

ORIGINAL

Influencia de la gestación, el parto y el tipo de lactancia sobre la microbiota intestinal del neonato

C. López Moriana, N. Mach

Estudis de Ciències de la Salut. Universitat Oberta de Catalunya (UOC). Barcelona

Resumen

Introducción: Los momentos inmediatos al nacimiento son muy importantes para el establecimiento de la microbiota intestinal, que contribuye al desarrollo del intestino, la prevención de la colonización de patógenos, la digestión y la síntesis de nutrientes, así como a la maduración del sistema inmunitario y neuronal. La colonización intestinal se produce principalmente durante los primeros días de vida, influida por diversos factores, como el tipo de parto y lactancia, al igual que las características del medio en el que se encuentra el neonato. Además, la diferente composición de la microbiota intestinal y su funcionalidad parece estar asociada a la dieta, tanto materna como del recién nacido. En este artículo se hace una revisión actualizada de la literatura científica sobre la influencia del tipo de parto y la lactancia, así como la suplementación de prebióticos y probióticos en la madre y el neonato, en la composición de la microbiota intestinal de los recién nacidos.

Métodos: En este trabajo se analizan con detalle 19 artículos publicados en los últimos 10 años obtenidos en diferentes bases de datos (NCBI, Web of Science, Elsevier Journal, Science Direct). Se han analizado estudios realizados únicamente en humanos.

Resultados: Los tipos de parto y lactancia pueden modificar la composición de la microbiota intestinal del neonato. Además, la suplementación de probióticos en las madres y los neonatos puede aumentar los géneros *Bifidobacterium* y *Lactobacillus* en el intestino del recién nacido. No obstante, se necesitan más estudios para evaluar los efectos de los probióticos en el desarrollo y la funcionalidad de la microbiota intestinal de los neonatos. Por otro lado, la suplementación de prebióticos puede inducir la producción de metabolitos secundarios capaces de modular el epigenoma del neonato.

Conclusiones: Se requieren nuevos estudios para investigar los mecanismos exactos que propician las modificaciones del microbioma neonatal y las posibles estrategias nutricionales personalizadas para un adecuado desarrollo de los niños.

©2014 Ediciones Mayo, S.A. Todos los derechos reservados.

Palabras clave

Neonato, gestación, parto, lactancia, microbiota intestinal, prebióticos, probióticos

Abstract

Title: Influence of pregnancy, birth and type of lactation on infant gut microbiota

Introduction: The postnatal period is important for intestinal microbiota establishment, which is involved with the intestinal development, prevention of pathogens colonization, digestion and synthesis of nutrients, as well as immune and neuronal systems maturation. Intestinal colonization takes place during the first days of life, being influenced by the method of delivery, type of lactation, and the environment. Furthermore, the microbiota composition and functionality might be influenced by maternal and neonatal diet. The objective of this review was to present scientific evidence published during the last years regarding the role of delivery methods, type of lactation, supplementation with pre and probiotics on neonatal intestinal microbiota composition.

Methods: In this work, more than 19 articles published during the last 15 years and obtained from different specialized databases (NCBI, Web of Science, Elsevier Journal, Science Direct) are included. We have analysed studies related to humans.

Results: The method of delivery and type of lactation might modify the intestinal microbiota in new-borns. Supplementation with probiotics increased the *Bifidobacterium* and *Lactobacillus* genera. More studies are needed to evaluate the effects of probiotics in the development and functionality of intestinal microbiota in the newborns. Supplementation with prebiotics may induce the production of secondary metabolites that are able to modulate the newborn epigenome's.

Conclusions: More studies are needed to elucidate the exact mechanisms that modifies in the microbiota composition and describe personalized nutritional strategies to enhance the newborn development.

©2014 Ediciones Mayo, S.A. All rights reserved.

Keywords

Newborn, pregnancy, birth, lactation, intestinal microbiota, prebiotics, probiotics

Fecha de recepción: 22/07/13. Fecha de aceptación: 9/09/13.

Correspondencia: N. Mach. Estudis de Ciències de la Salut. Universitat Oberta de Catalunya (UOC). Avda. del Tibidabo, 39. 08035 Barcelona. Correo electrónico: nuria.mach@uoc.edu

Introducción

El intestino humano contiene un gran ecosistema de más de 1 trillón de microorganismos¹. Diversos estudios sugieren que la composición y la funcionalidad de la microbiota en un adulto pueden estar definidas por las primeras colonizaciones del intestino del neonato²⁻⁵. Los phyla más abundantes en el tracto intestinal de neonatos sanos en las 2 primeras semanas de vida son: proteobacterias (46%), firmicutes (45%), actinobacterias (2%) y bacteroidetes (7%)⁶. El establecimiento de la microbiota intestinal del recién nacido tiene lugar principalmente durante el parto, cuando entra en contacto con los microorganismos presentes a su alrededor, aunque Thum et al.⁷ han sugerido que el contacto del feto con los microorganismos de la madre puede tener lugar en el útero, mediante la ingestión de líquido amniótico y la transferencia transplacentaria de factores en la sangre. En el caso de un parto natural, los microorganismos que colonizan el intestino del neonato proceden inicialmente del líquido ingerido en su paso por el canal del parto, provenientes del tracto reproductivo, digestivo y urinario de la madre⁸. Si el parto es por cesárea, la flora bacteriana de la piel de los padres y el ambiente es la que predomina en la colonización inicial del intestino del recién nacido⁹⁻¹¹. Independientemente del tipo de parto, la leche materna, rica en polímeros de oligosacáridos, puede influir sobre la composición y la diversidad de la microbiota, protegiendo al recién nacido de bacterias patógenas¹². Algunas de las bacterias más representativas durante la lactancia pertenecen al género *Staphylococcus*, *Streptococcus* y *Bifidobacterium*. Debido a la influencia de la microbiota materna sobre la colonización intestinal del neonato durante sus primeros días de vida⁷, se ha sugerido que la suplementación nutricional con prebióticos y probióticos durante la gestación puede mejorar la composición y la función de la microbiota vaginal e intestinal de la madre, influyendo sobre el desarrollo y la maduración del tracto gastrointestinal del neonato^{13,14}. Por ejemplo, los metabolitos producidos por ciertas cepas de probióticos (p. ej., butirato) se han propuesto como moduladores epigenéticos mediante el mecanismo de desacetilación de las histonas¹⁵, mecanismo con funciones antiinflamatorias y anticancerígenas¹⁶.

