

# IMPORTANCIA DE LA NUTRICIÓN EN LA COMPOSICIÓN DE LA MICROBIOTA INTESTINAL Y EN LA FUNCIÓN DEL SISTEMA INMUNITARIO EN LA PRIMERA INFANCIA: UNA REVISIÓN SISTEMATIZADA

TRABAJO DE FIN DE GRADO

MIRIAM QUIÑONES DOMINGUEZ  
([miriam.quinones@uvic.cat](mailto:miriam.quinones@uvic.cat))

Grado: Nutrición Humana y Dietética

Tutora: Montserrat Serra Mas

Universidad de Vic

Vic, mayo de 2022

# Índice

<b>1. Resumen</b> .....	<b>3</b>
1.1. Resumen.....	3
1.2. Abstract .....	4
1.3. Abreviaturas .....	4
<b>2. Antecedentes y estado actual del tema</b> .....	<b>5</b>
2.1. Microbiota intestinal .....	5
2.1.1 Funciones.....	7
2.2 Composición y cambios en el ciclo vital .....	8
2.3. Factores que influyen en el desarrollo de la microbiota intestinal .....	9
2.3.1. Factores no nutricionales: .....	10
2.3.2. Factores nutricionales: .....	12
2.4. Disbiosis y enfermedades relacionadas en la primera infancia .....	17
2.5. Justificación .....	21
<b>3. Hipótesis y objetivos</b> .....	<b>22</b>
3.1 Hipótesis.....	22
3.2 Objetivos .....	22
3.2.1 Objetivos generales .....	22
3.2.2 Objetivos específicos .....	22
<b>4. Metodología</b> .....	<b>23</b>
4.1. Criterios de selección .....	23
4.2. Búsqueda bibliográfica .....	23
<b>5. Resultados</b> .....	<b>24</b>
<b>6. Discusión</b> .....	<b>30</b>
<b>7. Conclusiones</b> .....	<b>34</b>
<b>8. Bibliografía</b> .....	<b>35</b>
<b>9. Anexos</b> .....	<b>42</b>
<b>10. Agradecimientos</b> .....	<b>46</b>
<b>11. Nota final del autor</b> .....	<b>47</b>

# 1. Resumen

## 1.1. Resumen

**Objetivo:** El objetivo principal de este estudio es conocer si la alteración de la microbiota intestinal en la primera infancia es un factor de riesgo para el desarrollo de problemas de salud relacionados con el sistema inmunitario.

**Metodología:** Se han identificado un total de 627 artículos a través de la búsqueda en bases de datos y 5 registros se han recuperado mediante búsqueda manual en bibliografía de artículos. Después de eliminar los duplicados, se han descartado 476 artículos por título y resumen. Finalmente, un total de 12 artículos han sido incluidos en esta revisión después de realizar la lectura a texto completo.

**Resultados:** Los diferentes patrones dietéticos modifican la microbiota intestinal y modulan la respuesta inmunitaria de los infantes. La suplementación de prebióticos y/o probióticos en fórmulas lactantes o alimentos fermentados producen un efecto beneficioso en la microbiota intestinal de los menores.

**Discusión/Conclusión:** La evidencia científica disponible aún es escasa y heterogénea, por lo que se necesita más investigación al respecto para obtener resultados más concluyentes sobre la respuesta inmunitaria frente a enfermedades del sistema inmune en población infantil sana. La suplementación de fórmulas infantiles y alimentos fermentados con prebióticos y/o probióticos modifican la microbiota intestinal, regulan la respuesta inmunitaria, y fomentan el desarrollo y la maduración del sistema inmune.

**Palabras clave:** nutrición, microbiota intestinal, sistema inmune, primera infancia.

## 1.2. Abstract

**Objective:** The main objective of this study is to know if the alteration of the intestinal microbiota in early childhood is a risk factor for the development of health problems related to the immune system.

**Methodology:** A total of 627 articles have been identified through database search and 5 records have been retrieved by manual search in bibliography of articles. After deleting the duplicates, 476 articles have been discarded per title and summary. Finally, a total of 12 articles have been included in this review after reading to full text.

**Results:** The different dietary patterns modify the intestinal microbiota and modulate the immune response of infants. The supplementation of prebiotics and/or probiotics in infant formulas or fermented foods produce a beneficial effect on the intestinal microbiota of minors.

**Discussion/Conclusion:** The available evidence is still scarce and heterogeneous, so more research is needed to obtain more conclusive results on the immune response to diseases of the immune system in a healthy child population. The supplementation of infant formulas and fermented foods with prebiotics and/or probiotics modify the intestinal microbiota, regulate the immune response, and promote the development and maturation of the immune system.

