

Artículo de revisión

Importancia de la microbiota intestinal en la población pediátrica

Karolina López^{a*}, Dinora Navarro^a, Elennys Moya^a, Christian Michael Núñez Pineda^a, Libia Alonso^a, Génesis Rojas^a, Ana Sofía Marcano^a, Katuska Blandria Albornoza^a, Gleidys Alejandra Villarreal^a, Katherine Ramírez López^b.

^a Unidad de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica Dra. Georgette Daoud. Hospital Dr. Miguel Pérez Carreño, Instituto Venezolano del Seguro Social. Caracas, Venezuela. ^b Escuela de Medicina José María Vargas, Facultad de Medicina. Universidad Central de Venezuela.

Recibido 15 de octubre de 2023; aceptado 10 de diciembre de 2023

Resumen: La microbiota intestinal es el conjunto de bacterias, virus, hongos, protozoarios y arqueas que habitan en el intestino, albergando más de 1000 especies bacterianas. Es un órgano metabólico que influye en la fisiología, nutrición y respuesta inmune del hospedador; además de su función de barrera, evita la colonización por otros microorganismos patógenos y participa en la síntesis de vitaminas. Ha evolucionado con el individuo desde el momento del parto y logra la madurez entre los 3 a 5 años. Existen factores que favorecen el desarrollo de la microbiota benéfica como es el parto vaginal, la lactancia materna exclusiva, la alimentación complementaria diversa y variada a los 6 meses, compartir en la naturaleza, vivir en áreas rurales, y evitar el uso indiscriminado de antibióticos, esteroides e inhibidores de la bomba de protones, entre otros. La importancia de la composición inicial y el reconocimiento de la primera infancia como ventana temporal, es clave en el establecimiento de la microbiota y su impacto en la programación y desarrollo de los sistemas inmunológico y nervioso, la relación con el desarrollo de enfermedades en la edad adulta y en la salud global. Hoy en día, son múltiples las patologías vinculadas a su desequilibrio y la disbiosis es el foco de atención, ya que se asocia con trastornos gastrointestinales, afecciones metabólicas y del neurodesarrollo. Actualmente, se postula a la microbiota intestinal como un factor imprescindible con relación a la salud-enfermedad, especialmente en el inicio de la vida.

Palabras clave: microbiota intestinal, niños, disbiosis, primeros 1000 días, eje intestino-cerebro.

Importance of gut microbiota in pediatric population

Abstract: Gut microbiota is the collection of bacteria, viruses, fungi, protozoa, and archaea which live in the intestine, hosting more than 1000 bacterial species. It is a metabolic organ that influences on the physiology, nutrition, and host immune response; besides to its barrier function, it prevents colonization by other pathogenic microorganisms, and participates in vitamin synthesis. It has evolved with the individual from the time of birth and achieved the maturity between 3 to 5 years of age. There are factors that favor the development of the beneficial microbiota such as vaginal birth, exclusive breastfeeding, diverse and varied complementary feeding at 6 months, sharing in nature, to live in rural areas, and avoid indiscriminate use of antibiotics, steroids, and proton pump inhibitors, among others. The importance of the initial composition and the recognition of early childhood as a temporal window is key in the establishment of the microbiota and its impact on the planning and development of the immune and nervous systems, the relationship with the development of diseases in adulthood and in global health. Today, there are many pathologies related to their imbalance and dysbiosis is the focus of attention, since it is associated with gastrointestinal disorders, metabolic and neurodevelopmental conditions. Currently, gut microbiota is postulated as an essential factor in relation to health-disease, especially at the beginning of life.

Keywords: gut microbiota, children, dysbiosis, first 1000 days, gut-brain axis

* Correspondencia:

E-mail: drakarolinalopezb@gmail.com

Los primeros 1000 días en el niño

Los primeros 1000 días del ser humano van desde la concepción hasta los 24 meses de vida. Este periodo

temprano de la existencia es vital para promover la salud y evitar el desarrollo de enfermedades crónicas a lo largo de la vida. Durante estos 1000 días, los estudios científicos iniciales se han centrado en el aspecto nutricional y

metabólico, considerando la programación metabólica y el Desarrollo del Origen de la Salud y la Enfermedad (DOHaD). Evidencias recientes han señalado que la colonización microbiana tiene un impacto importante sobre la salud del niño por la estrecha vinculación con la microbiota de la madre en esta etapa de la vida [1].

Existen trillones de microorganismos que colonizan el cuerpo humano, siendo el tracto gastrointestinal quien alberga más de 1000 especies de bacterias y 100 veces más genes que los que se encuentran en el genoma humano, constituyendo el microbioma intestinal [2]. Cuando se hace referencia a la microbiota intestinal (MI), se trata de todos los microorganismos, especialmente bacterias, así como arqueas, virus, hongos y parásitos multicelulares en ese ambiente [3].

La MI se reconoce como un órgano metabólico, que incluye fisiología, nutrición y función inmune del hospedador; además de su función de barrera, evita la colonización por otros microorganismos patógenos y participa en la síntesis de vitaminas. Se reconoce que juega un papel importante en la digestión de carbohidratos, que incluye la degradación de polisacáridos, transporte de glicanos, glicólisis y producción de ácidos grasos de cadena corta (AGCC).

Los mecanismos de interacción entre microbiota-hospedador se caracterizan por mayor ahorro de calorías, modulación de AGCC, presencia de ácidos grasos libres, lipopolisacáridos, ácido gamma-aminobutírico, e impacto sobre los receptores tipo Toll, sistema endocannabinoides y endotoxemia metabólica, demostrando que existe una estrecha relación entre el eje de la MI, el cerebro, y el metabolismo del hospedador; todo esto depende de su composición, abundancia y diversidad, que ejercen propiedades protectoras y promocionan la salud [3]. Ahora es evidente que la MI coevoluciona con el individuo e interviene en procesos fisiológicos y metabólicos [4].

