



Artículo de revisión

Microbiota intestinal en pediatría

Intestinal microbiota in pediatrics

Jhon Camacho-Cruz MD^a
Liliana Rusinky Pinilla^b
David Salazar Peña^b
Santiago Sanabria Dueñas^b
David Rojas Carvajal^b
Niko Burbano Castillo^b
Rubén Ruiz Peña^b
Isabella Palacino Sanz^b
Stefanny Martínez Quesada^b
Alejandro García Salazar^b
Nisrin Abdala Galvis^b

^a Servicio de Pediatría, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Hospital de San José, Bogotá DC, Colombia.

^b Facultad de Medicina. Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud. Bogotá DC, Colombia.

RESUMEN

La microbiota intestinal es el conjunto de millones de microorganismos vivos ubicados en el tracto gastrointestinal. Es indispensable en múltiples funciones del organismo, regulación de la inmunidad, en aspectos nutricionales y procesos de inflamación sistémica entre otros. La disbiosis es la alteración del equilibrio de la microbiota normal, debido a cambios en la composición, funcionamiento, orden o su distribución; esto puede predisponer al individuo a la adquisición de enfermedades gastrointestinales, alérgicas y metabólicas, entre otras. El objetivo del presente artículo es realizar una revisión narrativa de la literatura sobre los conceptos claves de la microbiota intestinal, sus asociaciones fisiopatológicas con desórdenes gastrointestinales, alérgicos y metabólicos en pediatría.

Palabras clave: microbiota, disbiosis, tracto gastrointestinal, alergia e inmunología, microbioma gastrointestinal.

© 2021 Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud - FUCS.

Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

ABSTRACT

Intestinal microbiota are the millions of living microbial communities that inhabit the gastrointestinal tract. It is essential for multiple functions of the human organism, such as, immune-regulation, in nutritional aspects, and systemic inflammatory processes, among others. Dysbiosis refers to the alteration of the equilibrium of normal microbiota due to shifts in its

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:
Fecha recibido: marzo 11 de 2020
Fecha aceptado: julio 16 de 2020

Autor para correspondencia:
Dr. Jhon Camacho
jhcamacho@fucsalud.edu.co

DOI
10.31260/RepertMedCir.01217372.1100

composition, functioning, order or distribution; this can predispose the individual to develop gastrointestinal, allergic and metabolic diseases among others. The aim of this article was to conduct a narrative review of the literature on the key concepts of intestinal microbiota, and its pathophysiological associations with gastrointestinal, allergic and metabolic disorders in pediatrics.

Key words: microbiota, dysbiosis, gastrointestinal tract, allergies and immunology, gastrointestinal microbiome.

© 2021 Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud - FUCS.

This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

INTRODUCCIÓN

La microbiota intestinal contiene millones de microorganismos, sus genes y sus metabolitos que se encuentran a lo largo del tubo digestivo.¹ En la microbiota se encuentran muchas especies nativas que colonizan el tracto gastrointestinal. En el intestino grueso de los mamíferos hay alrededor de 10^{12} - 10^{14} microorganismos, una cantidad muy superior al número de células presentes en el cuerpo humano.¹ A las alteraciones de la microbiota intestinal y la respuesta adversa que puede causar en el hospedero, se le conoce como disbiosis, con el tiempo se han asociado a afecciones a nivel del sistema respiratorio, gastrointestinal y cutáneo entre otros.²

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó la búsqueda de la literatura incluyendo estudios publicados en revistas indexadas, sin límite de tiempo, limitado por edad a menores de 18 años. Los resultados se presentan de manera narrativa. Para hallar la información se usó la base de datos MEDLINE - PUBMED y el banco de artículos Science Direct, siendo la fase inicial con los términos "Intestinal microbiota", "pediatrics", "asthma" "dermatitis" "Pediatric Crohn's disease" "microbiome" en inglés y español, obteniendo 1.258 resultados. Se revisaron y seleccionaron los artículos según el abstract de acuerdo a su relevancia.

ALERGIA Y MICROBIOTA

Durante las últimas décadas, se presentó un aumento dramático de las alergias y el asma a nivel mundial. Las enfermedades alérgicas comunes incluyen dermatitis atópica (eczema), rinitis alérgica, alergias alimentarias y asma alérgica.³ A menudo, la primera manifestación de la enfermedad alérgica es el eczema, seguida por asma y rinitis alérgica en frecuencia, hasta dos tercios de los pacientes con eczema desarrollan rinitis alérgica.⁴ La marcha alérgica también conocida como marcha atópica es la tendencia que siguen estos pacientes a desarrollar enfermedades alérgicas progresivamente a lo largo de su vida.⁴ Los científicos

han llegado a una serie de hipótesis por el aumento de estas enfermedades que involucran factores dietéticos, genéticos, epigenéticos, ambientales, condicionados desde el ambiente intrauterino y durante la infancia, que pueden ser responsables de este aumento. Aunque las enfermedades alérgicas tienen un componente genético y son más prevalentes en individuos con antecedentes familiares de enfermedad atópica, los rápidos aumentos observados en las enfermedades alérgicas no pueden explicarse sólo por los cambios en los genes.^{3,4} Se cree que factores ambientales y los cambios en la dieta en las últimas décadas han modificado los tipos de gérmenes en el intestino, haciendo al huésped más susceptible a las alergias. Entre otras teorías que intentan explicar el aumento de la enfermedad atópica es la "hipótesis de la higiene"⁴; sugiere que, como hemos adoptado estilos de vida modernos que limitan nuestra exposición a sustancias naturales y nuestra limpieza excesiva, impiden que el cuerpo se adapte al medio ambiente, alterando el sistema inmune, aún cuando estamos en el útero o en la infancia.^{4,5} Se cree que la exposición frecuente al aire libre, el contacto regular con animales y con mascotas como era habitual en las generaciones anteriores, es un factor protector de la alergia y el asma; al aumentar nuestra exposición a diferentes gérmenes y sustancias en el medio ambiente.^{4,5}