**Keywords:** nutrition, gut microbiota, immune system, early childhood.

## 1.3. Abreviaturas

**AGCC:** Ácidos grasos de cadena corta

**EII:** Enfermedad inflamatoria intestinal

**GABA:** ácido gamma aminobutírico

**LME:** lactancia materna exclusiva

**LA:** lactancia artificial

**HMO:** oligosacáridos

**IgA:** inmunoglobulinas A

**IgG:** inmunoglobulinas G

**TGF-β:** Factor de Crecimiento Transformante beta

**IL10:** interleucina 10

**IL-12:** interleucina 12

**IL-4:** interleucina 4

**TNF-α:** factor de necrosis tumoral alfa

**IFN-γ:** interferón inmunitario gamma

**FOS:** fructooligosacáridos

**GOS:** galactooligosacáridos

**SII:** síndrome del intestino irritable

**DM1:** diabetes mellitus tipo 1

**ECN:** enterocolitis necrotizante

**EC:** enfermedad de Crohn

**CU:** colitis ulcerosa

**scGOS:** galacto-oligosacáridos de cadena corta

**lcFOS:** fructo-oligosacáridos de cadena larga

**2'-FL:** 2'-Fucosilactosa

**LL-37:** leucina-leucina 37 (péptido antimicrobiano)

**BMOS:** oligosacáridos derivados de leche bovina

## 2. Antecedentes y estado actual del tema

### 2.1. Microbiota intestinal

La microbiota intestinal es un ecosistema bacteriano diverso y complejo del tracto gastrointestinal, el cual alberga entre 1.000 y 1.150 especies de bacterias, y cada persona tiene una media de 160 especies (1). Además, contiene 150 veces más genes que el genoma humano, es por ello que tiene la capacidad de regular procesos metabólicos, fisiológicos e inmunitarios (2).

Este ecosistema intestinal heterogéneo está compuesto mayoritariamente por 2 filos bacterianos, los *Bacteroidetes* y los *Firmicutes*. También podemos encontrar en menor cantidad, *Actinobacteria*, *Proteobacteria*, *Fusobacteria* y *Verrucomicrobia* (1,2). Los *Firmicutes* y *Bacteroidetes* suelen representar aproximadamente más del 90% de los grupos bacterianos de la

microbiota intestinal (1), aunque la variabilidad de estas bacterias es distinta en cada individuo en concreto a lo largo del ciclo vital (1,3).

En cuanto a la composición de la microbiota del tracto gastrointestinal, se ha identificado que no es la misma en todo el sistema digestivo, y que aumenta su complejidad y diversidad a lo largo del tubo digestivo (4). Esta variación en la composición también tiene lugar en la medida en que el ser humano envejece, es decir, durante la infancia hay un incremento en la diversidad microbiana y ésta se estabiliza en la adolescencia y la edad adulta (4).

Concretamente, el intestino grueso es la parte del tracto digestivo que presenta un mayor número de bacterias, y es donde se produce principalmente la producción de ácidos grasos de cadena corta (AGCC). Esto es gracias al ambiente cálido, húmedo y anaeróbico, y a la lentitud del tránsito que hace que sea el lugar idóneo para la proliferación y el crecimiento bacteriano (3).

Por otro lado, entre la microbiota intestinal y su hospedador se establece una relación de simbiosis evolutiva, es decir, que se benefician mutuamente el uno del otro. Esta relación mutualista es esencial para el desarrollo de una buena salud durante toda la vida (2).

Zhang et al. (2015) señalan que la alteración del ecosistema intestinal (disbiosis) está relacionada con diferentes trastornos tales como, las enfermedades inflamatorias intestinales (EII), la obesidad, la diabetes, las enfermedades hepáticas, las enfermedades cardíacas crónicas, algunos tipos de cáncer, el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) y enfermedades reumáticas (5). Asimismo, Pineda-Cortés (2017) afirma que esta disbiosis se asocia también con trastornos neurodegenerativos, entre ellos, la depresión, la enfermedad bipolar, los trastornos del espectro autista (TEA), el trastorno de hiperactividad con déficit de atención, la esquizofrenia, la esclerosis múltiple y el Alzheimer (6).