Sin embargo, los datos sobre la interacción entre el tipo de parto, el tipo de lactancia y el uso de probióticos y prebióticos durante la gestación o como suplemento posnatal en el neonato no son del todo consistentes. Por ello, este artículo revisa y presenta las evidencias científicas publicadas hasta el momento sobre el efecto del tipo de nacimiento, el tipo de lactancia y la suplementación de la madre y el neonato con prebióticos y probióticos en la composición de su microbioma intestinal.

Materiales y método

Para la realización de esta revisión se han consultado las principales revistas y bases de datos (NCBI, Web of Science, Elsevier Journal, Scirus, Science Direct, The Scientific World of

Journal, Nature Publishing Group). Se han revisado los ensayos clínicos y epidemiológicos realizados durante los últimos 10 años. Las palabras clave utilizadas han sido: neonato, gestación, parto, lactancia, microbiota intestinal, prebióticos y probióticos. Se han encontrado un total de 99 artículos, de los cuales se han excluido los estudios realizados en animales y en cultivos celulares *in vitro*, así como las revisiones y los artículos de libros. También se han excluido los artículos que no presentaban específicamente la descripción de la composición de la microbiota intestinal de los neonatos. De este modo, se ha analizado con detalle un total de 19 artículos: 7 con respecto al periodo de embarazo, 3 con respecto al parto, y 9 con respecto a la lactancia y el uso de prebióticos y probióticos. La mayoría de los artículos consultados son estudios de casos y controles doble ciego, aunque también se incluyó 1 estudio de cohortes. Los estudios relacionados con la suplementación de probióticos y prebióticos en los neonatos o en las madres, así como su efecto sobre el desarrollo y el establecimiento de la microbiota intestinal infantil, se describen con detalle en la tabla 1.

Resultados

Recientemente se ha sugerido que durante la gestación puede existir un primer contacto entre el feto y los microorganismos de la madre o metabolitos secundarios, determinando el riesgo de transmisión transversal de algunas enfermedades y la colonización del intestino del neonato. Así, por ejemplo, en el caso de los neonatos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) preparto, Frank et al.¹⁷ demostraron una alta prevalencia de *Gardnerella vaginalis* en la microbiota cervicovaginal de las madres, comparada con la de las madres que no transmitieron este virus. Asimismo, Karlsson et al.¹⁸ describieron que la microbiota de los neonatos de partos naturales a término difería de los neonatos con gestación más larga de lo previsto. Concretamente, el género *Lactobacillus* se encontró en todos los neonatos, aunque las proporciones de *Bifidobacterium*, *Enterococcus*, *Enterobacteriaceae* y *Bacteroides fragilis* difirieron entre ambos grupos. La prevalencia de proteobacterias gramnegativas fue mayor en niños nacidos de una gestación más larga de lo previsto, mientras que la prevalencia de firmicutes grampositivos fue mayor en niños nacidos a término¹⁸. No obstante, la alimentación de la madre durante la gestación puede influir sobre la microbiota intestinal de los neonatos (tabla 1). Durante la gestación, la composición de la microbiota intestinal y vaginal de las mujeres puede cambiar, lo que puede determinar las primeras colonizaciones intestinales del neonato. Precisamente, Rinne et al.¹⁹ demostraron que la suplementación materna con probióticos *Lactobacillus rhamnosus* GG durante la gestación y los primeros 6 meses posparto podía aumentar significativamente la proporción de los géneros *Lactobacillus*, *Enterococcus* y *Clostridia* intestinales durante los 2 primeros años de vida de los niños. Gueimonde et al.²⁰, tras suplementar a las madres con *Lactobacillus* GG durante la gestación, describieron un incremento de la diversidad de la microbiota intestinal en los neonatos y un estableci-

miento de la microbiota bifidobacterial. Más concretamente, a los 3 días de nacer, los niños cuyas madres tomaron probióticos tenían más cantidad de *Bifidobacterium breve* y menos de *Bifidobacterium adolescentis*, además de haber incrementado la diversidad de la microbiota intestinal. Grzeskowiak et al.²¹ describieron que la suplementación con probióticos a 79 mujeres durante los 2 últimos meses de la gestación y 2 meses posparto aumentó la cantidad de bifidobacterias en las heces del neonato (tabla 1). Comparando los casos de niños que lactaban al pecho, estos autores observaron más cantidad de bifidobacterias en el grupo en que la madre tomó probióticos, sobre todo *Akkermansia*, *Clostridium histolyticum* y *Prevotella*, además de un mayor porcentaje de *Lactobacillus* y *Enterococcus*. A pesar de la influencia de los probióticos suplementados en las madres en la diversidad microbiana intestinal de los neonatos, Ismail et al.²² no encontraron efectos de la suplementación de *Lactobacillus* GG en el final de la gestación sobre la diversidad microbiana intestinal del neonato y en la prevención del riesgo de ciertas patologías, como las alergias. De manera similar, Shadid et al.²³ describieron que la suplementación en 48 mujeres durante la gestación con 3 g diarios de prebióticos, como los oligosacáridos resistentes a la degradación, modificó la microbiota materna, incrementando la proporción del género *Bifidobacterium*, pero estas modificaciones no se transfirieron a los neonatos²³ (tabla 1).