Por ello, este periodo de los 1000 días es una ventana crítica de oportunidades para el establecimiento de una comunidad microbiana benéfica. Se postula que la microbiota puede ser modulada por la genética, y se dice además que es maleable por el exposoma, es decir, el modo de nacimiento, tratamiento con antibióticos antes y después del parto, la dieta y otros factores ambientales [5,6]. Otro aspecto que se describe es la plasticidad de la microbiota durante el desarrollo, la cual es mayor al nacer, cuando se inicia la colonización microbiana del intestino, y donde también interviene el modo de nacimiento; luego se vuelve menos maleable y se estabiliza con el avance de la edad [7].

Colonización intestinal en los primeros 1000 días

La colonización intestinal es un proceso complejo, con muchos aspectos aun por aclarar. Se sabe que la

composición de la MI va cambiando durante esos primeros 1000 días, y se pueden observar diferencias importantes en cada periodo, con repercusión en la salud del niño y el adulto a largo plazo. A continuación, los aspectos más relevantes de cada periodo [3]:

▪ *Periodo que incluye embarazo y nacimiento (0-270 días)*

Siempre se ha aseverado que el feto es estéril. Nuevas teorías han tratado de demostrar lo contrario y, la evidencia científica actual disponible, no respalda una verdadera colonización microbiana en el útero por una especie o conjunto de especies constante durante el estado de salud. La presencia de fragmentos de ADN en el útero no sugiere colonización; puede tratarse de señales microbianas detectadas como resultado de la contaminación durante la obtención de muestras fetales o durante la extracción y secuenciación del ADN [8,9]. Sin embargo, se describen factores que pueden afectar la colonización del niño en esta etapa, con repercusiones en la salud a largo plazo:

1. *Microbiota materna*: en el embarazo existen cambios inmunológicos, hormonales y elevación de citoquinas proinflamatorias, que condicionan una inflamación de bajo grado, lo cual se asocia a cambios en la MI materna. Se ha observado que estos cambios ocurren desde el primero al tercer trimestre, con una reducción de riqueza microbiana en la diversidad alfa, mientras que la diversidad beta se ve incrementada. A nivel de los filos Actinobacteria y Proteobacteria, hay un incremento de la abundancia y riqueza microbiana con una disminución de *Faecalibacterium* spp [10]. Estos cambios también se han asociado a enfermedades maternas como diabetes tipo 2, preeclampsia e infecciones por disbiosis, así como parto prematuro y recién nacidos de baja talla, lo que sugiere un papel importante de los microbios en el crecimiento fetal antes del nacimiento [6].

2. *Líquido amniótico, placenta y cordón umbilical*: el primer estudio completo del gen 16S RNAr, en meconio y líquido amniótico, sugirió que el feto está expuesto al ADN bacteriano. A pesar de ello, la exposición a bacterias y sus subproductos antes del nacimiento, incluso si no constituyen un verdadero microbioma en el sentido ecológico, podría influir en el desarrollo inmunológico del feto [9-11]. La placenta humana es responsable del desarrollo del sistema inmunológico fetal; se pensaba que solo participaba en la transferencia de anticuerpos maternos, pero estudios recientes señalan que las células presentadoras de antígenos fetales ya están presentes en el segundo trimestre, y pueden reaccionar a estímulos potenciales como las endotoxinas y los fragmentos de ADN

bacteriano, e iniciar una respuesta inmune [12]. La regulación inmune transplacentaria también puede estar mediada por citocinas, hormonas y por componentes bacterianos como los lipopolisacáridos. Si existe colonización placentaria, esta se asocia a efectos adversos en el embarazo. Se ha propuesto que la colonización placentaria ocurre de tres maneras posibles: translocación vertical desde la vagina, propagación hematógena desde el intestino y propagación hematógena desde la cavidad oral, estando esta última implicada en el parto prematuro [13].

3. *Factores ambientales*: estos pueden tener más efecto sobre la colonización microbiana en la mujer embarazada y el niño, e incluso tener un mayor papel que la genética, como por ejemplo:

3.1 *Dieta materna*: durante el embarazo tiene influencia en la modulación del microbioma intestinal, vaginal y lácteo de la madre, y en consecuencia el del bebé, lo cual puede persistir hasta 6 semanas postparto y ser beneficiosa o perjudicial [14,15]. Las dietas ricas en grasas se asocian significativamente con una reducción de la diversidad microbiana, mientras que con la ingesta de fibra hay mayor diversidad microbiana, lo que conduce a un riesgo menor de enfermedad alérgica [15]. Adicionalmente, la fibra fermentada provee ácidos AGCC como propionato, acetato y butirato; una inadecuada composición de estos afecta la diferenciación de los linfocitos T, su función reguladora, y la producción de inmunoglobulinas A y G [16]. La suplementación con vitamina D a la mujer durante el embarazo se asocia con una menor abundancia relativa de *Clostridioides difficile* y *Bifidobacterium*, pero con una mayor abundancia relativa de *Bacteroides fragilis* en lactantes de 3 a 6 meses. La ingesta de frutas por parte de la mujer durante el embarazo se relaciona con una mayor abundancia relativa de especies de *Streptococcus* y *Clostridium* en neonatos de seis semanas [16]. Así que una dieta al estilo mediterráneo (frutas y verduras) promueve mayor diversidad de la microbiota intestinal materna y una mayor abundancia relativa de bacterias que producen AGCC, al igual que la dieta proteica de origen vegetal y pescado pueden alterar el microbioma de la leche durante la lactancia [16,17].

3.2 *Peso*: la desnutrición y el sobrepeso/obesidad, así como los cambios en el índice de masa corporal (IMC), también afectan la MI de la madre, relacionándose con una disminución de la diversidad y cambios en la abundancia

microbiana. El aumento de peso gestacional durante el embarazo se ha asociado con cambios en el microbioma de la descendencia desde el período neonatal hasta la edad adulta; esto afecta el papel de las bacterias intestinales del niño en el almacenamiento de energía, lo que podría tener implicaciones en el riesgo de padecer obesidad y síndrome metabólico [15]. En relación con el IMC materno antes del embarazo y el aumento de peso gestacional, también se ha mencionado su conexión; aunque no está claro, se cree que tienen un impacto en el microbioma intestinal del recién nacido, dados los resultados contradictorios entre los estudios existentes en la actualidad [18].