Aunque se conoce la relación que hay entre la disfunción del ecosistema intestinal y las enfermedades anteriores mencionadas, aún se necesitan más estudios para esclarecer si la alteración de la microbiota intestinal podría ser la causa o bien la consecuencia en este tipo de patologías (5). Es por ello que, es muy importante entender el papel que ejerce la alimentación sobre la microbiota intestinal para poder elaborar intervenciones dietéticas y de hábitos saludables, que contribuyan al desarrollo de una microbiota beneficiosa para la salud de las personas.

### 2.1.1 Funciones

La microbiota intestinal tiene muchas funciones importantes en el organismo. A nivel fisiológico, estimula la renovación de las células de las vellosidades del intestino e incrementa la superficie de absorción del mismo, contribuyendo a su vez, a acelerar el tránsito intestinal (4).

A nivel metabólico, una de las principales funciones de la microbiota intestinal es la de metabolizar polisacáridos (carbohidratos no digeribles) que las enzimas no son capaces de degradar, como por ejemplo la fibra dietética, la cual es fermentada en diferentes partes del tubo digestivo en función de su solubilidad (7). Las bacterias que se encuentran en el íleon y en el colon ascendente son las encargadas de fermentar las fibras solubles (fructooligosacáridos de cadena corta y la pectina) y las fibras insolubles (celulosa) son fermentadas por las bacterias del colon distal (7). Los principales productos de la fermentación de la fibra son los ácidos grasos de cadena corta (AGCC), es decir, acetato, propionato y butirato, además de gases (hidrogeno, anhídrido carbónico y metano) y energía. A su vez, estos ácidos pueden favorecer la producción de leptina (regulación del apetito), activar la gluconeogénesis intestinal, disminuir el crecimiento de patógenos (acidificando la luz del colon) y ser utilizados por la misma microbiota intestinal como sustrato energético (2). Otro de los procesos en los que están involucradas algunas de las bacterias de la microbiota intestinal es en el proceso de síntesis de vitaminas esenciales como la vitamina K o las vitaminas del grupo B (2,8). También regulan el almacenamiento de los lípidos y se encargan de sintetizar ácidos biliares, colesterol y ácidos grasos conjugados (8,9). Concretamente, el ácido linoleico conjugado se ha vinculado con el correcto desarrollo y crecimiento de los recién nacidos, y parece reportar beneficios en procesos patológicos como la obesidad, la diabetes o la función inmunológica (2). La microbiota intestinal también es capaz de sintetizar neurotransmisores como la serotonina, dopamina, noradrenalina, acetilcolina, histamina o el ácido gamma aminobutírico (GABA), los cuales son esenciales para el desarrollo y el correcto funcionamiento del cerebro (2). De hecho, según Gomaa (2020) y Alvarez et al. (2021) la disfunción del ácido gamma aminobutírico se ha relacionado con trastornos neuropsiquiátricos, como el autismo y la esquizofrenia (8, 9).

A nivel inmunitario, la microbiota intestinal es fundamental para el desarrollo, la maduración y el correcto funcionamiento del sistema inmunitario. La microbiota es capaz de regular los diferentes mecanismos de respuesta inmunitaria del organismo como son la inmunidad innata y la inmunidad adaptativa (o adquirida) (10). Ambos mecanismos de respuesta están asociados con las células epiteliales e inmunes, que son las que se encargan de actuar como barrera epitelial en el intestino, protegiendo al individuo frente a la colonización de posibles patógenos (10). Por otro lado, las células inmunes innatas y adaptativas, que son las células B, las células T, los macrófagos,

las dendritas y las linfoides innatas, son las responsables de las respuestas inmunes de nuestro organismo. Concretamente las células T (Th1 y Th2) están relacionadas con procesos inflamatorios crónicos y desequilibrios en la homeostasis inmunitaria (11), y las células linfoides innatas están relacionadas con el mantenimiento de respuestas inmunes frente a los diferentes patógenos, regulan la inflamación y reparan tejidos de la mucosa intestinal (8). La relación simbiótica que se establece entre la microbiota intestinal y los mecanismos inmunitarios hace que esta cumpla su papel protector frente a la colonización de patógenos, los cuales son reconocidos y eliminados por los mecanismos defensivos del ecosistema intestinal (10). Cualquier disrupción que se produzca en la respuesta específica del sistema inmunitario frente a un antígeno, esta puede no tener ningún efecto sobre la salud del individuo o, por el contrario, desencadenar enfermedades autoinmunes, infecciosas o alérgicas (10).