COMPONENTES DE LA MICROBIOTA

El desarrollo fetal humano transcurre en la cavidad uterina la cual se considera un ambiente relativamente estéril. Al momento del parto, la rotura del saco amniótico y posteriormente el contacto con el canal vaginal y la flora fecal, realizan las primeras siembras de microorganismos.⁶ La población microbiana del recién nacido también se adquiere con el contacto "piel a piel" y el medio ambiente que lo rodea.¹ Al iniciar la lactancia materna exclusiva durante la primera hora y hasta el tercer día de vida, el recién nacido es colonizado en mayor parte por *Bifidobacterium*;⁷ debido a la alta concentración de oligosacáridos de la leche materna (OLM) que actúan como prebióticos para el crecimiento de estas cepas; generando un ambiente favorable y garantizando el desarrollo normal del sistema inmune. Además la microbiota intestinal del niño alimentado con leche materna tiene presencia de *Lactobacilos* que garantiza recuentos bajos

de anaerobios, *Bacteroides* y *Enterobacterias*.⁸ Otras especies aparecen después con la alimentación complementaria como *Firmicutes*, *Bacteroides*, *Ruminococcus*, *Clostridium*, *Veilonella* y *Prevotella*.^{8,9} Desde el sexto mes y luego del segundo año de vida hay un incremento por la introducción de la alimentación complementaria así como la dieta familiar y a la exposición a factores ambientales; la microbiota experimenta aumentos de la cantidad y calidad de sus especies bacterianas y cepas, al final de este periodo se logra una composición estable que mantendrá hasta la edad adulta.¹⁰ Algunas situaciones promueven una disminución en la abundancia y diversidad de la microbiota por ejemplo, el uso de antibióticos en etapas tempranas¹¹, el aumento en las tasas de nacimientos por cesárea¹² y la alimentación con leches de fórmula en vez de leche materna¹³, se asocian al desarrollo precoz de enfermedades alérgicas como asma, dermatitis, y enfermedades crónicas como obesidad.¹⁴⁻¹⁶

colonización inicial y la sucesión de la microbiota intestinal infantil. Las alteraciones en este proceso pueden tener consecuencias a largo plazo para la salud, relacionadas con el metabolismo del huésped y el sistema inmune.¹⁵ Ciertas enfermedades se han asociado a la alteración de la microbiota:

Asma

La microbiota intestinal y el sistema respiratorio interactúan con el sistema inmune del huésped, teniendo un papel fundamental en el desarrollo de la inflamación de la vía aérea que se produce en el asma. Se cree que el papel del eje microbiota-pulmón en el asma influye en el desarrollo de la patogénesis del asma infantil, en el desarrollo del asma del adulto (no asociados a mecanismos Th2) y en el asma corticorresistente.^{17,18} Existen factores ambientales, medicamentos, lactancia materna y estilos de vida que alteran la microbiota contribuyendo a la disbiosis pulmonar, la cual se caracteriza por aumento de proteobacterias, Firmicutes y Actinobacter en el asma.¹⁷ Además se ha propuesto un ciclo de disbiosis pulmonar que lleva a un aumento de la inflamación pulmonar y disfunción inmune contribuyendo al asma alérgica (**figura 1**).

FISIOPATOLOGÍA

En el desarrollo del sistema inmune son importantes los factores maternos que contribuyen significativamente a la

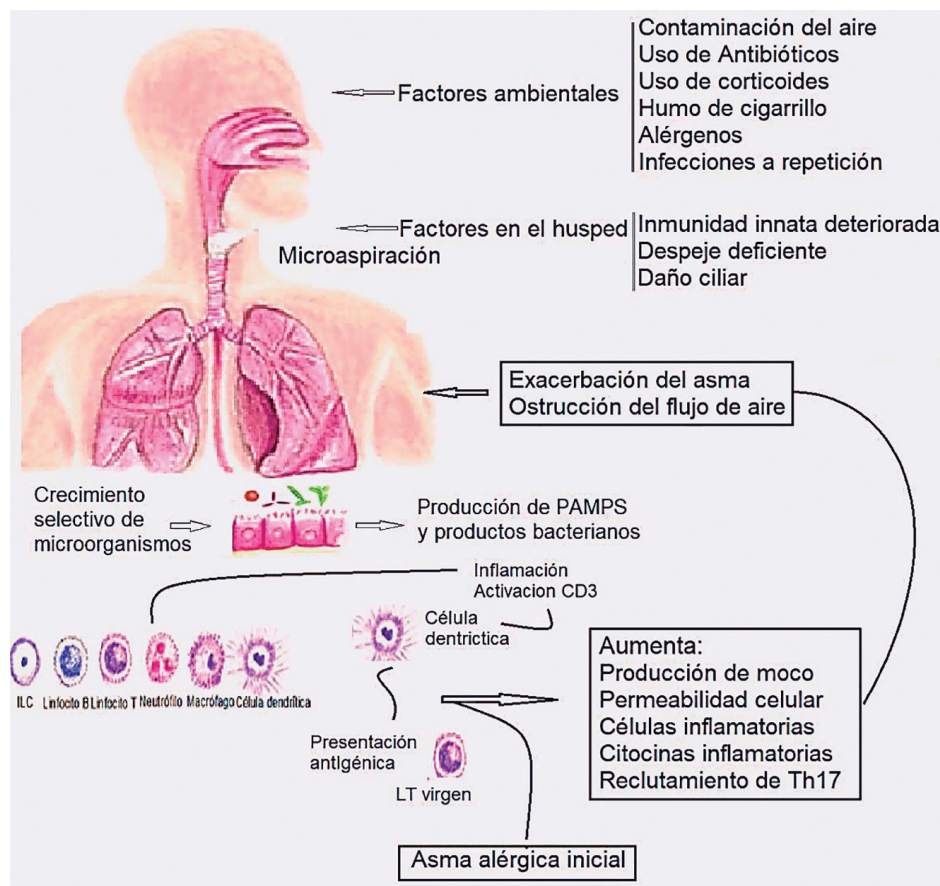


Figura 1. Eje intestino-pulmón, la inmunidad innata y adquirida regula la microbiota pulmonar. El agotamiento de la microbiota da lugar a la colonización inadecuada de gérmenes conllevando a una respuesta inflamatoria mediada por células, explicando exacerbaciones frecuentes de asma, perpetuación de la inflamación e insensibilidad a corticoides. LT (Linfocito T). Adaptado de Chung KF. Airway microbial dysbiosis in asthmatic patients: A target for prevention and treatment? J Allergy Clin Immunol. 2017;139(4):1071-81 (Ref. 17).

