. Fouhy F, Ross RP, Fitzgerald GF, Stanton C, Cotter PD. Composition of the early intestinal microbiota: knowledge, knowledge gaps and the use of high-throughput sequencing to address these gaps. *Gut Microbes* [Internet]. 2012 [citado junio 2020]; 3:203–220.
55. Friedman NJ, Zeiger RS. The role of breast-feeding in the development of allergies and asthma. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2005 [citado junio 2020]; 115:1238–1248.
56. Rodriguez JM, Murphy K, Stanton C, Ross RP, Kober OI, Juge N, et al. The composition of the gut microbiota throughout life, with an emphasis on early life. *Microb Ecol Health Dis* [Internet]. 2015 [citado junio 2020]; 26: 26050.
57. Kundu P, Blacher E, Elinav E, Pettersson S. Our gut microbiome: the evolving inner self. *Cell* [Internet]. 2017 [citado julio 2020]; 171:1481–93.
58. McKeen S, Young W, Mullaney J, Fraser K, McNabb W, Roy N. Infant Complementary Feeding of Prebiotics for the Microbiome and Immunity. *Nutrient* [Internet]. 2019 [citado febrero 2020]; 11 (2): 364. Doi: 10.3390 / nu11020364
59. Gibson GR, Hutkins R, Sanders ME, Prescott S, Reimer R, Salminen S, et al. Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. [Internet] 2017 [citado julio 2020]; 14(8): 491–502.
60. Davani-Davari D, Negahdaripour M, Karimzadeh I, Seifan M, Mohkam M, Masoumi S, et al. Prebiotics: Definition, Types, Sources, Mechanisms, and Clinical Applications [Internet]. 2019 [citado julio 2020]; 8 (3): 92. doi: 10.3390 / foods8030092
61. Lozzo P, Sanguinetti E. Early Dietary Patterns and Microbiota Development: Still a Way to Go from Descriptive Interactions to Health-Relevant Solutions. *Front Nutr* [Internet]. 2018 [citado julio 2020]; 5: 5. doi: 10.3389/fnut.2018.00005
62. Li X, Peng Y, Li Z, Christensen B, Heckmann A, Stenlund H, et al. Feeding Infants Formula with Probiotics or Milk Fat Globule Membrane: A Double-Blind, Randomized Controlled Trial. *Front Pediatr* [Internet]. 2019 [citado julio 2020]; 7: 347. doi: 10.3389/fped.2019.00347
63. Florez ID, Veroniki AA, Al Khalifah R, Yepes-Nuñez J, Sierra J, Vernooij R, et al. Comparative effectiveness and safety of interventions for acute diarrhea and gastroenteritis in children: A systematic review and network meta-analysis. *PLoS One* [Internet]. 2018 [citado julio 2020]; 13(12): e0207701.
64. Guo Q, Goldenberg JZ, Humphrey C. Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2019 [citado julio 2020]; 4: CD004827.
65. Sun J, Marwah G, Westgarth M, Nicholas B, Ellwood D, Gray P, et al. Effects of Probiotics on Necrotizing Enterocolitis, Sepsis, Intraventricular Hemorrhage, Mortality, Length of Hospital Stay, and Weight Gain in Very Preterm Infants: A Meta-Analysis. *Adv Nutr* [Internet]. 2017 [citado abril 2020]; 8(5): 749–763.
66. Laursen MF, Andersen L, Michaelsen K, Mølgaard C, Trolle E, Bahl M, Rask T. Infant Gut Microbiota Development Is Driven by Transition to Family Foods Independent of Maternal Obesity. *mSphere* [Internet]. 2016 [citado julio 2020]; 1(1): e00069-15. doi: 10.1128/mSphere.00069-15
67. Cox LM, Yamanishi S, Sohn J, Alekseyenko A, Leung J, Cho I, et al. Altering the Intestinal Microbiota during a Critical Developmental Window Has Lasting Metabolic Consequences. *Cell* [Internet]. 2014 [citado julio 2020]; 158: 705-721.