3.3 *Medicamentos*: durante el embarazo la administración de antimicrobianos puede desencadenar el riesgo de adquirir eccema, alergia alimentaria y asma por parte del recién nacido. Estudios en ratones recién nacidos demostraron que los antimicrobianos suministrados durante la gestación inducían lesión e inflamación intestinal, alteración de la barrera intestinal y supresión del desarrollo de la MI [13]. En otro contexto, en cuanto a la utilización de otros fármacos como inhibidores de la bomba de protones, laxantes y metformina, estos influyen en la MI durante el embarazo. Se necesitan más estudios para identificar sus implicaciones en la salud materno-infantil [18].

3.4 *Tabaco*: estudios en ratones demostraron que la exposición al fumar durante el embarazo influye en la MI materna. La nicotina afecta la expresión genética y altera la exposición fetal de los AGCC circulantes y la leptina durante el desarrollo intrauterino [18].

4. *Vía del parto*: la verdadera colonización intestinal por la microbiota comienza en el nacimiento, lo cual es reconocido como un factor importante en la composición temprana de la MI. Se han encontrado diferencias dependiendo si el nacimiento es por parto o por cesárea. En el nacimiento por parto natural, el niño entra en contacto con la microbiota vaginal y fecal materna, con una colonización predominante de especies de *Lactobacillus* y *Prevotella* [19,20], constituyendo una MI más homogénea. Los nacidos por cesárea están expuestos a microorganismos ambientales de la piel materna, el personal del hospital y el entorno hospitalario [18-20], con una MI más heterogénea, menos compleja y con predominio de especies de *Staphylococcus*, *Streptococcus* y *Clostridium* [18]. Estas diferencias van disminuyendo paulatinamente durante el primer año de vida. Se ha asociado el parto vaginal como una vía protectora, y a

la cesárea como una vía para adquirir mayor riesgo de trastornos inmunológicos como asma, alergias y diabetes tipo 1, así como mayor incidencia de obesidad [21].

5. *Edad gestacional*: según varios autores, la duración de la gestación puede tener consecuencias a corto y largo plazo para la microbiota neonatal. Por ello, se ha caracterizado molecularmente que el microbioma del recién nacido prematuro tiene una disminución bacteriana, con un retraso en la colonización y una mayor abundancia relativa de bacterias potencialmente patógenas como especies de *Klebsiella* y *Clostridium*, debido a una permanencia más prolongada dentro del hospital y en unidades de cuidados intensivos neonatales. Esta colonización por parte de la MI en el bebé prematuro puede revertirse en el tiempo, dependiendo de las complicaciones neonatales, el uso de antimicrobianos, la lactancia materna y el tipo de alimentación posterior [20,21].

- *Periodo de lactancia materna y alimentación complementaria (365 días del primer año y 365 días del segundo año de vida)*. Investigaciones sobre la leche humana (LH) señalan que debe verse como un sistema biológico, con componentes nutricionales y no nutricionales, es decir, que además de macronutrientes clásicos como proteínas, carbohidratos y lípidos esenciales para una buena salud, se ha encontrado que contiene un conjunto de péptidos bioactivos y polímeros de oligosacáridos, con funciones importantes para la colonización intestinal de una microbiota propia, que contribuirá con el desarrollo inmunológico y metabólico del niño [22].

1. *Microbiota de la LH*: se ha descrito la presencia de unas 700 especies de bacterias en la leche. Las técnicas independientes del cultivo, basadas en el análisis de amplificación del gen 16S ARNr, revelaron la presencia de géneros como *Staphylococcus* y *Streptococcus*, seguidos por *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Propionibacterium*, *Enterococcus* y algunas especies de la familia *Enterobacteriaceae* [23,24]. La microbiota de la LH es baja en abundancia y biomasa bacteriana, sin embargo, posee una comunidad de bacterias sorprendentemente diversa, que ha surgido para aumentar la siembra temprana e inicial del intestino del bebé a través de la lactancia. Se han postulado tres posibles hipótesis sobre el origen de la microbiota de la LH. La primera es la colonización de la glándula mamaria a través de la piel y el pezón, con predominio de bacterias comensales como *Staphylococcus epidermidis*, *Corynebacterium* spp. y *Malassezia* spp. La segunda es el reflujo

retrógrado de la leche de la cavidad bucal del lactante a los conductos mamaros, colonizada por *Streptococcus salivarius*, *Streptococcus mitis*, *Rothia mucilaginosa* y *Gemella* spp. Y la tercera, es la vía gastrointestinal, por internalización de las células dendríticas al final del embarazo y la lactancia, de bacterias vivas desde el tracto gastrointestinal materno, que luego llegan a la glándula mamaria a través de la circulación linfática (vía entero-mamaria) [24].

2. *Lactancia materna y colonización*: con una cantidad de 500 a 800 mL de LH, el recién nacido y los lactantes reciben entre 10^5 - 10^7 bacterias diariamente. Esta LH alberga una amplia variedad de microorganismos, desde bacterias hasta virus, pasando por hongos tipo levaduras y géneros bacterianos en menor cantidad [24]. Se conoce que el microbioma de la LH sufre modificaciones en el tiempo debido a factores maternos, neonatales, ambientales y relacionados con la propia LH, mencionados anteriormente. Sin embargo, un factor muy importante para la colonización intestinal son los oligosacáridos de la leche humana (OLH); ellos promueven el establecimiento de la microbiota benéfica, además de iniciar el desarrollo del sistema inmunológico y nervioso [24,25], con efecto en la salud a corto y largo plazo.

A diferencia de los adultos, en quienes se considera que una microbiota diversa es benéfica, en los recién nacidos se considera más benéfica una microbiota poco diversa y con predominio de unas escasas especies como las bifidobacterias, las cuales degradan los OLH, en especial las especies *Bifidobacterium bifidum*, *B. longum* ssp. *infantis* y *B. breve*, quienes desempeñan un papel fundamental en la maduración del sistema inmunológico, lo que deriva en una mejor maduración inmune y menos enfermedades infecciosas y enterocolitis necrotizante. Esta baja diversidad, a predominio de las bifidobacterias entre la primera y cuarta semanas de vida, se ha relacionado también con el menor riesgo a padecer de diabetes mellitus tipo 1, asma o eccema [26,27].