Dermatitis atópica

Los queratinocitos epidérmicos producen proteínas antimicrobianas (PAM) que exhiben bacteriostáticos directos o actividades bactericidas contra germenés.¹⁹ En la piel humana, las PAM están dominadas por varios péptidos que incluyen b-defensinas y catelicidinas. Aunque algunos PAM se expresan constitutivamente, la producción de estas puede ser controlada por miembros específicos de la microbiota de la piel incluyendo *Staphylococcus epidermidis* y *Propionibacterium spp*, que a su vez promueven el reclutamiento de neutrófilos y muerte de patógenos como el *Staphylococcus aureus*.^{20,21} Además, activan el complemento C5a y el receptor (C5aR) que regula la expresión de receptores de reconocimiento de patrones y mediadores proinflamatorios.²² Otra citoquina que regula las reacciones alérgicas tipo II es la linfopoyetina estromal tímica (LPET). La LPET promueve las respuestas alérgicas tipo II, a través de la regulación de IL-3 independiente de hematopoyesis basófila. La producción desregulada de LPET está asociada con asma, dermatitis atópica y alergias alimentarias en humanos. En la piel, la microbiota comensal puede controlar respuestas inmunes adaptativas mediante la regulación de la expresión de LPET en queratinocitos.²³⁻²⁶ La dermatitis atópica se puede ver influenciada por el microbioma cutáneo local y por microbiomas más distantes (como el gastrointestinal), algunos estudios sugieren que la administración de probióticos orales durante el embarazo podría disminuir el riesgo de dermatitis atópica en niños, al desviar el equilibrio de linfocitos Th1/Th2.²⁷

Enfermedad de Crohn en pediatría

En condiciones normales, el sistema inmune desarrolla mecanismos para prevenir la inflamación intestinal excesiva y el daño tisular (**figura 2**). La producción de citoquinas antiinflamatorias por los linfocitos T reguladores y células epiteliales como TGF- β e IL-10 mantienen el balance y una respuesta controlada y la apoptosis controlada linfocitaria de la lámina propia, modulando la inflamación y promoviendo la tolerancia.²⁸⁻²⁹ Por otro lado, en pacientes con enfermedad de Crohn se ha demostrado una disbiosis en sujetos genéticamente susceptibles lo cual genera una respuesta inmune exagerada a una población comensal entérica, sumado a desencadenantes ambientales (**figura 2**). Existe una activación de forma anómala del sistema inmune en la mucosa intestinal, de la microbiota entérica, esta activación estará mediada por la producción de anticuerpos IgG contra las bacterias comensales y los linfocitos T, los cuales reaccionan contra la flora intestinal común, inhabilitando los mecanismos de tolerancia.²⁸ Se han descrito alteraciones en la microbiota intestinal debido a deficiencias de los NOD2, dado por aumento de *enterobacteriaceae* y *E. Coli* invasiva.³⁰ La IL-6 e IL-23 en conjunto con otros mediadores como TNF- α , el IFN- γ y la IL-8; se liberan ante la activación de los linfocitos TH1 debido a la adhesión, sobrecrecimiento bacteriano patológico y disminución de defensinas β . Esta alteración en el reconocimiento de la flora bacteriana intestinal, desvía la respuesta inflamatoria generando una activación no controlada de los linfocitos TH1. La activación de TH1 da lugar a la secreción de citoquinas

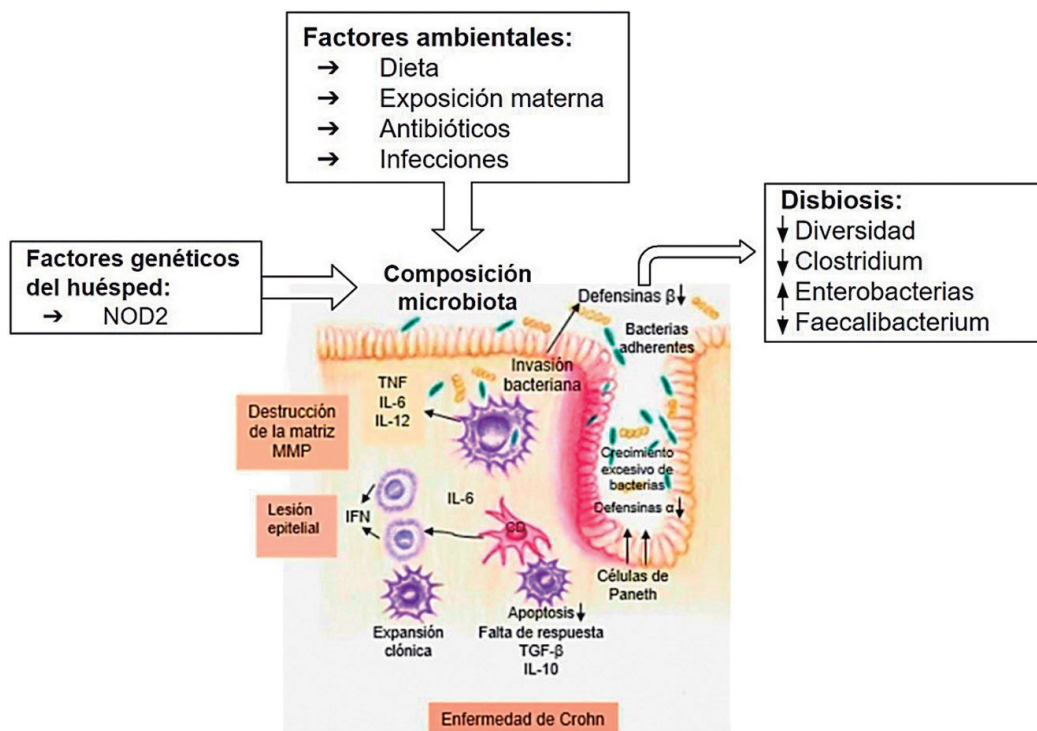


Figura 2. Cambios en la microbiota intestinal por influencia ambiental y genética en pacientes sanos y con enfermedad de Crohn. Adaptado de Sartor RB. Genetics and environmental interactions shape the intestinal microbiome to promote inflammatory bowel disease versus mucosal homeostasis. *Gastroenterology*. 2010;139(6):1816-1819. (Ref 29). Metaloproteasas de matriz extracelular (MMP)