68. Russell SL, Gold M, Hartmann M, Dispuesto B, Thorson L, Wlodarska M, et al. Early life antibiotic-driven changes in microbiota enhance susceptibility to allergic asthma. *EMBO Rep*. [Internet] 2012 [citado julio 2020]; 13: 440-447.
69. Zanvit P, Konkel J, Jiao X, Kasagi S, Zhang D, Wu R, et al. Antibiotics in neonatal life increase murine susceptibility to experimental psoriasis. *Nat Commun* [Internet]. 2015 [citado julio 2020]; 6: 8424. doi: 10.1038/ncomms9424.
70. Boursi B, Mamtani R, Haynes K & Yang Y-X The effect of past antibiotic exposure on diabetes risk. *Eur J Endocrinol* [Internet]. 2015 [citado julio 2020]; 172: 639-648.
71. Hviid A, Svansson H & Frisch M Antibiotic use and inflammatory bowel diseases in childhood. *Gut* [Internet]. 2011 [cita-

- do julio 2020]; 60:49-54.
72. Gasparri A, Wang B, Sun X, Kennedy E, Hernandez-Leyva A, et al. Metagenomic signatures of early life hospitalization and antibiotic treatment in the infant gut microbiota and resistome persist long after discharge. *Nat Microbiol* [Internet]. 2019 [citado julio 2020]; 4(12): 2285–2297. doi:10.1038/s41564-019-0550-2.
 73. Yassour M, Vatanen T, Siljander H, Hämäläinen AM, Härkönen T, Ryhänen S, et al. Natural history of the infant gut microbiome and impact of antibiotic treatment on bacterial strain diversity and stability. *Science Translational Medicine* [Internet]. 2016 [citado julio 2020]; 8:343ra81–343ra81.
 74. Wong W, Sabu P, Deopujari V, Levy S, Shah A, Clemency N, et al. Prenatal and Peripartum Exposure to Antibiotics and Cesarean Section Delivery Are Associated with Differences in Diversity and Composition of the Infant Meconium Microbiome Microorganisms [Internet]. 2020 [citado abril 2020]; 8: 179; doi:10.3390/microorganisms8020179
 75. Shao X, Ding X, Wang B, Li L, An X, Yao Q. Antibiotic Exposure in Early Life Increases Risk of Childhood Obesity: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Endocrinol* [Internet]. 2017 [citado abril 2020]; 8:170. doi: 10.3389 / fendo.2017.00170
 76. Rasmussen SH, Shrestha S, Bjerregaard L, Ängquist LH, Baker JL, Jess T, Allin KH. Antibiotic exposure in early life and childhood overweight and obesity: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* [Internet]. 2018 [citado abril 2020]; 20:1508–1514.
 77. Wernroth M, Fall K, Svennblad B, Ludvigsson J, Sjölander A, Almqvist C, Fall T. Early Childhood Antibiotic Treatment for Otitis Media and Other Respiratory Tract Infections Is Associated with Risk of Type 1 Diabetes: A Nationwide Register-Based Study with Sibling Analysis *Diabetes Care* [Internet]. 2020 [citado julio 2020]; 43:991–999. Disponible en: <https://doi.org/10.2337/dc19-1162>
 78. Bruno G, Zaccari P, Rocco G, Scalese G, Panetta C, Porowska B, et al. Proton pump inhibitors and dysbiosis: Current knowledge and aspects to be clarified *World J Gastroenterol* [Internet]. 2019 [citado julio 2020]; 25(22): 2706–2719. doi: 10.3748/wjg.v25.i22.2706
 79. Mitre E, Susi A, Kropp L, Schwartz D, Gorman G, Nylund C. Association between use of acid-suppressive medications and antibiotics during infancy and allergic diseases in early childhood *JAMA Pediatr* [Internet]. 2018 [citado julio 2020]; 172(6):e180315. doi: 10.1001/jamapediatrics.2018.0315.