3. *Alimentación complementaria y colonización intestinal*: la transmisión de microorganismos a través de la lactancia materna puede impactar la salud presente y futura del lactante. Existen cambios microbianos desde la gestación hasta la edad adulta; el microbioma del niño se caracteriza por concentraciones elevadas de especies de *Bifidobacterium* y *Lactobacillus*, concentraciones reducidas de *E. coli* y otros géneros de la familia *Enterobacteriaceae*, además de especies del filo

Bacteroidetes. A nivel intestinal se observa que la capa mucosa también aumenta en densidad desde la infancia hasta la edad adulta; esta no se establece por completo hasta la edad de 3 a 5 años, como se ha señalado en relación con la plasticidad de la MI. Por ello, este periodo de transición hacia la alimentación complementaria durante los 1000 días, que ocurre a los 6, 18 y 24 meses de edad, es de vital importancia [27].

La diversidad alfa, característica de la lactancia dada por *Bifidobacterium*, se va modificando por la alimentación mixta y la introducción de los primeros alimentos sólidos, mientras el niño continúa siendo amamantado. A medida que avanza la alimentación complementaria, la composición microbiana intestinal cambia, observándose aumento en las familias *Lachnospiraceae* y *Ruminococcaceae* y disminución del género *Bifidobacterium*, así como de las familias *Enterobacteriaceae*, *Enterococcaceae*, *Clostridiaceae*, *Lactobacillaceae*, *Veillonellaceae*; estos cambios se deben especialmente al consumo de fibra y proteínas en la dieta.

Una vez finalizada la lactancia materna o la alimentación con fórmula, el niño completa la transición a la dieta familiar, lo que marca otro evento importante en el desarrollo microbiano intestinal, caracterizado por una mayor abundancia de las familias *Bacteroidaceae*, *Lachnospiraceae* y *Ruminococcaceae*, con una reducción mayor del género *Bifidobacterium*, así como un aumento de la diversidad relativa en general [27].

La importancia de la dieta en esta etapa se puede resumir comentando que diversos estudios han asociado la baja diversidad microbiana intestinal con enfermedades en la edad adulta, que pueden ir desde patologías gastrointestinales como la enfermedad de Crohn, la colitis ulcerosa, el síndrome del intestino irritable y el cáncer colorrectal, hasta trastornos metabólicos que incluyen la obesidad, la diabetes tipo 2 y afecciones neurológicas como el autismo [28].

Primordialmente, la dieta debe ser variada, con abundantes vegetales, frutas, y cantidades apropiadas de proteínas y grasas, ya que la falta de biodiversidad está asociada con otros factores. Uno de ellos es una respuesta inflamatoria inapropiada y exagerada para procesos alérgicos, como consecuencia de interacciones gen-ambiente, con cambios epigenéticos en uno o más genes de susceptibilidad; los otros factores que están directamente vinculados a la dieta son la influencia de esta sobre la composición de la MI y mecanismos de regulación de la función de la barrera intestinal, expresión genética, motilidad intestinal y respuesta del sistema inmunológico [29].

En conclusión, el desarrollo, composición y variación interindividual de la MI, está mayormente influenciada por la edad gestacional, la 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 [3].

Cómo se modifica la microbiota con el uso de medicamentos: antimicrobianos y anticonvulsivantes.

Antimicrobianos. El antibiótico es una indiscutible arma terapéutica para combatir de manera exitosa las infecciones bacterianas y restaurar la salud humana. Representa el medicamento con más días de vida, que incluye exposición en la etapa prenatal, cuando es administrado a la madre durante el período de gestación, por enfermedad o por profilaxis intraparto, y utilizado de manera habitual en las cesáreas, para evitar infecciones quirúrgicas y por otras indicaciones, en especial, antes del pinzamiento del cordón umbilical con paso a la placenta en el acto del parto. Así mismo, en la etapa postnatal, los antimicrobianos son usados para salvar la vida de los neonatos ante infecciones graves [30,31]. Se conoce que la exposición a los antimicrobianos en los primeros días de vida afecta diversos aspectos fisiológicos del desarrollo neonatal. El impacto a largo plazo del tratamiento con antimicrobianos en el período neonatal y la primera infancia sobre el crecimiento infantil está bien documentado [31].

La administración de antimicrobianos durante el primer año de vida puede tener un papel devastador en el desarrollo eubiótico de la MI a través de 6 acciones: mayor incidencia en la disminución de la diversidad y riqueza filogenética; incremento en la abundancia del filo Proteobacteria que incluye la familia *Enterobacteriaceae*; pérdida de diversidad a través de taxones claves que generan cambios en las capacidades metabólicas; la pérdida de diversidad general; los cambios en las capacidades metabólicas de la MI y el sobrecrecimiento de patógenos, como posible consecuencia de la alteración microbiana causadas por estos fármacos [32,33].

El efecto deletéreo de los antimicrobianos en la composición de la MI puede ser transitorio o a largo plazo, y depende del tipo, vía, dosis y tiempo de administración de estos. La influencia de los antimicrobianos sobre la MI, conceptualizada como un órgano metabólico, ha sido demostrada en múltiples estudios en la etapa prenatal y postnatal, por la producción de cambios metabólicos, en especial en los tres primeros meses de vida, que puede reiterarse por nuevas indicaciones, capaces de producir un desequilibrio temprano y provocar una “microbiota obesogénica”, contribuyendo al desarrollo de sobrepeso y posterior obesidad [34].

El cambio de la MI en los niños podría ser potenciado por los antimicrobianos, independiente del uso necesario para combatir infecciones. Este cambio que ocurre durante el desarrollo del sistema inmunológico podría aumentar el riesgo de padecer enfermedades inflamatorias a futuro. Al mismo tiempo, el uso excesivo de antibióticos está provocando un aumento de cepas bacterianas resistentes en todo el mundo, por lo que se deberían utilizarse con moderación para mantener su eficacia [35].