proinflamatorias, lo que genera procesos de reclutamiento, adhesión celular, destrucción tisular por metaloproteinasas y finalmente daño epitelial.³⁰ Se ha descrito también el papel del receptor toll-like 4 (RTL4) y el complejo de señalización MD-2 los cuales reconocen el lipopolisacárido (LPS) de las bacterias comensales, conllevando a expresión de genes proinflamatorios.³⁰ Nuevos estudios en células T en áreas inflamadas en la enfermedad de Crohn, muestran disminución de la apoptosis inducida por la vía CD2 y elevación de niveles de Bcl-2.³¹

Otros cambios fisiopatológicos incluyen la producción exagerada de IL-6 con incremento del receptor de interleucina-6 soluble (sIL-6R) generando una apoptosis de la lámina propia mediada por linfocitos T. El bloqueo experimental a través de anticuerpos neutralizantes de sIL-6R suprime la colitis.³²

Enterocolitis necrosante (ECN)

Es la enfermedad adquirida del tracto gastrointestinal más común en prematuros y recién nacidos. Comprenden una inflamación intestinal con pérdida de la función de barrera, invasión microbiana del intestino y riesgo de necrosis del intestino.³³ En lactantes de muy bajo peso al nacer, se encontró una asociación de ECN con el uso de antibióticos, duración de la exposición a estos, ausencia de lactancia materna y fenómenos hipóxicos que predisponen a la disbiosis.³³ Estudios demuestran una menor diversidad de la microbiota antes y durante la ECN. El 90% de niños que han desarrollado ECN han recibido leche de fórmula los primeros días de vida, debido a que la colonización bacteriana tiene menos especies de *Bifidobacterias* y mayor concentración de *Escherichia coli*, *Clostridium difficile*, *Bacteroides ssp* y *Prevotella ssp*. In vitro y estudios in vivo han evidenciado que *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* tiene efecto protector directo en el intestino como barrera epitelial, integridad de la pared y mejora de la resistencia epitelial intestinal.³³

GENÉTICA

El microbioma es la asociación de diferentes genomas de la microbiota intestinal que comprende miles de especies y trillones de microorganismos.³⁴ Existe una controversia en cuanto a la heredabilidad de la microbiota intestinal. Se han hecho varios estudios en los cuales unos demuestran que el parentesco entre individuos, aumenta la similitud de los microorganismos, sin embargo otros análisis revelan que esto no es altamente significativo y que depende de factores adquiridos ambientalmente, como la dieta, la colonización perinatal, la exposición ambiental, consumo de antibióticos y por último la susceptibilidad genética.^{35,36} Los estudios de metagenómica se han hecho, la gran mayoría gracias al estudio de genes de ARN ribosomal en la región variable 16S. Tradicionalmente, la identificación y cuantificación de la microbiota humana se llevaba a cabo mediante el cultivo in vitro de los mismos a unas determinadas condiciones.³⁷

La metagenómica es la forma como se secuencian el ADN microbiano para conocer la variedad de microorganismos en una muestra. Se podría estudiar el genoma completo o el gen codificante del ARN ribosomal 16S bacteriano.³⁸ Al secuenciar aleatoriamente el genoma completo (todo el ADN microbiano de la muestra), se comparará y mapeará con genomas de referencia contenidos en una bases de datos.³⁸ Al analizar un gen específico, se amplifica mediante cebadores de las regiones hipervariables del gen bacteriano 16S.³⁸ Dichos fragmentos son contrastados con la información de las bases de datos, determinando qué bacterias, especies o géneros bacterianos no se han descubierto a la fecha.³⁸

Existen varias enfermedades y genes relacionados con la susceptibilidad a estas:

- SLIT3: relacionado con cáncer colorrectal y obesidad.³⁹
- LCT: mutaciones han mostrado aumento de bidifobacterium e intolerancia a la lactosa.³⁹
- CCL2, DAP2, IL23R, NOD1 y NOD2: relacionados con enfermedad inflamatoria intestinal.³⁹
- PLD1 y LINGO2: relacionados con obesidad por aumento de las bacterias intestinales *Akkermansia* y *Blautia*.³⁹

EVALUACIÓN DE LA MICROBIOTA

Se debe realizar una anamnesis completa, interrogando sobre factores que influyen en el desarrollo de un intestino saludable, vía del parto, alimentación con leche materna, profundizar en las manifestaciones clínicas, tiempo de evolución, los síntomas asociados y los antecedentes.⁴⁰

Antecedentes

- Pre-natal: edad gestacional (a término o prematuro), parto por cesárea o vaginal, uso de antibióticos durante la gestación, durante el parto en el binomio madre hijo y dieta materna.¹²
- Postnatal: lactancia materna (duración y exclusividad), uso de fórmulas infantiles (cuáles y en qué cantidad), alimentación complementaria (bebidas con alta concentración de azúcares simples, alimentos procesados o refinados, dietas restrictivas y alimentos ricos en fibra), hospitalizaciones, antibioticoterapia y uso de antiácidos.⁴⁰

Manifestaciones clínicas que sugieren alteración de la microbiota según el grupo etario

- Neonatos y lactantes: los padres refieren diarrea, constipación, hipo/anorexia, meteorismo, distensión abdominal.^{7,40}
- Preescolares, escolares y adolescentes: dolor abdominal asociado a síntomas gastrointestinales diversos e inespecíficos o síntomas sistémicos como infecciones recurrentes, síntomas respiratorios o dermatológicos.^{14,40}