## 2.2 Composición y cambios en el ciclo vital

La composición de la microbiota intestinal varía en cada individuo y está sujeta a cambios durante toda su vida. No obstante, parece ser que la estructura global sigue unos patrones que se han identificado como enterotipos y que se reiteran en los diferentes individuos (8). Estos enterotipos intestinales están influenciados directamente por la dieta y es por ello que están en constante evolución (8). En los enterotipos del grupo 1, se describe una predominancia de *Bacteroides*, en los individuos con enterotipo del grupo 2, predomina la *Prevotella* y en los del grupo 3, predominan *Ruminococcus* o *Bifidobacterium* (8).

Las investigaciones iniciales sugerían que el feto era estéril, pero estudios más recientes indican que en el periodo prenatal, el organismo humano ya puede entrar en contacto con microorganismos comensales o patógenos (13). De hecho, la colonización de la microbiota se inicia en el periodo prenatal (intrauterino), en el que hay presencia de bacterias (*Enterobacter*, *Escherichia/Shigella* y *Propionibacterium*) en el líquido amniótico, placenta, sangre del cordón umbilical, y en el meconio (12, 13, 14). Este periodo se ha descrito como el periodo crítico para el desarrollo futuro de la microbiota de un individuo, ya que tiene la capacidad de establecer un estado de salud óptimo en la persona o por el contrario provocar el desarrollo de enfermedades (13). Otro de los cambios que se ha visto en la composición de la microbiota tiene que ver con la duración del embarazo, es decir, si es un embarazo pretérmino o a término. Al parecer la presencia de ciertas bacterias se han relacionado con una duración más corta del embarazo, con bebés de bajo peso e incluso con mayor probabilidad de parto prematuro o preeclampsia (13). Después del nacimiento, se establece otro periodo de cambio y variabilidad de la microbiota, y no es hasta aproximadamente los 3 años de edad cuando se forma un ecosistema intestinal



maduro parecido al de un adulto (13). En este periodo (recién nacido), se identifica una primera variación que se produce durante el proceso de lactancia materna o artificial, es decir, en función del tipo de alimentación (leche materna o leche de fórmula), hay un dominio mayor de *bifidobacterias* en aquellos bebés alimentados con lactancia materna exclusiva, o una microbiota más diversa en aquellos alimentados con fórmula (11, 15). La segunda variación tiene lugar con la introducción de alimentos junto con el destete o con la continuación de la lactancia materna, y se alarga aproximadamente hasta los 3 años de edad cuando el menor ya ha alcanzado una microbiota parecida a la de un adulto con dominio de filos *Bacteroidetes* y *Firmicutes* (11). Aunque Derrien et al. (2019) sugieren que es probable que la microbiota de un niño continúe desarrollándose más allá de los 3 años, ya que los niños en edad preescolar y primaria mantienen una microbiota intestinal parecida, y difieren en cuanto a cantidad de *Bifidobacterias* con la de un adulto (23).

En el periodo de adolescencia y adultez es cuando la microbiota intestinal presenta la mayor estabilidad, aunque esta puede sufrir modificaciones en base al tipo de alimentación de cada persona o incluso, con el uso de fármacos. Valdes et al. (2018) sugieren que los cambios de alimentación tienen repercusión en la microbiota a los pocos días del cambio de hábitos y que la fibra es un elemento clave en la diversidad de la microbiota que favorece la formación de un ecosistema intestinal saludable para el individuo (17).

Y el último periodo, corresponde a la vejez, en que la microbiota intestinal sufre otra fase de inestabilidad, se produce una pérdida de la variabilidad microbiana (8). Esta fase de inestabilidad se ha asociado a un funcionamiento ineficiente del sistema inmune, y esto es debido a que hay una baja concentración de bacterias (*Faecalibacterium prausnitzii*) encargadas de los procesos inflamatorios (8). Por tanto, se produce un aumento del estado inflamatorio en la persona y disminuye su capacidad de respuesta inmunitaria adaptativa (8). Además, la senescencia aumenta la prevalencia de enfermedades y con ello el uso de fármacos, los cuales causan alteraciones en la microbiota intestinal (disbiosis) (16).

### **2.3. Factores que influyen en el desarrollo de la microbiota intestinal**

Como ya se ha mencionado anteriormente, la composición de la microbiota intestinal es diversa en cada individuo, pero esta diversidad está influenciada por factores neonatales (edad gestacional), maternos (tipo de parto, dieta prenatal), y ambientales (exposición a antibióticos, alimentación complementaria) que determinan la proliferación de unas bacterias determinadas (19).