La relación entre el tipo de parto y su influencia en la composición y la funcionalidad de la microbiota del neonato, así como los parámetros asociados a su desarrollo, han empezado a investigarse con detalle. En esta línea, Gronlund et al.²⁴ demostraron que la cesárea modifica la microbiota intestinal durante más de 6 meses posparto. Los niños nacidos por cesárea presentaron una proporción menor de *Bacteroides fragilis* comparado con los neonatos nacidos por parto natural. Pandey et al.²⁵, tras estudiar la microbiota fecal de niños nacidos por cesárea o parto natural, sugirieron que la microbiota de los neonatos por cesárea presentaba una diversidad bacteriana superior comparada con la de los nacidos por parto natural. Las especies más abundantes en los neonatos por parto natural eran *Acinetobacter* sp., *Bifidobacterium* sp. y *Staphylococcus* sp. En el caso de los niños nacidos por cesárea, la microbiota fecal predominante estaba representada por *Citrobacter* sp., *Escherichia coli* y *Clostridium difficile*, sin presencia de *Bifidobacterium* sp. Se sugiere que si la microbiota intestinal es diferente en función del tipo de parto, el desarrollo del sistema inmunitario del neonato debería ser diferente. Hasta el momento, se ha descrito que un aumento en la composición de las bacterias de los géneros *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* (normalmente asociados al parto natural) puede inhibir el crecimiento de patógenos, produciendo componentes bactericidas y metabolitos de pH bajo que impiden su crecimiento²⁶. De manera significativa, Domínguez-Bello et al.¹¹ han descrito que los recién nacidos por parto natural tienden a presentar niveles más elevados de *Lactobacillus* spp. en las heces, la piel, la boca y la nasofaringe, en concordancia con la microbiota vaginal dominante de las madres. En cambio, en los neonatos por

cesárea, las comunidades bacterianas representadas en el intestino y los otros tejidos estudiados eran más parecidas a las encontradas en la superficie de la piel de los progenitores, dominadas por *Staphylococcus*, *Corynebacterium* y *Propionibacterium* spp. En contraste con sus madres, los neonatos presentaron comunidades bacterianas indiferentes entre la piel, la boca, la nasofaringe y el intestino, independientemente del tipo de parto, lo que demuestra que en los primeros días de vida la microbiota humana está homogéneamente distribuida en el cuerpo.

Además del tipo de parto, el tipo de lactancia y su suplementación con probióticos y prebióticos son factores que puede influir en el desarrollo y la composición de la microbiota intestinal del neonato. Varios autores han demostrado que la suplementación de los neonatos con los géneros probióticos *Bifidobacterium* y *Lactobacillus* ha conseguido aumentar su proporción en las heces durante ésta y hasta 6 meses después. Más concretamente, Brunser et al.²⁷, tras evaluar el efecto de fórmulas de lactancia con fructooligosacáridos o *Lactobacillus johnsonii* La1, demostraron que el grupo de recién nacidos suplementados con probióticos tenían más cantidad de *Lactobacillus* en los días 7 y 21, *Enterobacteriaceae* en los días 7, 21 y 42, y *Enterococcus* sp. a las 3 semanas. De manera similar, Underwood et al.²⁸ trataron a niños prematuros con dos especies de *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* y fructooligosacáridos durante 28 días, y demostraron una mayor tendencia a la colonización con bifidobacterias, sin diferencias en la ganancia de peso o en la producción de ácidos grasos de cadena corta (p. ej., butirato). En los niños que necesitan lactancia con fórmula, algunos estudios recientes demuestran que se puede conseguir una composición de la microbiota intestinal más parecida a los niños con lactancia natural al usar una fórmula infantil con probióticos y/o prebióticos^{29,30}. Scalabrin et al.²⁹ han demostrado que en los niños lactantes con fórmula, la suplementación con polidextrosa o galactooligosacáridos provoca un efecto bifidogénico parecido al de los niños alimentados con lactancia materna. El efecto bifidogénico también se observó en los neonatos lactados con fórmula suplementada con *Bifidobacterium longum*³⁰, y en recién nacidos lactantes con fórmula suplementados con galactooligosacáridos o fructooligosacáridos de cadena larga³¹. Vivatvakin et al.³² sugirieron que había similitudes incluso en el tiempo de vaciado gástrico y el tiempo de tránsito intestinal, aunque todavía existe cierta controversia respecto a este tema^{31,33}. En los neonatos alimentados por vía parenteral, la suplementación de *L. rhamnosus* GG durante los 3 primeros días de vida aumentó el crecimiento de esta bacteria en el intestino, sin disminuir la presencia de organismos patogénicos³⁴. Igualmente, Rougé et al.³⁵ demostraron que la suplementación de probióticos por vía enteral de *Bifidobacterium longum* BB536 y *L. rhamnosus* GG en neonatos aumentó su proporción en las heces, sin efecto en la tolerancia de la alimentación enteral. La colonización de *Bifidobacterium* spp. también fue superior en los neonatos de bajo peso al nacer y suplementados con *Bifidobacterium bifidum* OLB6378 antes de las 48 horas posparto³⁶ (tabla 1).