Examen físico

- Peso, talla e índices antropométricos sin ropa, observarse

a nivel abdominal distensión abdominal, megalias, eritema anal, ascitis y evaluación sistemática de mucosas, lesiones dermatológicas o respiratorias y signos que sugieran deficiencias nutricionales.⁴⁰

Laboratorios diagnósticos

- Prueba de hidrógeno espirado: es un examen no invasivo, de bajo riesgo y de fácil uso. Se brinda una dosis de carbohidratos por vía oral, por ejemplo, lactulosa, sacarosa o fructosa. El hidrógeno pasa del intestino a la sangre y luego se exhala (para su cuantificación). Si hay un exceso de bacterias en el intestino delgado, aumenta la producción de hidrógeno porque el carbohidrato es metabolizado por la microbiota intestinal. Este se mide diferentes momentos para evaluar el pico colónico. Se considera positiva si hay un aumento del hidrógeno a los 120 minutos posteriores a la administración del sustrato. No obstante, algunos factores pueden alterar los resultados, entre ellos, la dieta, el ejercicio, el uso reciente de antibióticos, el tránsito orocecal rápido. Tiene una sensibilidad de 62,5% y una especificidad de 82%. Una prueba de hidrógeno hecha con lactosa, si resulta positiva, podría sugerir intolerancia a la lactosa.⁴¹
- Metagenómica del gen ARNr 16s: es una herramienta ampliamente utilizada, para el estudio de la microbiota por medio de la secuenciación y amplificación del gen ARNr 16s, el cual está presente en todos los códigos genéticos y así nos permitirá agrupar a una especie según sus características únicas o descubrir nuevos agentes implicados en la fisiopatología de la enfermedad.^{12,37-42}

TRATAMIENTO

Existen varias formas de modificar la microbiota intestinal, mediante la dieta, estilos de vida saludable, consumo de agua, fibra, ejercicio, probióticos y prebióticos, ya que por medio de estas modificaciones se logran prevenir patologías causadas por el desequilibrio de la microbiota.⁴³⁻⁴⁵

Probióticos

Son considerados microorganismos vivos que después de ingerirlos tienen beneficios sobre la salud del huésped.^{46,47} Los probióticos se clasifican en bacterianos y no bacterianos, dentro de los probióticos bacterianos se encuentran diferentes géneros como *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Lactococcus*, *Streptococcus*, *Enterococcus* y *Bacillus*, estos son productores de ácido láctico con una acción de fermentación no patógena y no toxicogénicos.⁴⁵ Entre los probióticos no bacterianos se encuentra *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 derivado de levaduras. Los probióticos han demostrado un gran potencial terapéutico en la enfermedad diarreica aguda y su prevención. Además han demostrado efectividad en el manejo de las disbiosis por antibióticos, diarreas asociadas al cuidado de la salud, cólico del lactante, prevención de ECN y coadyuvante en el manejo de *Helicobacter pylori*.^{48,49}

Prebióticos

Se definen como sustancias fundamentales en la dieta, cuya función es servir de nutrientes a diferentes grupos de microorganismos que habitan en el intestino, lo que aumenta el crecimiento de las bacterias beneficiosas sobre las patógenas. Los prebióticos tienen ciertas características: no son digeribles, son resistentes al ácido gástrico y enzimas proteolíticas, no se absorben en el tracto digestivo, son fermentados por la microbiota favoreciendo el crecimiento de esta y finalmente deben tener la capacidad de modificar la composición de la microbiota con un beneficio a la fisiología del huésped.⁵⁰⁻⁵² Entre estos encontramos la inulina, los fructooligosacáridos (FOS) y los galactooligosacáridos (GOS). Otros compuestos bifidogénicos son los β -glucanos, isomaltooligosacáridos, xilooligosacáridos y polifenoles.⁵⁰ Existen múltiples beneficios frente al uso de prebióticos, ensayos clínicos han demostrado cierta evidencia, para disminuir peso en pacientes con obesidad, uso en síndrome de resistencia a la insulina, mejoría del control glucémico en diabetes mellitus tipo 2, disminución de aminotransferasas en hígado graso no alcohólico, menos episodios de diarrea aguda e infecciones respiratorias, uso en síndrome de intestino irritable y enfermedad inflamatoria intestinal, disminución de frecuencia de episodios de dermatitis atópica.⁵³

Simbióticos

Son el resultado de la mezcla de probióticos y prebióticos con un efecto modulador de la microbiota intestinal.⁵¹ Los estudios clínicos han demostrado efectividad en obesidad (pérdida de peso, reducción de la leptina y descenso de colesterol total), síndrome de resistencia a la insulina (mejoría de niveles de glucosa), diabetes mellitus tipo 2 (incremento HDL, descenso LDL, control glicémico), efecto sobre cáncer (aumento de *L. rhamnosus* y *B. lactis*, reducción de *C. perfringens*, disminución de secreción de IL-2 en pacientes polipectomizados, incremento de la producción de interferón- γ en pacientes con cáncer).⁵³

INDICACIONES ESPECÍFICAS

- **Enfermedad diarreica aguda:** los probióticos podrían disminuir la consistencia y frecuencia de las heces. Dichos probióticos son *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG) (1-2 x 10¹⁰ UFC/día por 5-7 días) y *Saccharomyces boulardii* (250-750 mg/día por 5-7 días).⁵⁴ Otros estudios han mostrado efectividad con *Bacillus clausii*, multiespecies o multiflora de probióticos, entre ellos se encuentran *Streptococcus thermophilus*, *Lactobacillus acidophilus* CL1285, *Lactobacillus casei* LBC80R, *Lactobacillus rhamnosus* CLR2 y *Bifidobacterium breve*.⁵⁵⁻⁵⁹
- **Enterocolitis necrosante:** el uso profiláctico de probióticos se asoció con una incidencia significativamente menor de ECN (RR 0,55 con intervalo de confianza de 95% IC, 0.39-0.78; p = 0.0006) y mortalidad (RR 0,72 con intervalo

de confianza de 95% IC, 0.61-0.85; $p < 0.0001$) por lo tanto, se ha recomendado como medida preventiva. Los probióticos descritos son *L. casei rhamnosus*, *L. acidophilus/B. infantis*, mezclas de *Bifidobacterium* y *Lactobacillus*, *B. breve* y *L. reuteri*.⁶⁰