Para simplificar las tipologías de dichos factores, se han dividido en dos grandes grupos en función de si tienen relación o no con la alimentación:

### **2.3.1. Factores no nutricionales:**

Dentro de los factores no nutricionales se han incluido aquellos que no están relacionados con la alimentación pero que se ha visto que son también muy importantes en la evolución de la microbiota intestinal. Cabe destacar que, aunque hay más factores que pueden estar relacionados, únicamente se han detallado aquellos más relevantes:

- ***Tiempo de gestación***

El tiempo de gestación es uno de los factores que influyen en el desarrollo del ecosistema intestinal infantil. Son varios los estudios que indican que la duración del embarazo está relacionada con la microbiota, ya que se han encontrado diferencias en la variabilidad de las bacterias colonizadoras en bebés prematuros y nacidos a término, aun cuando ambos han nacido en las mismas condiciones.

Adamek et al. (2019) y Senn et al. (2020) indican que en los bebés prematuros hay presencia de *Clostridium sp.*, *Escherichia Coli*, *Enterococcus*, *Streptococcus*, *Klebsiella*, *Bacteroides* y *Staphylococcus*, en comparación con los bebés que han nacido a término, en los que hay colonización de *Bifidobacterias*, *Streptococcus*, *Staphylococcus* y *Lactobacillus* (13, 19). Además, se ha visto que en los bebés prematuros hay un mayor número de *Enterobacterias* y *Enterococcaceae*, bacterias relacionadas con patologías intestinales en bebés pretérmino como la enterocolitis necrotizante (13). Las diferencias en cuanto a la diversidad de la microbiota entre ambos bebés (pretérmino y término) parecen mantenerse durante una media de tiempo de entre 4 meses y 4 años, aunque a día de hoy no hay un consenso determinado (19). Por otro lado, Senn et al. (2020) afirman que la variabilidad en la microbiota de ambos lactantes se mantiene aun cuando el bebé que ha nacido pretérmino lo haya hecho en las mismas condiciones (parto vaginal, lactancia materna y sin administración de antibióticos) que un bebé a término (19).

- ***Tipo de parto***

Son varios los estudios que afirman que el tipo de parto tiene un papel muy importante en el desarrollo de la microbiota.

En los partos por cesárea se ha visto que la variedad bacteriana de la microbiota es menor y está colonizada principalmente por *Staphylococcus*, *Corynebacterium* y *Propionibacterium*, mientras

que en los bebés que han nacido por parto vaginal tienen una colonización más amplia y representada principalmente por *Lactobacillus* y *Prevotella* (11, 12, 14).

Según Aguilar-Lopez et al. (2021), en los bebés pretérmino también existe diversidad bacteriana según el tipo de parto (32). Esta diferencia en la composición de la microbiota intestinal de los lactantes suele ser más pronunciada durante las cuatro primeras semanas después del nacimiento y disminuye con el tiempo, así pues, los bebés pretérmino nacidos por vía vaginal se asocian al dominio bacteriano *Escherichia*, mientras que en los bebés pretérmino nacidos por cesárea se relacionan con el grupo bacteriano dominado por *Klebsiella* (32).

Por tanto, cabe destacar que la microbiota intestinal no sólo está influenciada por el tipo de parto, sino que se han encontrado diferencias entre los bebés pretérmino y a término nacidos por vía vaginal, y entre los bebés pretérmino y a término nacidos por cesárea.

- ***Exposición temprana a antibióticos***

La administración de antibióticos en la etapa prenatal y durante el primer año de vida del recién nacido tiene un gran impacto en la diversidad bacteriana de la microbiota intestinal. La administración de antibióticos influye directamente en los procesos de maduración, en la diversidad y en la estabilidad de la microbiota, y se relacionan con el desarrollo de patologías como, la obesidad, retraso en el desarrollo cognitivo, el asma o el sobrepeso (13, 14, 24).

En los bebés prematuros, el uso de antibióticos es muy común (hasta el 89% reciben tratamiento antibiótico) y se administran con el fin de evitar que los recién nacidos sean colonizados por microorganismos patógenos, pero esta práctica hace que el ecosistema intestinal del lactante se vea afectado (disminución de *Bifidobacterium*) y, por tanto, pueda haber más riesgo de infecciones intestinales como la enterocolitis necrotizante (24,32). En el caso de mujeres embarazadas, la exposición a antibióticos durante el embarazo también puede tener repercusión en la composición de la microbiota del lactante (14).

Este descenso en la diversidad bacteriana en lactantes es transitoria, pero el uso repetido de antibióticos durante el primer año de vida puede hacer que dicha alteración de la diversidad dure hasta los 3 años de edad (14).