Una revisión sistemática sobre la asociación entre la exposición a antibióticos y la alteración del microbioma intestinal pediátrico, realizada por MacDonnell *et al.*, informó que la exposición de la MI a los antimicrobianos se asoció con una disminución tanto en riqueza como en diversidad microbiana. Específicamente, la exposición a la azitromicina redujo la diversidad alfa del conjunto de microorganismos, mientras que con otros antimicrobianos de amplio espectro y menos campo de acción, como macrólidos y penicilinas, no fue tan evidente el cambio específico en la riqueza o diversidad; sin embargo, el efecto de los macrólidos persistió durante más tiempo que el efecto de las penicilinas [36].

Otra evidencia encontrada fue que el uso de antimicrobianos se asoció con un número menor de bacterias intestinales consideradas benéficas, como las bifidobacterias y lactobacilos, que son productores de AGCC y que tienen efectos positivos sobre el metabolismo energético, además de utilizarse como probióticos [36].

Anticonvulsivantes. El tratamiento clínico actual para los pacientes con epilepsia y parálisis cerebral es la rehabilitación a largo plazo, la administración de medicamentos antiepilépticos o una dieta cetogénica. Avances en la investigación sobre el microbioma, proyectan el descubrimiento de terapias inocuas a nivel neurológico, mediante la intervención de la MI [37]. Un estudio realizado por Gan X *et al.*, encontró un aumento del filo Proteobacteria y la especie *Enterobacter sakasaki* (bacteria que puede sobrevivir en alimentos secos, incluidos los almidones o la fórmula en polvo para bebés) en pacientes con epilepsia, postulando que al aplicar una dieta cetogénica se evidenció una variabilidad de la MI, lo cual sería una alternativa en el control de las convulsiones [38]. Aunque la MI se ha investigado en varias enfermedades neurológicas individuales, sus características en pacientes con parálisis cerebral y epilepsia siguen siendo inexploradas [37].

Actualmente hay suficiente evidencia científica que indica la importancia de la dieta para el establecimiento, composición, estructura y actividad funcional de la MI. En concreto, las dietas de exclusión (FODMAPs, exenta de gluten o cetogénica), aunque beneficiosas para aquellos pacientes que la requieren, pueden modificar la

composición de la MI, especialmente si son prolongadas [39].

Los estudios en humanos son bastante heterogéneos debido a diferencias en las edades (niños y adultos), diversas patologías (con numerosas etiologías, autismo, esclerosis múltiple) a veces concomitantes con otros tratamientos anticonvulsivantes, variedad en el tipo y la duración de la dieta cetogénica (desde una semana hasta 6 meses), obtención de porcentajes diferentes en los beneficios de la dieta, y distinta secuenciación y análisis de ADN de los datos microbiológicos, entre otros. Por este motivo no se pueden extraer conclusiones muy válidas [40].

Sin embargo, la mayoría de los estudios concluyen que la dieta cetogénica produce cambios importantes en la MI de los pacientes con una pérdida de la diversidad microbiana. Un estudio realizado por Lindefld *et al.*, en un grupo de 12 niños con epilepsia grave, con grupo control, mostró que hubo una disminución de la abundancia relativa de bifidobacterias y un incremento de la abundancia relativa de *E. coli*. Esto pudiera deberse a una disminución en la producción de acetato por parte de especies de *Bifidobacterium* o a un aumento en el pH luminal. Existen especies de *E. coli*, comensales y patógenas. Las especies patógenas o no benéficas se asocian con una diversidad de enfermedades intestinales crónicas, que incluye la enfermedad inflamatoria intestinal (EII). Por consiguiente, la expansión de *E. coli* no benéfica durante la dieta cetogénica podría estar involucrada en la salud intestinal de los pacientes. Incluso, algunos autores han caracterizado microbiológicamente un grupo de pacientes no respondedores a la dieta [41].

Disbiosis intestinal

A medida que aumenta el volumen de datos relacionados con la composición y el potencial funcional de la MI, también se ha ampliado el número de enfermedades que se han relacionado con alteraciones de esta. De hecho, numerosos ejemplos de tales asociaciones potenciales han recibido mayor atención, estableciendo la posibilidad de un vínculo entre la MI y las enfermedades, en patologías como asma, afecciones gastrointestinales (enfermedad celíaca, alergia alimentaria, diarreas, sobrecrecimiento bacteriano en el intestino delgado, enfermedad inflamatoria intestinal), y la obesidad, entre otras patologías [4]. La pérdida del equilibrio del ecosistema intestinal conocida también como disbiosis, presenta una o más variantes, tales como: incremento de patobiontes o microbiota transitoria, disminución de comensales o microbiota benéfica y pérdida de la diversidad microbiana (tanto benéfica como transitoria) [42]. La disbiosis, durante los períodos prenatal, postnatal y niñez, está asociada con afecciones metabólicas y del neurodesarrollo [3].

La disbiosis intestinal en el Trastorno del Espectro Autista (TEA).

Es una de las condiciones más estudiadas a nivel mundial. La alteración de la MI ha sido implicada en los cambios de comportamiento del neurodesarrollo y problemas gastrointestinales en pacientes con autismo. El vínculo entre el intestino, nutrición y el TEA ha proporcionado un nuevo punto de vista, señalando que el manejo de la disbiosis intestinal puede tener un rol fundamental, además de desempeñar un papel en el tratamiento, en el alivio de los síntomas neuroconductuales y gastrointestinales en estos niños. Este hallazgo puede ser un factor determinante en el desarrollo infantil a través del eje microbiota-intestino-cerebro [43]. Aunque no está claro si existe un grupo específico de bacterias disbióticas en el TEA, en general se ha informado una disminución del género *Bifidobacterium* que se utiliza como probiótico con efectos antiinflamatorios, y presencia de los géneros *Prevotella*, *Coprococcus* y *Veillonella*, los cuales son responsables de la fermentación de carbohidratos [44]. No obstante, los filos Firmicute y Proteobacteria también se han visto incrementados en niños con TEA [45].