TABLA 1

Estudios relacionados con la suplementación de probióticos y prebióticos en los neonatos o las madres, y su efecto sobre el desarrollo y el establecimiento de la microbiota intestinal infantil

Autor	Tipo de estudio	Muestra	Objetivos	Método
Brunser et al. ²⁷	Estudio aleatorizado controlado con placebo, doble ciego	76 niños recién nacidos (4 meses)	Evaluar el efecto de fórmulas de lactancia con FOS como prebiótico	3 grupos; uno con una fórmula control, otro con la fórmula con FOS y un tercero con la fórmula con probióticos (<i>Lactobacillus johnsonii La1</i>) durante 13 semanas. Después recibían la fórmula control los 3 grupos durante 2 semanas más. Además, se reclutó a 1 grupo de lactantes al pecho como referencia. El análisis de las muestras de heces en las semanas 7 y 15 se realizó mediante técnicas FISH
Chrzanowska-Liszewska et al. ³⁴	Estudio aleatorizado controlado con placebo, doble ciego	46 niños de 0-3 días después del parto	Comparar las poblaciones microbianas de las heces de niños prematuros alimentados con fórmula o fórmula con probióticos	2 grupos aleatorizados con dos fórmulas diferentes: LGG o un placebo. Análisis de heces en los días 7, 21, 42
Grzeskowiak et al. ²¹	Estudio aleatorizado controlado con placebo, doble ciego	79 mujeres embarazadas y 81 recién nacidos	Analizar el impacto de la administración de probióticos en madres o niños en la composición de la microbiota infantil	2 grupos: grupo con suplemento de probióticos a las madres durante 2 meses antes y 2 después del parto; grupo con suplemento de probióticos a niños de máximo 1 mes de vida durante otros 4 meses. Análisis microbiano realizado con métodos FCM-FISH y RT-qPCR
Gueimonde et al. ²⁰	Estudio aleatorizado controlado con placebo	Madres y niños recién nacidos	Comparar las bifidobacterias en la transmisión madre-hijo en el parto y la lactancia después de la suplementación con LGG	2 grupos, uno con suplementación de LGG en madres y otro con placebo. Evaluación mediante PCR específica para la composición bacteriana en heces en madres antes y después del parto y los niños a los 5 días y 3 semanas
Hascoët et al. ³⁰	Estudio aleatorizado controlado con placebo, doble ciego	190 recién nacidos sanos	Evaluar el efecto bifidogénico de una fórmula con proteína de suero pero baja en fosfato y otras proteínas, simulando una composición más cercana a la leche materna humana	2 grupos: uno con la fórmula y <i>Bifidobacterium longum</i> (BL999) y otro con una fórmula control durante 4 meses. Un grupo de lactantes al pecho fue usado como población de referencia. Muestras de heces recogidas a los 2 meses y analizadas con UFC/g
Ismail et al. ²²	Estudio aleatorizado controlado con placebo, doble ciego	98 recién nacidos susceptibles de presentar enfermedades alérgicas	Relacionar el consumo de LGG en la madre, y posteriormente en los niños, con el desarrollo de la microbiota infantil	2 grupos: uno con administración de probióticos y otro con placebo en forma de yogur para la madre, alimentando a los niños al pecho. Análisis T-RFLP de los genes <i>16S rRNA</i> para comparar las comunidades bacterianas del niño usando enzimas restrictivas en los días 3, 7, 28, 90 y 180 después del parto, además de un cuestionario sobre síntomas de alergia en los meses 3, 6 y 12
Magne et al. ³¹	Estudio aleatorizado controlado con placebo, doble ciego	82 recién nacidos sanos (3 meses)	Evaluar el efecto de la fórmula de lactancia con probióticos; oligosacáridos solos o en combinación con oligosacáridos	3 fórmulas: una a base de proteína de suero, otra con además GOS y LcFOS, y la última, además, con pAOS. Evaluación durante el periodo de lactancia parcial y 2 meses después del cese de la lactancia con recuentos de las bacterias mediante hibridación <i>in situ</i> acoplada a la citometría de flujo
Rinne et al. ¹⁹	Estudio aleatorizado controlado con placebo, con 2 años de seguimiento	132 recién nacidos	Análisis del efecto de la administración de probióticos sobre los síntomas gastrointestinales, el llanto y la microbiota intestinal	Suplemento de probióticos LGG o placebo antes del parto y 6 meses después. Evaluación la semana 7 y 12 después de nacer para los síntomas y cultivos microbianos en los meses 6, 12, 18 y 24