• **Cólico del lactante:** El *Lactobacillus reuteri* DSM17938 ha demostrado suficiente evidencia para disminuir significativamente el tiempo de llanto.⁶¹

• **Dermatitis atópica:** la administración de algunos probióticos en etapa prenatal reduce sustancialmente la prevalencia de eczema en lactantes y en niños el diagnóstico mostro una con reducción significativa en la severidad de la enfermedad.⁵³

PREVENCIÓN

Múltiples factores influyen en la formación y conservación de una microbiota saludable, a pesar de esto la influencia del tipo de parto vaginal y la leche materna permanecen como factores protectores para el desarrollo final de la microbiota del adulto.¹⁻⁷ Los recién nacidos que pasan por el canal del parto son colonizados por bacterias acidolácticas (*Lactobacillus*), comparado con los recién nacidos por cesárea, lo cuales adquieren bacterias presentes en la piel de la madre (*Staphylococcus*, *Corynebacterium* y gram negativos).¹²

Otro factor importante es la alimentación en este caso leche materna genera cambios en la microbiota del recién nacido.¹ En la leche materna podemos encontrar oligosacáridos de la leche materna (OLM) que impactan sobre la inmunidad intestinal, modulación de las infecciones entéricas, mejoría de la microbiota intestinal y respuesta efectiva a rotavirus.⁶² Con respecto a la alimentación es importante resaltar que el consumo de fibra está estrechamente relacionado con la microbiota intestinal, lo que hace que juegue un papel importante en la prevención del cáncer, ya que hace que se reduzca el tiempo de contacto con carcinógenos en la luz intestinal.⁴⁴ El uso indiscriminado de antibióticos es frecuente en todo el mundo, tradicionalmente su uso en menores de 1 año, se asocia fuertemente a la resistencia bacteriana y ahora además se ha demostrado que la exposición a antibióticos en la infancia temprana produce disbiosis lo cual a su vez se relaciona con enfermedades crónicas como asma, diabetes y obesidad.²

CONCLUSIÓN

La variación en la composición de la microbiota humana está influenciada por múltiples factores entre ellos están la vía del parto (vaginal vs. cesárea), consumo de leche materna vs leche de fórmula, uso de antibióticos, dieta rica en fibra, procesos inflamatorios y por último la genética. El

equilibrio adecuado en la microbiota humana es un factor protector contra enfermedades alérgicas, respiratorias, gastrointestinales, metabólicas e inflamatorias. La evidencia es clara en mostrar que las alteraciones en la microbiota pueden conllevar al desarrollo de diversas enfermedades durante la vida. Se enfatiza en la importancia del contacto piel a piel, la leche materna en la primera hora de vida, la alimentación exclusiva con leche materna los primeros seis meses de vida, el uso racional de antibióticos y la dieta con estilos de vida saludable.

CONFLICTO DE INTERÉS

Los autores declaramos no contar con algún tipo de interés.

REFERENCIAS

1. Icaza-Chávez M. Microbiota intestinal en la salud y la enfermedad. Revista de Gastroenterología de México. 2013;78(4):240-8. doi: 10.1016/j.rgmx.2013.04.004
2. Serrano C, Harris P. Desarrollo del microbioma intestinal en niños. Impacto en salud y enfermedad. Revista Chilena de Pediatría. 2016;87(3):151-3. doi: 10.1016/j.rchipe.2016.04.002
3. Pawankar R, Canonica GW, Holgate ST, Lockey RF. Libro Blanco sobre Alergia de la WAO. Resumen Ejecutivo. Tokyo: World Allergy Organization; 2011. p. 26.
4. González P, Arancibia J. La marcha atópica. Revista neumología pediátrica. 2006;3(1):124-8.
5. Simon RA. The allergy-asthma connection. Allergy and asthma proceedings. 2002;23(4):219-22. Epub 2002/09/12.
6. Perez-Munoz 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. 2017;5(1):48. doi: 10.1186/s40168-017-0268-4
7. Weber TK, Polanco I. Gastrointestinal microbiota and some children diseases: a review. Gastroenterology research and practice. 2012;2012:676585. doi: 10.1155/2012/676585.
8. Tanaka S, Kamiya K, Hamazaki N, Matsuzawa R, Nozaki K, Maekawa E, et al. Utility of SARC-F for Assessing Physical Function in Elderly Patients With Cardiovascular Disease. Journal of the American Medical Directors Association. 2017;18(2):176-81. doi: 10.1016/j.alit.2017.07.010
9. Plaza-Díaz J, Fontana L, Gil A. Human Milk Oligosaccharides and Immune System Development. Nutrients. 2018;10(8). doi: 10.3390/nu10081038
10. Moreno Villares J. Flora bacteriana intestinal. Anales de Pediatría. 2016;4(1):12-9.
11. Mulligan CM, Friedman JE. Maternal modifiers of the infant gut microbiota: metabolic consequences. J Endocrinol. 2017;235(1):R1-R12. doi: 10.1530/JOE-17-0303