Un estudio de cohorte informó una disminución relativa en la abundancia de las familias *Ruminococcaceae*, *Lachnospiraceae* y *Erysipelotrichaceae*, además del género *Eubacterium*, que son bacterias clave en la producción de butirato en las heces de niños con TEA, correlacionándose la MI alterada con bajos niveles de butirato fecal [46]. Por otra parte, se ha demostrado que especies de *Clostridium*, *Desulfovibrio*, *Alistipes*, *Akkermansia* y *Sutterella* son más abundantes en las heces de niños con TEA [44]. Especies de *Sutterella* pueden degradar la inmunoglobulina A presente, que protege las células epiteliales de la invasión patobionte [43].

En el rol del eje intestino-cerebro, en la patogénesis del TEA, se cree que la microbiota podría tener un papel mediador de los procesos inflamatorios y la síntesis de neurotransmisores. Por ejemplo, el butirato se ha relacionado con mejoras en los comportamientos repetitivos; probablemente se deba a un efecto de mejora en la permeabilidad de la barrera hematoencefálica por parte de este AGCC. También se ha determinado que existe cierta relación entre la presencia aumentada de microbios asociados al metabolismo del glutamato y el desarrollo de TEA [43]. Estudios sugieren que las alteraciones en el metabolismo microbiano interfieren en el funcionamiento de la microglía, produciendo un aumento de citoquinas proinflamatorias en el cerebro, dando paso a trastornos neurológicos como el TEA [43,46].

Un estudio en Venezuela realizado por Moreno, *et al.* en niños con TEA, con muestras fecales cultivadas bajo condiciones aeróbicas, informó que la alteración microbiana o disbiosis se debió al filo Proteobacteria, donde

las principales especies involucradas fueron: *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis* y *Serratia marcescens*; aunado a esto, el estreñimiento como síntoma gastrointestinal, estuvo relacionado con la disbiosis con respecto al grupo control [47].

Las causas de los trastornos gastrointestinales en niños con TEA pueden incluir disbiosis intestinal, disfunción inmune, sensibilidad a los alimentos, deficiencias de enzimas digestivas y diferencias en el procesamiento sensorial. Muchos estudios sugieren que numerosos niños con TEA experimentan problemas gastrointestinales y un tratamiento eficaz es crucial [48]. Abordar los problemas gastrointestinales en personas con TEA puede mejorar su bienestar general, lo que conlleva un mejor comportamiento, mejor función cognitiva y habilidades educativas. Un manejo adecuado puede mejorar la digestión, la absorción de nutrientes y el apetito, al aliviar el malestar y el dolor físico [49]. Aliviar los síntomas gastrointestinales puede mejorar los patrones de sueño, aumentar los niveles de energía y contribuir a una sensación general de bienestar, lo que en última instancia conduce a una mejor calidad de vida para el individuo y una mejor dinámica familiar. El objetivo principal de las intervenciones gastrointestinales es mejorar el estado nutricional, reducir la gravedad de los síntomas, promover un estado de ánimo equilibrado y aumentar la independencia del paciente [48,49].

Disbiosis intestinal en niños con obesidad

Dado que la obesidad es un factor de riesgo importante para desarrollar síndrome metabólico, en la última década han surgido estudios sobre la disbiosis estructural y funcional de la MI. Un estudio de metaanálisis mostró que especies de *Bacteroides* y *Lactobacillus* son los microbios que más comúnmente se ven involucrados en el sobrepeso en los niños. Sin embargo, hasta ahora, no se han identificado como tal especies o géneros determinados que causen obesidad pediátrica. En los niños obesos se encuentra menor cantidad relativa de especies de *Bifidobacterium* durante la primera infancia que en los niños con peso normal. Basándose en el conocimiento de la MI temprana de los niños, se puede determinar el aumento del peso infantil y controlar los factores que afectan la microbiota temprana, siendo capaz de prevenir el sobrepeso y la obesidad en la niñez posterior. La administración de probióticos/prebióticos, la duración de la ingestión y la preparación de estos mejora los parámetros corporales, los niveles de citoquinas inflamatorias y los productos metabólicos que pueden depender de las diferentes especies bacterianas [50].

Conclusiones

La composición de la microbiota intestinal del recién nacido y los infantes ha venido cosechando relevancia en los últimos años, ya que se ha descubierto que tiene un rol importante en la madurez del sistema inmunológico y la regulación de la mucosa intestinal del niño. La microbiota autóctona es esencial para la vida y la salud de los pequeños. No tenemos una microbiota estable durante toda la vida. Es por ello que desde la vida intrauterina su desarrollo se ve influenciado por numerosos factores como la contaminación intrauterina, el tiempo del embarazo, el tipo de parto, la composición de la dieta, el entorno familiar, la antibioticoterapia y el consumo de probióticos. Por lo tanto, un sistema inmunitario adecuado es fundamental para el desarrollo normal del niño, y de esta manera, poder conseguir la madurez de la MI a la edad de 2 a 3 años, para prevenir ciertas enfermedades a futuro.

Conflicto de intereses

Los autores no tienen conflicto de interés en relación con el artículo que se remite para publicación.

Financiación

No hubo financiamiento para la realización de este artículo.