Resultados	Mecanismos
Al principio, el grupo de referencia tenía más cantidad de <i>Bifidobacterium</i> y <i>Lactobacillus</i> y menos de <i>Enterobacteriaceae</i> , aunque estas cantidades se normalizan con los grupos de estudio en las semanas 7 y 15. La fórmula con probióticos aumentó el recuento de <i>Lactobacillus</i> (88%) en la semana 7, pero en la semana 15 disminuyeron al 17%. Un aumento de la cantidad de <i>Bifidobacterium</i> se observó en los tres grupos, similar al grupo de referencia	Mayor efectividad de probióticos para la influencia en la microbiota intestinal
El grupo con probióticos tenía más cantidad de <i>Lactobacillus</i> en los días 7 y 21, <i>Enterobacteriaceae</i> en los días 7, 21 y 42, <i>Enterococcus</i> sp. en el día 21, y <i>Staphylococcus</i> en los días 7 y 42. No se observaron diferencias significativas en el aumento de peso	La adición de probióticos conllevó un rápido crecimiento de LGG, pero no de organismos patógenos
Comparando los casos de niños que lactaban al pecho, se ha observado más cantidad de <i>Bifidobacterium</i> en el grupo en que la madre tomó probióticos, sobre todo <i>Akkermansia</i> , <i>Clostridium histolyticum</i> y <i>Prevotella</i> ; además de un mayor porcentaje de <i>Lactobacillus-Enterococcus</i>	Sugieren una influencia directa del modo de alimentación y la microbiota
A los 3 días de nacer, los niños cuyas madres tomaron probióticos tenían más cantidad de <i>B. breve</i> y menos de <i>B. adolescentis</i> , además de haber incrementado la diversidad de la microbiota intestinal	No conocido
El recuento de <i>Bifidobacterium</i> fue más elevado en el grupo que recibió la fórmula de estudio, y la composición era más parecida a los niños lactantes al pecho (50% <i>Bifidobacterium</i> , 8% <i>Enterobacteriaceae</i> , <10% <i>Clostridium</i>) que en el grupo control (22% <i>Bifidobacterium</i> , 13% <i>Enterobacteriaceae</i> y 19% <i>Clostridium</i>). Sin diferencias significativas en el crecimiento, la tolerancia digestiva o los efectos adversos	No conocido, aunque una fórmula más parecida a la leche humana tiene un efecto más bifidogénico
La administración de LGG a las madres al final del embarazo no modificó el número de bacterias en el intestino del niño	No conocido
La cantidad total de bacterias no se vio alterada por el tiempo o el tipo de alimentación, aunque aumentó la proporción de <i>Bifidobacterium</i> genus y disminuyó la proporción de <i>Bacteroides</i> y <i>Clostridium coccoides</i> en los dos grupos con oligosacáridos. Además, la proporción de <i>Bifidobacterium</i> era mayor en el grupo con oligosacáridos ácidos	Los efectos de la leche de continuación después del cese de la lactancia parecen minimizar la alteración de la microbiota fecal promoviendo la proporción de <i>Bifidobacterium</i> , sobre todo si hay oligosacáridos ácidos
El grupo control presentó menos <i>Lactobacillus</i> , <i>Enterococcus</i> y <i>Clostridium</i> después de 2 años. El género <i>Clostridium</i> fue descrito como biomarcador de la microbiota en niños sanos	No conocido

(Continúa)

Discusión

La composición y la funcionalidad de la microbiota intestinal del neonato dependen de la interacción entre diferentes factores. Algunos estudios recientes proponen que la gestación influye en ella significativamente³⁷⁻³⁹, a pesar de que históricamente se ha considerado que los individuos nacían estériles y que la primera exposición microbiana se producía durante el paso por el canal del parto⁴⁰. No obstante, durante los últimos años se han observado especies de *Enterococcus* y *Lactobacillus* en el cordón de neonatos sanos³⁹, el líquido amniótico⁴¹, el meconio³⁸ y la placenta³⁷ sin evidencia de infección. Una de las hipótesis sobre las cuales se defiende esta influencia es la translocación de la microbiota materna en el líquido amniótico, que estimula una respuesta inmunitaria e induce el desarrollo del sistema inmunitario asociado a las mucosas del feto⁴². Además, el hecho de que los neonatos no reaccionen de manera adversa frente a la exposición del microbioma en el canal del parto hace pensar en la existencia de mecanismos de regulación compleja que empiezan a madurar durante el proceso fetal⁴³. Clínicamente, Frank et al.¹⁷ han propuesto que las alteraciones de la microbiota vaginal de madres infectadas por el VIH incrementan el riesgo perinatal de transmisión maternofetal por contacto directo, aunque se debe evaluar mejor el riesgo de transmisión transversal mediante estudios de cohortes extensas. Los resultados publicados hasta la fecha no aportan evidencias sólidas sobre el *cross-talk* entre el microbioma materno y el feto. Si el conocimiento sobre el posible mecanismo de colonización embrionaria avanza, una posible ventana se abre respecto a la colonización temprana y la programación fetal. Paralelamente, diferentes estudios han intentado describir los mecanismos mediante los cuales la administración de probióticos y prebióticos durante la gestación pueden determinar la composición de la microbiota intestinal del neonato, mediante la modificación de la microbiota urogenital de la madre o del epigenoma del feto. *Grosso modo*, los estudios presentados en la tabla 1 muestran que la suplementación de las madres gestantes con probióticos aumenta la proporción de los géneros *Bifidobacterium* y *Lactobacillus* en las heces de los neonatos. En cuanto a la suplementación de las madres gestantes con prebióticos, una de las teorías más recientes asume que el consumo de prebióticos durante la gestación puede estimular la producción de metabolitos bacterianos secundarios que pueden absorberse en el torrente sanguíneo y pasar a los embriones o fetos, favoreciendo su desarrollo. Aunque Shadid et al.²³ han descrito una modificación en la composición de la microbiota materna y sus metabolitos secundarios después de la ingestión de prebióticos, actualmente no existen evidencias científicas sobre la interacción entre estos metabolitos y la microbiota intestinal del neonato o su epigenoma.

Por otro lado, el parto es uno de los factores más decisivos para la colonización intestinal del neonato, ya que existe un contacto directo con el tracto genitourinario y digestivo de la madre. Aunque se necesitan más estudios para relacionar diferentes condiciones de parto con la composición y la funcio-

TABLA 1

Estudios relacionados con la suplementación de probióticos y prebióticos en los neonatos o las madres, y su efecto sobre el desarrollo y el establecimiento de la microbiota intestinal infantil (continuación)