### 2.3.2. Factores nutricionales:

Dentro de los factores nutricionales, se han incluido aquellos que comprenden la etapa prenatal y posnatal, ya que se ha demostrado que ambas son igual de importantes en la modulación de la microbiota intestinal del individuo. A continuación, se detallan los siguientes factores:

- ***Dieta materna en periodo prenatal***

El primer factor nutricional que está relacionado con el desarrollo de la microbiota intestinal infantil, es la dieta materna en el periodo de gestación. De hecho, este periodo es considerado como una etapa crítica para la modulación de la microbiota intestinal del bebé (12,13, 31).

Maher et al. (2020), afirman que la dieta materna parece tener una gran influencia en la modulación del microbioma intestinal de la madre y del bebé, y que esta modulación puede ser beneficiosa o perjudicial, en función de los hábitos dietéticos maternos (31). La fibra y en menor grado las grasas, se han identificado como moduladores importantes del microbioma intestinal (31). De hecho, se estima que, de la cantidad ingerida de carbohidratos de la dieta, entre 20-60g/día de glúcidos no digeridos llegan intactos al colon para ser fermentados por la microbiota intestinal (31). Por tanto, las dietas ricas en fibra (>25g/día) se asocian con una mayor cantidad de bacterias productoras de AGCC y una menor abundancia de bacterias productoras de lactato, siendo las primeras beneficiosas para la salud del huésped (31). Por el contrario, una dieta materna rica en grasas saturadas en el periodo prenatal, se ha asociado con un descenso importante de bacterias benéficas como *Bacteroides* y un incremento de *Enterococcus*, dando lugar a una disbiosis intrauterina, la cual puede permanecer en el bebé durante sus 6 primeras semanas de vida (14, 25, 31).

Asimismo, Kashtanova et al. (2016) señalan que una alimentación materna inadecuada en el periodo prenatal junto con una alimentación deficiente durante la primera infancia, provoca una alteración en el desarrollo de la microbiota intestinal (disbiosis), hecho que desencadena en una disfunción del sistema inmunitario, del metabolismo de los lípidos y de la glucosa del lactante (12). A su vez, Lundgren et al. (2018) indican que la dieta mediterránea durante el periodo gestacional está relacionada con un menor riesgo de desarrollar patologías respiratorias y cutáneas en el recién nacido, y que un mayor consumo de pescado se ha asociado a un menor riesgo de desarrollo de asma en el lactante y un mejor desarrollo cognitivo (26).

- ***Tipo de alimentación del recién nacido***

La dieta del recién nacido es otro de los principales determinantes de la diversidad microbiana intestinal y es por ello que se observa una variación entre los bebés alimentados con lactancia materna exclusiva (LME) y los que son alimentados con lactancia artificial (LA) (12).

La leche materna, frecuentemente suele ser el primer sustrato energético que ingiere el lactante, y se considera la mejor opción nutricional frente a la leche de fórmula, ya que se han reportado beneficios sobre el desarrollo y el crecimiento saludable del lactante (12,28). Precisamente por este motivo, son varias las organizaciones como la Organización Mundial de la Salud (OMS) o la Asociación Española de Pediatría (AEPED), que recomiendan mantener lactancia materna exclusiva (LME) durante los 6 primeros meses de vida (29, 30). De hecho, se han reportado estudios que muestran que la LME durante los 6 primeros meses de vida está relacionada con mayor protección en el neonato frente a la mortalidad, la diarrea y la morbilidad, y un menor riesgo de padecer diabetes y obesidad a largo plazo (21). Incluso en los recién nacidos prematuros, la lactancia materna se ha asociado con un mejor crecimiento y desarrollo cognitivo, así como, un menor riesgo de padecer enterocolitis necrotizante y sepsis tardía (37).

La leche humana es rica en nutrientes (carbohidratos, lípidos y proteínas), en componentes bioactivos, en prebióticos y en inmunomoduladores específicos (14,19,20). En concreto, los oligosacáridos son el tercer mayor componente de la leche materna después de la lactosa y los lípidos, y se encuentra en cantidades de 20-25g/L en la primera leche materna (calostro) y de 5-15g/L en la leche madura (19,33). Estos oligosacáridos (HMO) son carbohidratos complejos no digeribles ni absorbidos en el tracto intestinal superior, por lo que llegan intactos al colon, donde son fermentados por algunas bacterias de la microbiota intestinal, principalmente *Bifidobacterium* (11,19). Del resultado de dicha fermentación, se obtienen AGCC (acetato, butirato y propionato), que pueden ser utilizados como sustrato energético por las células epiteliales intestinales, disminuir la acidificación del pH luminal impidiendo así, la colonización de patógenos en el tracto gastrointestinal y también se les atribuyen efectos antiinflamatorios (19,22). Como funciones de los HMO, se destacan sus efectos protectores y antimicrobianos, ya que impiden la colonización de patógenos inhibiendo su adhesión en las mucosas, evitan la proliferación de algunas bacterias y actúan como receptor “señuelo” de algunos microorganismos patógenos (20, 22). Además, los HMO tienen efectos prebióticos, ya que estimulan el crecimiento de bacterias benéficas como *Bifidobacterium* y *Lactobacillus* (20,22).