Referencias

- Wadhwa PD, Buss C, Entringer S, Swanson JM. Developmental origins of health and disease: brief history of the approach and current focus on epigenetic mechanisms. *Semin Reprod Med* 2009; 27:358-68. DOI:10.1055/s-0029-1237424
- Shreiner AB, Kao JY, Young VB. The gut microbiome in health and in disease. *Curr Opin Gastroenterol.* 2015; 31:69-75. DOI:10.1097/MOG.000000000000139
- Daoud G, Navarro D, Díaz, J. Microbiota intestinal en los primeros 1000 días de vida. *Arch Venez Puer Ped.* 2020; 83:4-12. <https://www.svpediatrica.org/repositorio/publicaciones/2020/AVPP%2083-1.pdf>
- Guinane CM, Cotter PD. Role of the gut microbiota in health and chronic gastrointestinal disease: understanding a hidden metabolic organ. *Therap Adv Gastroenterol.* 2013; 6:295-308. DOI:10.1177/1756283X13482996
- Tamburini S, Shen N, Wu HC, Clemente JC. The microbiome in early life: implications for health outcomes. *Nat Med.* 2016; 22:713-22. DOI:10.1038/nm.4142
- Robertson RC, Manges AR, Finlay BB, Prendergast AJ. The human microbiome and child growth—first 1000 days and beyond. *Trends Microbiol.* 2019; 27:131-47. DOI:10.1016/j.tim.2018.09.008
- Thriene K, Michels KB. Human gut microbiota plasticity throughout the life course. *Int J Environ Res Public Health.* 2023; 20:1463. DOI:10.3390/ijerph20021463
- Kennedy KM, de Goffau MC, Perez-Muñoz ME, Arrieta MC, Bäckhed F, Bork P, et al. Questioning the fetal microbiome illustrates pitfalls of low-biomass microbial studies. *Nature.* 2023; 613:639-49. DOI:10.1038/s41586-022-05546-8
- Wang H, Yang GX, Hu Y, Lam P, Sangha K, Siciliano D, et al. Comprehensive human amniotic fluid metagenomics supports the sterile womb hypothesis. *Sci Rep.* 2022; 12:6875. DOI:10.1038/s41598-022-10869-7
- Weerasuriya W, Saunders JE, Markel L, Ho TTB, Xu K, Lemas DJ, et al. Maternal gut microbiota in the postpartum period: A systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2023; 285:130-47. DOI:10.1016/j.ejogrb.2023.03.042
- Stinson LF, Boyce MC, Payne MS, Keelan JA. The not-so-sterile womb: evidence that the human fetus is exposed to bacteria prior to birth. *Front Microbiol.* 2019; 10:1124. DOI:10.3389/fmicb.2019.01124
- Zakis D, Paulissen E, Kornete L, Kaan A, Nicu E, Zaura E. The evidence for placental microbiome and its composition in healthy pregnancies: a systematic review. *J Reprod Immunol.* 2022; 149:103455. DOI:10.1016/j.jri.2021.103455
- Márquez-Ibarra AA, Mariscal-Ramírez BE, González-Ponce AM, Valbuena-Gregorio E. Cambios en la microbiota durante el embarazo: revisión narrativa. *Ginecol Obstet Mex.* 2023; 91:499-515. DOI:10.24245/gom.v91i7.8684
- Maher SE, O'Brien EC, Moore RL, Byrne DF, Geraghty AA, Saldova R, et al. The association between the maternal diet and the maternal and infant gut microbiome: a systematic review. *Br J Nutr.* 2020; 4:1-29. DOI:10.1017/S0007114520000847
- Strobel KM, Juul SE, Hendrixson DT. Maternal nutritional status and the microbiome across the pregnancy and the post-partum period. *Microorganisms.* 2023; 11:1569. DOI:10.3390/microorganisms11061569
- Suárez-Martínez C, Santaella-Pascual M, Yagüe-Guirao G, Martínez-Graciá C. Infant gut microbiota colonization: influence of prenatal and postnatal factors, focusing on diet. *Front Microbiol.* 2023; 14:1236254. DOI:10.3389/fmicb.2023.1236254
- Selma-Royo M, García-Mantrana I, Calatayud M, Parra-Llorca A, Martínez-Costa C, Collado MC. Maternal diet during pregnancy and intestinal markers