Autor	Tipo de estudio	Muestra	Objetivos	Método
Rougé et al. ³⁵	Estudio aleatorizado controlado con placebo, doble ciego	94 recién nacidos con 3 días de vida más o menos	Evaluar la eficacia de los probióticos en la tolerancia digestiva de la nutrición enteral en niños nacidos con peso muy bajo o extremadamente bajo	2 grupos: uno con suplemento de probióticos por vía enteral (<i>Bifidobacterium longum</i> BB536 y LGG) y otro con placebo. Se realizaron 4 análisis secuenciales de heces (calprotectina) para evaluar los efectos
Scalabrin et al. ²⁹	Estudio aleatorizado controlado con placebo, doble ciego	230 niños recién nacidos	Evaluar el efecto de la fórmula infantil con PDX y GOS en la microbiota fecal y la secreción de IgA (slgA)	2 grupos: uno con una fórmula control o fórmula con PDX/GOS durante 60 días, con referencias de un tercer grupo que se alimentaban al pecho
Shadid et al. ²³	Estudio piloto aleatorizado, controlado con placebo, doble ciego	48 embarazadas y sus recién nacidos	Evaluar si la suplementación de GOS y LcFOS en los últimos 3 meses de embarazo tiene un efecto en la microbiota materna y del recién nacido en los días 5, 20 y 182	Suplemento 3 veces al día con 3 g de GOS/LcFOS o placebo desde la semana 25 tras el parto. Análisis de la microbiota con hibridación fluorescente <i>in situ</i> y RT-qPCR en madres y niños, además de diferentes parámetros inmunológicos
Vivatvakin et al. ³²	Estudio aleatorizado controlado con placebo, doble ciego	144 niños sanos recién nacidos a término	Comparar los indicadores de bienestar gastrointestinal en lactantes con una fórmula con predominio de proteína de suero con ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga, GOS y FOS, y otros lactantes con una fórmula control con predominio de caseína sin ingredientes adicionales	2 grupos: uno con la fórmula de estudio y otro con la fórmula control exclusivamente desde los 30 días hasta los 4 meses de edad, con un grupo de niños lactantes al pecho como referencia. Evaluación del crecimiento en los meses 1, 2, 3 y 4, caracterización de heces, frecuencia de regurgitación, vómitos, llantos y cólicos. Análisis de heces, vaciado gástrico y tiempo de tránsito intestinal a los 2 meses
Yamasaki et al. ³⁶	Estudio piloto prospectivo con 2 grupos aleatorizados	36 recién nacidos	Evaluar la eficacia y la seguridad de la administración temprana de <i>Bifidobacterium bifidum</i> OLB6378 para mejorar la colonización bacteriana y la nutrición enteral en niños con muy bajo peso al nacer	A un grupo se le administró probióticos antes de 48 horas después de nacer y al otro después de las 48 horas

FCM-FISH: *fluorescent in situ hybridization coupled with flow cytometry*; FISH: *fluorescent in situ hybridization*; FOS: fructooligosacáridos; GOS: oligosacáridos; LcFOS: fructooligosacáridos de cadena larga; LGG: *Lactobacillus rhamnosus* GG; pAOS: pectinas derivadas de ácidos oligosacáridos; PDX: polidextrosa; RT-qPCR: *real time quantitative polymerase chain reaction*; T-RFLP: *terminal restriction fragment length polymorphism*; UFC: unidades formadoras de colonias.

alidad de la microbiota intestinal del neonato, parece ser que el tipo de parto modifica el establecimiento de la microbiota intestinal. En el caso del parto natural, las familias bacterianas dominantes en el intestino del recién nacido son anaeróbicas facultativas de las familias *Enterobacteriaceae* y *Lactobacillaceae*. Por lo que respecta a las influencias externas después de nacer, la cuestión que más se ha investigado durante la última década es el tipo de lactancia. Significativamente, los resultados de la tabla 1 muestran que en los niños lactados con fórmula o nutrición enteral, una suplementación con probióticos puede inducir una composición intestinal parecida a la de los niños con lactancia materna. No obstante, la mayoría de ensayos se han realizado en cohortes muy pequeñas. Por tanto, se precisan más estudios para evaluar los efectos de los probióti-

cos y prebióticos en el desarrollo de la microbiota intestinal, así como el *cross-talk* entre la microbiota intestinal y la modulación y maduración del sistema inmunitario que asegure al organismo la defensa frente a diversas patologías, como las enfermedades autoinmunes, gastrointestinales, metabólicas o alergias tardías⁴⁴. De esta manera, se podrá realizar una aproximación más correcta de las características del microbioma del neonato, su actividad y sus necesidades para favorecer un desarrollo adecuado del organismo del niño. Conociendo con más detalles todos los factores predisponentes a la disbiosis intestinal, se podrá actuar sobre algunos de ellos para disminuir el riesgo de modificación de la microbiota y el consecuente desarrollo de ciertas enfermedades. Además, se requiere focalizar la investigación no únicamente en la descripción filo-

Resultados	Mecanismos
Los resultados de los análisis fueron similares entre los 2 grupos. Únicamente se observó más cantidad de <i>Bifidobacterium longum</i> BB536 y LGG en el grupo con probióticos Los niños con bajo peso extremo no aumentaron la tolerancia a la alimentación enteral, pero los niños con un peso >1.000 g redujeron el tiempo para conseguir la alimentación enteral completa	
Los niños que consumieron probióticos tenían heces más blandas y la microbiota más parecida al grupo que lactaba al pecho, con tendencia a tener más cantidad de <i>Bifidobacterium</i> total en el día 30. Diferencia de cantidad de <i>B. infantis</i> y <i>B. longum</i> entre los 2 grupos el día 60. Sin diferencias significativas entre los 2 grupos para la sIgA	La fórmula con PDX/GOS tiene efectos más parecidos a la leche materna
En las madres, la cantidad de <i>Bifidobacterium</i> era más elevada en el grupo suplementado con probióticos, pero la proporción de los géneros <i>Bifidobacterium</i> y <i>Lactobacillus</i> no fue distinta en los 2 grupos de neonatos. Los parámetros inmunológicos tampoco eran significativamente diferentes. Tanto en las madres como en los hijos, el índice de <i>Bifidobacterium</i> disminuyó con el tiempo	No conocido
El grupo de estudio presentó resultados variables en la textura de las heces. Aun así, la composición de la microbiota, el vaciado gástrico y el tiempo de tránsito intestinal eran más parecidos a los del grupo de referencia Sin diferencias significativas en los parámetros de crecimiento	No conocido, aunque una fórmula más parecida a la leche humana parece aportar más efecto gastrointestinal
Después de 10 días, ambos grupos mantenían el mismo volumen de alimentación enteral y muestras fecales sin grandes diferencias. Pero el aumento de peso era ligeramente superior en el grupo suplementado con probióticos antes de las 48 h, además de haber tenido una colonización de <i>Bifidobacterium</i> más elevada que el otro grupo	No conocido