12. Neu J, Rushing J. Cesarean versus vaginal delivery: long-term infant outcomes and the hygiene hypothesis. *Clin Perinatol.* 2011;38(2):321-31. doi: 10.1016/j.clp.2011.03.008
13. Chong CYL, Bloomfield FH, O'Sullivan JM. Factors Affecting Gastrointestinal Microbiome Development in Neonates. *Nutrients.* 2018;10(3). doi: 10.3390/nu10030274
14. Li M, Wang M, Donovan SM. Early development of the gut microbiome and immune-mediated childhood disorders. *Semin Reprod Med.* 2014;32(1):74-86. doi: 10.1055/s-0033-1361825
15. Azad MB, Kozyrskyj AL. Perinatal programming of asthma: the role of gut microbiota. *Clinical & developmental immunology.* 2012;2012:932072. doi: 10.1155/2012/932072
16. Power SE, O'Toole PW, Stanton C, Ross RP, Fitzgerald GF. Intestinal microbiota, diet and health. *Br J Nutr.* 2014;111(3):387-402. doi: 10.1017/S0007114513002560
17. Chung KF. Airway microbial dysbiosis in asthmatic patients: A target for prevention and treatment? *J Allergy Clin Immunol.* 2017;139(4):1071-81. doi: 10.1016/j.jaci.2017.02.004
18. García Rivero J. Actualización en el conocimiento del microbioma en el asma. *Rev Asma.* 2017;2(2):179-86.
19. Gallo RL, Hooper LV. Epithelial antimicrobial defence of the skin and intestine. *Nat Rev Immunol.* 2012;12(7):503-16. doi: 10.1038/nri3228
20. Pasparakis M, Haase I, Nestle FO. Mechanisms regulating skin immunity and inflammation. *Nat Rev Immunol.* 2014;14(5):289-301. doi: 10.1038/nri3646
21. Zhang LJ, Guerrero-Juarez CE, Hata T, Bapat SP, Ramos R, Plikus MV, et al. Innate immunity. Dermal adipocytes protect against invasive *Staphylococcus aureus* skin infection. *Science.* 2015;347(6217):67-71. doi: 10.1126/science.1260972
22. Chehoud C, Rafail S, Tyldsley AS, Seykora JT, Lambris JD, Grice EA. Complement modulates the cutaneous microbiome and inflammatory milieu. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2013;110(37):15061-6. doi: 10.1073/pnas.1307855110
23. Liu YJ, Soumelis V, Watanabe N, Ito T, Wang YH, Malefyt Rde W, et al. TSLP: an epithelial cell cytokine that regulates T cell differentiation by conditioning dendritic cell maturation. *Annu Rev Immunol.* 2007;25:193-219. doi: 10.1146/annurev.immunol.25.022106.141718
24. Siracusa MC, Saenz SA, Hill DA, Kim BS, Headley MB, Doering TA, et al. TSLP promotes interleukin-3-independent basophil haematopoiesis and type 2 inflammation. *Nature.* 2011;477(7363):229-33. doi: 10.1038/nature10329
25. Bjerkan L, Schreurs O, Engen SA, Jahnsen FL, Baekkevold ES, Blix IJ, et al. The short form of TSLP is constitutively translated in human keratinocytes and has characteristics of an antimicrobial peptide. *Mucosal immunol.* 2015;8(1):49-56. doi: 10.1038/mi.2014.41
26. Yockey LJ, Demehri S, Turkoz M, Turkoz A, Ahern PP, Jassim O, et al. The absence of a microbiota enhances TSLP expression in mice with defective skin barrier but does not affect the severity of their allergic inflammation. *J Invest Dermatol.* 2013;133(12):2714-21. doi: 10.1038/jid.2013.228
27. Jaramillo-Rodríguez O, González-Correa C. Probióticos en prevención primaria de la dermatitis atópica en infantes con riesgo de padecerla: metanálisis. *Biosalud.* 2013;12(1):18-28.
28. Guarner F. Microbiota intestinal y enfermedades inflamatorias del intestino. *Gastroenterología y Hepatología.* 2011;34(3):147-54.
29. Sartor RB. Genetics and environmental interactions shape the intestinal microbiome to promote inflammatory bowel disease versus mucosal homeostasis. *Gastroenterology.* 2010;139(6):1816-9. doi: 10.1053/j.gastro.2010.10.036
30. Abreu MT, Vora P, Faure E, Thomas LS, Arnold ET, Arditi M. Decreased expression of Toll-like receptor-4 and MD-2 correlates with intestinal epithelial cell protection against dysregulated proinflammatory gene expression in response to bacterial lipopolysaccharide. *J Immunol.* 2001;167(3):1609-16. doi: 10.4049/jimmunol.167.3.1609
31. Boirivant M, Marini M, Di Felice G, Pronio AM, Montesani C, Tersigni R, et al. Lamina propria T cells in Crohn's disease and other gastrointestinal inflammation show defective CD2 pathway-induced apoptosis. *Gastroenterology.* 1999;116(3):557-65. doi: 10.1016/S0016-5085(99)70177-0
32. Atreya R, Mudter J, Finotto S, Mullberg J, Jostock T, Wirtz S, et al. Blockade of interleukin 6 trans signaling suppresses T-cell resistance against apoptosis in chronic intestinal inflammation: evidence in crohn disease and experimental colitis in vivo. *Nat Med.* 2000;6(5):583-8. doi: 10.1038/75068
33. Mupsilonlner MJ, Paul T, Seeliger S. Necrotizing enterocolitis in premature infants and newborns. *J Neonatal Perinatal Med.* 2016;9(3):233-42. doi: 10.3233/NPM-16915130
34. Luca F, Kupfer SS, Knights D, Khoruts A, Blehman R. Functional Genomics of Host-Microbiome Interactions in Humans. *Trends Genet.* 2018;34(1):30-40. doi: 10.1016/j.tig.2017.10.001
35. Davenport ER, Cusanovich DA, Michelini K, Barreiro LB, Ober C, Gilad Y. Genome-Wide Association Studies of the Human Gut Microbiota. *PLoS one.* 2015;10(11):e0140301. doi: 10.1371/journal.pone.0140301
36. Goodrich JK, Waters JL, Poole AC, Sutter JL, Koren O, Blehman R, et al. Human genetics shape the gut microbiome. *Cell.* 2014;159(4):789-99. doi: 10.1016/j.cell.2014.09.053
37. Wang J, Jia H. Metagenome-wide association studies: fine-mining the microbiome. *Nat Rev Microbiol.* 2016;14(8):508-22. doi: 10.1038/nrmicro.2016.83
38. Genética médica blog [Internet]. Valencia: Medigene Press 2019 [citado 2019 junio 9]; Disponible en: <https://revistageneticamedica.com/blog/microbiota-humana/>
39. Goodrich JK, Davenport ER, Clark AG, Ley RE. The Relationship Between the Human Genome and Microbiome Comes into View. *Annu Rev Genet.* 2017;51:413-33 doi: 10.1146/annurev-genet-110711-155532
40. Daza W, Dadán S, Higuera M. Microbiota intestinal y sobrecrecimiento bacteriano. *CCAP.* 2016;15(1):49-60.
41. Campuzano-Maya G. Pruebas de aliento basadas en hidrógeno. *Medicina & Laboratorio.* 2009;15(9-10):431-55.
42. Rodicio MdR, Mendoza MdC. Identificación bacteriana mediante secuenciación del ARNr 16S: fundamento, metodología y aplicaciones en microbiología clínica. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica.* 2004;22(4):238-45.