- are associated with early gut microbiota. *Eur J Nutr.* 2021; 60:1429-42. DOI:10.1007/s00394-020-02337-7
18. Sinha T, Brushett S, Prins J, Zhernakova A. The maternal gut microbiome during pregnancy and its role in maternal and infant health. *Curr Opin Microbiol.* 2023; 74:102309. DOI:10.1016/j.mib.2023.102309
 19. Bäckhed F, Roswall J, Peng Y, Feng Q, Jia H, Kovatcheva-Datchary P, et al. Dynamics and stabilization of the human gut microbiome during the first year of life. *Cell Host Microbe.* 2015; 17:690-703. DOI:10.1016/j.chom.2015.04.004
 20. Hill L, Sharma R, Hart L, Popov J, Moshkovich M, Pai N. The neonatal microbiome in utero and beyond: perinatal influences and long-term impacts. *J Lab Med* 2021; 45:275-91. DOI:10.1515/labmed-2021-0131
 21. Papadopoulou SK, Mentzelou M, Pavlidou E, Vasios GK, Spanoudaki M, Antasouras G, et al. Caesarean section delivery is associated with childhood overweight and obesity, low childbirth weight and postnatal complications: a cross-sectional study. *Medicina.* 2023; 59:664. DOI:10.3390/medicina59040664
 22. Christian P, Smith ER, Lee SE, Vargas AJ, Bremer AA, Raiten DJ. The need to study human milk as a biological system. *Am J Clin Nutr.* 2021; 113:1063-72. DOI:10.1093/ajcn/nqab075
 23. Yan W, Luo B, Zhang X, Ni Y, Tian F. Association and occurrence of Bifidobacterial phylotypes between breast milk and fecal microbiomes in mother–infant dyads during the first 2 years of life. *Front Microbiol.* 2021; 12:669442. DOI:10.3389/fmicb.2021.669442
 24. Consales A, Cerasani J, Sorrentino G, Morniroli D, Colombo L, Mosca F, et al. The hidden universe of human milk microbiome: origin, composition, determinants, role, and future perspectives. *Eur J Pediatr.* 2022; 181:1811-20. DOI:10.1007/s00431-022-04383-1
 25. Okburan G, Kızıler S. Human milk oligosaccharides as prebiotics. *Pediatr Neonatol.* 2023; 64:231-8. DOI:10.1016/j.pedneo.2022.09.017
 26. Hill L, Sharma R, Hart L, Popov J, Moshkovich M, Pai N. The neonatal microbiome in utero and beyond: perinatal influences and long-term impacts. *J Lab Med* 2021; 45:275-91. DOI:10.1515/labmed-2021-0131
 27. Laursen MF, Bahl MI, Michaelsen KF, Licht TR. First foods and gut microbes. *Front Microbiol.* 2017; 8:356. DOI:10.3389/fmicb.2017.00356
 28. Mosca A, Leclerc M, Hugot JP. Gut microbiota diversity and human diseases: ¿Should we reintroduce key predators in our ecosystem? *Front Microbiol.* 2016; 7:455. DOI:10.3389/fmicb.2016.00455
 29. Singh RK, Chang HW, Yan D, Lee KM, Ucmak D, Wong K, et al. Influence of diet on the gut microbiome and implications for human health. *J Transl Med.* 2017; 15:73. DOI:10.1186/s12967-017-1175-y
 30. Yassour M, Vatanen T, Siljander H, Hämäläinen AM, Härkönen T, Ryhänen SJ, et al. Natural history of the infant gut microbiome and impact of antibiotic treatment on bacterial strain diversity and stability. *Sci Translat Med.* 2016; 8:81. DOI:10.1126/scitranslmed.aad0917
 31. Neuman H, Forsythe P, Uzan A, Avni O, Koren O. Antibiotics in early life: dysbiosis and the damage done. *FEMS Microbiol Rev.* 2018; 42:489-99. DOI:10.1093/femsre/fuy018
 32. Vangay P, Ward T, Gerber JS, Knights D. Antibiotics, pediatric dysbiosis, and disease. *Cell Host Microbe.* 2015; 17:553-64. DOI:10.1016/j.chom.2015.04.006
 33. Bokulich NA, Chung J, Battaglia T, Henderson N, Jay M, Li H, et al. Antibiotics, birth mode, and diet shape microbiome maturation during early life. *Sci Transl Med.* 2016; 8:343ra82. DOI:10.1126/scitranslmed.aad7121
 34. Castañeda Guillot C. Microbiota intestinal y obesidad en la infancia. *Rev Cubana Pediatr.* 2020; 92:e927. <http://scielo.sld.cu/pdf/ped/v92n1/1561-3119-ped-92-01-e927.pdf>
 35. Misra RS. The microbiome, antibiotics, and health of the pediatric population. *EC Microbiol.* 2016; 3:388-90. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC493318/pdf/nihms796715.pdf>
 36. McDonnell L, Gilkes A, Ashworth M, Rowland V, Harries TH, Armstrong D, et al. Association between antibiotics and gut microbiome dysbiosis in children: systematic review and meta-analysis. *Gut Microbes.* 2021; 13:1-18. DOI:10.1080/19490976.2020.1870402
 37. Huang C, Li Y, Feng X, Li D, Li X, Ouyang Q, et al. Distinct gut microbiota composition and functional category in children with cerebral palsy and epilepsy. *Front Pediatr.* 2019; 7:394. DOI:10.3389/fped.2019.00394
 38. Gan Xie, Zhou Q, Chuang-Zhao Q, Wen-Kui D, He-Ping Wa, Yin-Hu L, et al. Ketogenic diet poses a significant effect on imbalanced gut microbiota in infants with refractory epilepsy. *World J Gastroenterol.* 2017; 23:6164-71. DOI:10.3748/wjg.v23.i33.6164
 39. Reddel S, Putignani L, Del Chierico F. The impact of low-FODMAPs, gluten-free, and ketogenic diets on gut microbiota modulation in pathological conditions. *Nutrients.* 2019; 11:373. DOI:10.3390/nu11020373
 40. Olson CA, Vuong HE, Yano JM, Liang QY, Nusbaum DJ, Hsiao EY. The gut microbiota mediates the anti-seizure effects of the ketogenic diet. *Cell.* 2018; 173:1728-41. DOI:10.1016/j.cell.2018.04.027

41. Lindefeldt M, Eng A, Darban H, Bjerkner A, Zetterström CK, Allander T, et al. The ketogenic diet influences taxonomic and functional composition of the gut microbiota in children with severe epilepsy. *NPJ Biofilms Microbiomes*. 2019; 5:5. DOI:10.1038/s41522-018-0073-2
42. Moreno X. Disbiosis en la microbiota intestinal. *GEN*. 2022; 76:17-23. http://caelum.ucv.ve/ojs/index.php/rev_gen/article/view/24183
43. Kaakoush NO. *Sutterella* species IgA-degrading bacteria in ulcerative colitis. *Trends Microbiol*. 2020; 28:519-22. DOI:10.1016/j.tim.2020.02.018
44. Fattorusso A, Di Genova L, Dell'Isola GB, Mencaroni E, Esposito S. Autism spectrum disorders and the gut microbiota. *Nutrients*. 2019; 11:521. DOI:10.3390/nu11030521
45. Moreno-Calderón X, Vialva-Guerrero A, Núñez-Bello M, Macero-Esteves C, López-Barrera K, Márquez-Duque A, et al. Estudio observacional de la microbiota intestinal aeróbica. *Kasmera*. 2020; 48:e48231547. DOI:10.5281/zenodo.4053038
46. Liu S, Li E, Sun Z, Fu D, Duan G, Jiang M, et al. Altered gut microbiota and short chain fatty acids in Chinese children with autism spectrum disorder. *Sci Rep*. 2019; 9:287. DOI:10.1038/s41598-018-36430-z
47. Moreno X, Santamaria G, Sánchez R, Olivares A, Garcés F. Disbiosis aeróbica y síntomas gastrointestinales y conductuales en niños con trastorno del espectro autista. *ACSVBE*. 2018; 21:36-43. http://saber.ucv.ve/ojs/index.php/rev_ACSVBE/article/view/21232
48. Al-Beltagi M, Saeed NK, Bediwy AS, Elbeltagi R, Alhawamdeh R. Role of gastrointestinal health in managing children with autism spectrum disorder. *World J Clin Pediatr*. 2023; 12:171-96. DOI:10.5409/wjcp.v12.i4.171
49. Moreno X, Olivares A, Sánchez R, Santamaría G, Garcés F, et al. Disbiosis en niños con trastorno autista antes y después de un tratamiento biológico y nutricional. *Arch Venez Puer Ped*. 2019; 82:15-20. http://saber.ucv.ve/ojs/index.php/revista_avpp/article/view/25070
50. Yao-Jong Y, Yen-Hsuan N. Gut microbiota and pediatric obesity/non-alcoholic fatty liver disease. *J Formosan Med Assoc*. 2019; 118:57-60. DOI:10.1016/j.jfma.2018.11.006