genética de la microbiota en heces, o metagenómica, sino también en el transcriptoma de la microbiota en los diferentes tramos del sistema gastrointestinal.

Conclusión

La composición y la funcionalidad de la microbiota intestinal del neonato dependen de la interacción entre diferentes factores. La gestación, el parto y la lactancia son los tres factores más significativos. La suplementación de probióticos y prebióticos de las madres o los neonatos va orientada, ante todo, a la mejora de la salud a través de la modificación de la composición del microbioma intestinal y la prevención de ciertas en-

fermedades. Algunos estudios muestran una relación entre el microbioma, la suplementación de probióticos y el aumento de la proporción de los géneros *Bifidobacterium* y *Lactobacillus* en los neonatos. No obstante, la mayoría de ensayos se han realizado en cohortes muy pequeñas. Se necesitan más estudios para evaluar los efectos de los probióticos y prebióticos en el desarrollo del sistema inmunitario o el metabolismo energético. Si las relaciones establecidas entre el microbioma intestinal, el metabolismo y la inmunidad se demuestran mediante ensayos clínicos en neonatos, el uso de estrategias dietéticas destinadas a modular la composición de la microbiota basada en probióticos y prebióticos podría contribuir positivamente al buen desarrollo de los individuos. ■

Bibliografía

1. Siezen RJ, Kleerebezem M. The human gut microbiome: are we our enterotypes? *Microb Biotechnol*. 2011; 4: 550-553.
2. Fanaro S, Chierici R, Guerrini P, et al. Intestinal microflora in early infancy: composition and development. *Acta Paediatr*. 2003; 91: 48-55.
3. Martin R, Nauta AJ, Ben Amor K, et al. Early life: gut microbiota and immune development in infancy. *Benef Microbes*. 2010; 1: 367-382.
4. Penders J, Thijs C, Vink C, et al. Factors influencing the composition of the intestinal microbiota in early infancy. *Pediatrics*. 2006; 118: 511-521.
5. Partty A, Kalliomaki M, Endo A, et al. Compositional development of *Bifidobacterium* and *Lactobacillus* microbiota is linked with crying and fussing in early infancy. *PLoS One*. 2012; 7: e32.495.
6. Mahowald MA, Rey FE, Seedorf H, et al. Characterizing a model human gut microbiota composed of members of its two dominant bacterial phyla. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2009; 106: 5.859-5.864.
7. Thum C, Cookson AL, Otter DE, et al. Can nutritional modulation of maternal intestinal microbiota influence the development of the infant gastrointestinal tract? *J Nutr*. 2012; 142: 1.921-1.928.
8. Neu J, Rushing J. Cesarean versus vaginal delivery: long-term infant outcomes and the hygiene hypothesis. *Clin Perinatol*. 2011; 38: 321-331.
9. González A, Stombaugh J, Lozupone C, et al. The mind-body-microbial continuum. *Dialogues Clin Neurosci*. 2011; 13: 55-62.
10. Harmsen HJ, Wildeboer-Veloo AC, Raangs GC, et al. Analysis of intestinal flora development in breast-fed and formula-fed infants by using molecular identification and detection methods. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2000; 30: 61-67.
11. Domínguez-Bello MG, Costello EK, Contreras M, et al. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2010; 107: 11.971-11.975.
12. German JB, Freeman SL, Lebrilla CB, et al. Human milk oligosaccharides: evolution, structures and bioselectivity as substrates for intestinal bacteria. *Nestle Nutr Workshop Ser Pediatr Program*. 2008; 62: 205-218.
13. Sanz Y. Gut microbiota and probiotics in maternal and infant health. *Am J Clin Nutr*. 2011; 94: 2.000-2.005.
14. Fujiwara R, Takemura N, Watanabe J, et al. Maternal consumption of fructo-oligosaccharide diminishes the severity of skin inflammation in offspring of NC/Nga mice. *Br J Nutr*. 2010; 103: 530-538.