Conforme avanza la lactancia materna, también lo hace su composición nutricional e incluso su microbiota, adaptándose en todo momento a las necesidades del bebé. La primera leche

materna, el calostro, en ella se encuentra una alta concentración de lactoferrina, inmunoglobulinas A (IgA), leucocitos, factores específicos de crecimiento, así como un mayor contenido de *Staphylococcus* y *Streptococcus* (22,27). Desde los 5 días hasta las 2 semanas posparto, la leche materna sufre una variación en su composición nutricional (leche de transición), aunque mantiene parte de la composición del calostro, pero su objetivo principal es el de nutrir al lactante (27). Pasadas las 2 semanas, la leche materna tiende a estabilizar su composición nutricional en el tiempo (leche madura), y se produce un incremento del contenido en bacterias del ácido láctico y una considerable disminución de *Staphylococcus* (22,27). Por tanto, tras el nacimiento, la microbiota intestinal del lactante es parecida a la que se encuentra en el calostro, y posteriormente varía hacia una microbiota con dominancia de *Bifidobacterium* y *Lactobacillus* (22). Es importante remarcar que la leche materna, sobre todo el calostro, es rica en inmunoglobulinas A (IgA) e inmunoglobulinas G (IgG), las cuales promueven el desarrollo del sistema inmune, ejerciendo un papel protector contra infecciones e inflamación en el lactante, así como un efecto modulador de la composición bacteriana intestinal (22, 27). Además, también contiene compuestos antimicrobianos como lisozima, lactoferrina, citocinas reguladoras TGF- $\beta$  e interleucina 10 (IL10) y linfocitos, los cuales posibilitan la colonización bacteriana en el tracto digestivo como, por ejemplo, las citocinas reguladoras IL10 y TGF- $\beta$  que facilitan la tolerancia del sistema inmune del lactante a las bacterias intestinales (11).

En referencia a la diversidad entre lactantes amamantados y bebés alimentados con leche de fórmula, hay evidencia de que los bebés alimentados con LME presentan una composición bacteriana menos madura, menos diversa y más estable en relación con los bebés alimentados con leche de fórmula (20). En los bebés alimentados con LME hay una predominancia de especies de *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Enterococcus* y *Clostridium*, mientras que en los lactantes alimentados con leche de fórmula su microbiota es más diversa y presentan un mayor contenido en *Bacteroides*, *Enterobacteriaceae*, incluido *Klebsiella*, *Atopobium* y *Clostridia*, y en cambio un menor contenido de *Bifidobacterium* (12,20,22).

Laursen (2021) indica que en los lactantes alimentados con leche de fórmula parece dominar un metabolismo proteolítico, ya que predominan varios productos de fermentación relacionados con las proteínas como, isovalerato, isobutirato, fenilacetato, p-cresol y triptamina (33). Estos metabolitos están relacionados con el desarrollo de patologías cardiovasculares, renales, hepáticas y alteraciones en el desarrollo del sistema inmunitario en adultos (33). Actualmente, las leches de fórmula incluyen prebióticos en sus formulaciones como los galactooligosacáridos (GOS) y fructooligosacáridos (FOS), con el fin de obtener una composición similar de oligosacáridos beneficiosos iguales que en la leche materna (11,33). Recientemente, se ha

comprobado que adicionando estos HMO en la leche de fórmula, contribuyen a un aumento de bacterias *Bifidobacterium* y una cantidad relativamente menor de *Enterobacteriaceae* y *Peptostreptococcaceae*, en los lactantes alimentados con este tipo de fórmula en comparación con aquellos lactantes que consumen leche de fórmula sin adición de HMO (33). Por tanto, los resultados indican que la adición de HMO podrían inducir a una microbiota intestinal similar a la de los lactantes alimentados con leche materna (33), aunque se necesitan más estudios en este campo, ya que hay otras investigaciones que afirman no encontrar similitudes entre ambos (11,19).