43. Haak BW, Prescott HC, Wiersinga WJ. Therapeutic Potential of the Gut Microbiota in the Prevention and Treatment of Sepsis. *Front Immunol.* 2018;9:2042. doi: 10.3389/fimmu.2018.02042
44. Zeng H, Lazarova DL, Bordonaro M. Mechanisms linking dietary fiber, gut microbiota and colon cancer prevention. *World J Gastrointest Oncol.* 2014;6(2):41-51. doi: 10.4251/wjgo.v6.i2.41
45. Castañeda Guillot C. Microbiota intestinal y salud infantil. *Rev Cubana Pediatr.* 2018;90(1):10-9.
46. Hill C, Guarner F, Reid G, Gibson GR, Merenstein DJ, Pot B, et al. Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2014;11(8):506-14. doi: 10.1038/nrgastro.2014.66
47. Coeuret V, Gueguen M, Vernoux JP. Numbers and strains of lactobacilli in some probiotic products. *Int J Food Microbiol.* 2004;97(2):147-56. doi: 10.1016/j.ijfoodmicro.2004.04.015
48. More MI, Swidsinski A. *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 supports regeneration of the intestinal microbiota after diarrheic dysbiosis - a review. *Clinical and experimental gastroenterology.* 2015;8:237-55. doi: 10.2147/CEG.S85574
49. Cameron D, Hock QS, Kadim M, Mohan N, Ryo E, Sandhu B, et al. Probiotics for gastrointestinal disorders: Proposed recommendations for children of the Asia-Pacific region. *World J Gastroenterol.* 2017;23(45):7952-64. doi: 10.3748/wjg.v23.i45.7952
50. Mitmesser S, Combs M. Prebiotics: Inulin and Other Oligosaccharides. In: Floch MH, Ringel Y, Walker WA, editors. *The Microbiota in Gastrointestinal Pathophysiology : Implications for Human Health, Prebiotics, Probiotics, and Dysbiosis*; Elsevier; 2017. p. 201-8.
51. Schrezenmeir J, de Vrese M. Probiotics, prebiotics, and synbiotics—approaching a definition. *Am J Clin Nutr.* 2001;73(2 Suppl):361S-4S. doi: 10.1093/ajcn/73.2.361s
52. Valdovinos MA, Montijo E, Abreu AT, Heller S, González-Garay A, Bacarreza D, et al. Consenso mexicano sobre probióticos en gastroenterología. *Revista de Gastroenterología de México.* 2017;82(2):156-78. doi: 10.1016/j.rgmx.2016.08.004
53. Markowiak P, Slizewska K. Effects of Probiotics, Prebiotics, and Synbiotics on Human Health. *Nutrients.* 2017;9(9). doi: 10.3390/nu9091021
54. Posada Bustos S, Vera Chamorro JF. Probióticos en diarrea aguda, asociada a antibióticos y nosocomial: evidencia en pediatría. *Rev Col Gastroenterol.* 2018;33(1):41-8.
55. Zhou H, Li S, Chen Y, Zhang Q, Bai X, Zhu C, et al. Evaluation of *Streptococcus thermophilus* IFFI 6038 Microcapsules Prepared Using an Ultra-fine Particle Processing System. *AAPS PharmSciTech.* 2018;19(3):1020-8. doi: 10.1208/s12249-017-0907-x
56. Preston K, Krumian R, Hattner J, de Montigny D, Stewart M, Gaddam S. *Lactobacillus acidophilus* CL1285, *Lactobacillus casei* LBC80R and *Lactobacillus rhamnosus* CLR2 improve quality-of-life and IBS symptoms: a double-blind, randomised, placebo-controlled study. *Beneficial microbes.* 2018;9(5):697-706. doi: 10.3920/BM2017.0105
57. Bozzi Cionci N, Baffoni L, Gaggia F, Di Gioia D. Therapeutic Microbiology: The Role of *Bifidobacterium breve* as Food Supplement for the Prevention/Treatment of Paediatric Diseases. *Nutrients.* 2018;10(11). doi: 10.3390/nu10111723
58. Frohmader TJ, Chaboyer WP, Robertson IK, Gowardman J. Decrease in frequency of liquid stool in enterally fed critically ill patients given the multispecies probiotic VSL#3: a pilot trial. *Am J Crit Care.* 2010;19(3):e1-11. doi: 10.4037/ajcc2010976
59. Ianiro G, Rizzatti G, Plomer M, Lopetuso L, Scaldaferrri F, Franceschi F, et al. *Bacillus clausii* for the Treatment of Acute Diarrhea in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Nutrients.* 2018;10(8). doi: 10.3390/nu10081074
60. Olsen R, Greisen G, Schroder M, Brok J. Prophylactic Probiotics for Preterm Infants: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Neonatology.* 2016;109(2):105-12. doi: 10.1159/000441274
61. Sung V, D'Amico E, Cabana MD, Chau K, Koren G, Savino F, et al. *Lactobacillus reuteri* to Treat Infant Colic: A Meta-analysis. *Pediatrics.* 2018;141(1). doi: 10.1542/peds.2017-1811
62. Ramani S, Stewart CJ, Laucirica DR, Ajami NJ, Robertson B, Autran CA, et al. Human milk oligosaccharides, milk microbiome and infant gut microbiome modulate neonatal rotavirus infection. *Nature communications.* 2018;9(1):5010. doi: 10.1038/s41467-018-07476-4