15. Berni Canani R, Di Costanzo M, Leone L. The epigenetic effects of butyrate: potential therapeutic implications for clinical practice. *Clin Epigenetics*. 2012; 4: 4.
16. Burdge GC, Hanson MA, Slater-Jefferies JL, et al. Epigenetic regulation of transcription: a mechanism for inducing variations in phenotype (fetal programming) by differences in nutrition during early life? *Br J Nutr*. 2007; 97: 1.036-1.046.
17. Frank DN, Manigart O, Leroy V, et al. Altered vaginal microbiota are associated with perinatal mother-to-child transmission of HIV in African women from Burkina Faso. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2012; 60: 299-306.
18. Karlsson CL, Molin G, Cilio CM, et al. The pioneer gut microbiota in human neonates vaginally born at term—a pilot study. *Pediatr Res*. 2011; 70: 282-286.
19. Rinne M, Kalliomaki M, Salminen S, et al. Probiotic intervention in the first months of life: short-term effects on gastrointestinal symptoms and long-term effects on gut microbiota. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2006; 43: 200-205.
20. Gueimonde M, Sakata S, Kalliomaki M, et al. Effect of maternal consumption of lactobacillus GG on transfer and establishment of fecal bifidobacterial microbiota in neonates. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2006; 42: 166-170.
21. Grzeskowiak L, Gronlund MM, Beckmann C, et al. The impact of perinatal probiotic intervention on gut microbiota: double-blind placebo-controlled trials in Finland and Germany. *Anaerobe*. 2012; 18: 7-13.
22. Ismail IH, Oppedisano F, Joseph SJ, et al. Prenatal administration of *Lactobacillus rhamnosus* has no effect on the diversity of the early infant gut microbiota. *Pediatr Allergy Immunol*. 2012; 23: 255-258.
23. Shadid R, Haarman M, Knol J, et al. Effects of galactooligosaccharide and long-chain fructooligosaccharide supplementation during pregnancy on maternal and neonatal microbiota and immunity: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Am J Clin Nutr*. 2007; 86: 1.426-1.437.
24. Gronlund MM, Lehtonen OP, Eerola E, et al. Fecal microflora in healthy infants born by different methods of delivery: permanent changes in intestinal flora after cesarean delivery. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1999; 28: 19-25.
25. Pandey PK, Verma P, Kumar H, et al. Comparative analysis of fecal microflora of healthy full-term Indian infants born with different methods of delivery (vaginal vs cesarean): *Acinetobacter* sp. prevalence in vaginally born infants. *J Biosci*. 2012; 37: 989-998.
26. O'Mahony L, McCarthy J, Kelly P, et al. *Lactobacillus* and bifidobacterium in irritable bowel syndrome: symptom responses and relationship to cytokine profiles. *Gastroenterology*. 2005; 128: 541-551.
27. Brunser O, Figueroa G, Gotteland M, et al. Effects of probiotic or prebiotic supplemented milk formulas on fecal microbiota composition of infants. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2006; 15: 368-376.
28. Underwood MA, Salzman NH, Bennett SH, et al. A randomized placebo-controlled comparison of 2 prebiotic/probiotic combinations in preterm infants: impact on weight gain, intestinal microbiota, and fecal short-chain fatty acids. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2009; 48: 216-225.
29. Scalabrin DM, Mitmesser SH, Welling GW, et al. New prebiotic blend of polydextrose and galacto-oligosaccharides has a bifidogenic effect in young infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012; 54: 343-352.
30. Hascoët JM, Hubert C, Rochat F, et al. Effect of formula composition on the development of infant gut microbiota. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2011; 52: 756-762.
31. Magne F, Hachelaf W, Suau A, et al. Effects on faecal microbiota of dietary and acidic oligosaccharides in children during partial formula feeding. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2008; 46: 580-588.
32. Vivatvakin B, Mahayosnond A, Theamboonlers A, et al. Effect of a whey-predominant starter formula containing LCPUFAs and oligosaccharides (FOS/GOS) on gastrointestinal comfort in infants. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2010; 19: 473-480.
33. Nakamura N, Gaskins HR, Collier CT, et al. Molecular ecological analysis of fecal bacterial populations from term infants fed formula supplemented with selected blends of prebiotics. *Appl Environ Microbiol*. 2009; 75: 1.121-1.128.
34. Chrzanowska-Liszewska D, Seliga-Siwecka J, Kornacka MK. The effect of *Lactobacillus rhamnosus* GG supplemented enteral feeding on the microbiotic flora of preterm infants—double blinded randomized control trial. *Early Hum Dev*. 2012; 88: 57-60.
35. Rougé C, Piloquet H, Butel MJ, et al. Oral supplementation with probiotics in very-low-birth-weight preterm infants: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Clin Nutr*. 2009; 89: 1.828-1.835.
36. Yamasaki C, Totsu S, Uchiyama A, et al. Effect of Bifidobacterium administration on very-low-birthweight infants. *Pediatr Int*. 2012; 54: 651-656.
37. Pettker CM, Buhmschi IA, Magloire LK, et al. Value of placental microbial evaluation in diagnosing intra-amniotic infection. *Obstet Gynecol*. 2007; 109: 739-749.
38. Jiménez E, Marín ML, Martín R, et al. Is meconium from healthy newborns actually sterile? *Res Microbiol*. 2008; 159: 187-193.
39. Jiménez E, Fernández L, Marín ML, et al. Isolation of commensal bacteria from umbilical cord blood of healthy neonates born by cesarean section. *Curr Microbiol*. 2005; 51: 270-274.
40. Mackie RI, Sghir A, Gaskins HR. Developmental microbial ecology of the neonatal gastrointestinal tract. *Am J Clin Nutr*. 1999; 69: 1.035-1.045.
41. Hitti J, Riley DE, Krohn MA, et al. Broad-spectrum bacterial rDNA polymerase chain reaction assay for detecting amniotic fluid infection among women in premature labor. *Clin Infect Dis*. 1997; 24: 1.228-1.232.
42. Wagner CL, Taylor SN, Johnson D. Host factors in amniotic fluid and breast milk that contribute to gut maturation. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2008; 34: 191-204.
43. Mold JE, Michaelsson J, Burt TD, et al. Maternal alloantigens promote the development of tolerogenic fetal regulatory T cells in utero. *Science*. 2008; 322: 1.562-1.565.
44. Ivanov, II, Littman DR. Modulation of immune homeostasis by commensal bacteria. *Curr Opin Microbiol*. 2011; 14: 106-114.