Por todo lo indicado, se debe destacar que la leche materna se considera un importante factor en la modulación de la microbiota intestinal del recién nacido, ya que contribuye en el desarrollo y la maduración del sistema inmunitario del lactante (22).

- ***Inicio de la alimentación complementaria***

La alimentación complementaria se considera un proceso de transición en el que se introducen alimentos sólidos en la alimentación de un bebé, el cual se alimenta a base de leche materna o de fórmula (20). Este proceso que va desde los 6 meses a los 2 años, corresponde a uno de los periodos más críticos en el desarrollo de la microbiota intestinal del lactante, ya que se producen notables variaciones en la diversidad y la madurez bacteriana similares a las de un adulto, por lo que dichas variaciones tienen efecto sobre la salud del individuo a largo plazo (33).

La introducción de alimentos sólidos provoca un aumento en la diversidad y la riqueza de la composición microbiana del lactante como, por ejemplo, un aumento de *Lachnospiraceae*, *Ruminococcaceae*, *Blautia*, *Bacteroides* y *Akkermansia*, y una menor cantidad de *Bifidobacterium*, *Veillonellaceae*, *Lactobacillaceae*, *Enterobacteriaceae* y *Enterococcaceae* (20). Aunque se debe diferenciar entre tipos de lactancia, ya que se han encontrado patrones microbianos diferentes durante la introducción de sólidos en bebés alimentados con leche materna (mayor contenido de *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Collinsella*, *Megasphaera* y *Veillonella*) frente a los bebés alimentados con leche de fórmula (20).

Cuando se produce el destete (cese de la lactancia materna) o la finalización de la alimentación con fórmula, las bacterias que están relacionadas con la leche disminuyen y hay un aumento de las bacterias relacionadas con la degradación de los polisacáridos complejos como *Bacteroidaceae*, *Lachnospiraceae* y *Ruminococcaceae* (20). La fibra dietética de estos polisacáridos complejos es degradada en AGCC por *Lachnospiraceae* y *Ruminococcaceae*, las cuales son productoras de butirato y *Bacteroides* que son productoras de propionato (33).

Cuando la fibra dietética, que es la principal fuente de energía para la microbiota intestinal, se agota o es escasa, se produce la fermentación proteolítica mediante algunas especies de *Bacteroides* y *Clostridium*, que utilizan diversos aminoácidos para formar los ácidos grasos de cadena ramificada (33). En la medida en que el lactante va incrementando la cantidad y variedad de sus ingestas de fibra dietética y proteína, la microbiota intestinal se vuelve más diversa y las familias bacterianas *Lachnospiraceae*, *Ruminococcaceae* y *Bacteroidaceae* aumentan, así como sus principales productos finales metabólicos (sobre todo butirato y propionato) y ácidos grasos de cadena ramificada (33). Estos ácidos están implicados en el crecimiento, el desarrollo neurológico y óseo, así como en el correcto funcionamiento del sistema inmunitario del lactante (33).

Además del tipo de alimentación, también influye el momento de inicio de esta etapa, ya que introducir demasiado pronto (antes de los 6 meses) o más tarde (después de los 6 meses) alimentos sólidos está relacionado con alteraciones en la microbiota intestinal (33). Una introducción temprana junto con una disminución o falta de lactancia materna, se relaciona con una menor cantidad de *Bifidobacterium*, las cuales ejercen un papel protector frente a infecciones y tienen relación con el sistema inmune (33). Por otro lado, una introducción tardía puede estar asociada a una microbiota menos diversa y madura, y por tanto con implicaciones negativas en el crecimiento y desarrollo del lactante (33).

Por ello, una correcta nutrición en esta etapa es de vital importancia para el adecuado desarrollo de la microbiota intestinal, ya que una maduración inadecuada de la misma se asocia con un mal desarrollo y un crecimiento deficiente en la primera infancia (33).

- ***Uso de prebióticos y probióticos***

Otro de los factores que se ha visto que puede influir en la modulación de la microbiota intestinal en los lactantes son los prebióticos y/o probióticos.

Los prebióticos son oligosacáridos no digeribles, siendo los más utilizados los fructooligosacáridos (FOS) y los galactooligosacáridos (GOS), que pasan al colon casi intactos, donde son fermentados por las bacterias intestinales. Estos prebióticos favorecen el crecimiento y la proliferación de microorganismos beneficiosos para el huésped (34). Por otro lado, los probióticos son microorganismos vivos que, cuando se encuentran en cantidades adecuadas, tienen efectos beneficiosos para el individuo (34, 35). Concretamente, las especies de *Bifidobacterium* y *Lactobacillus* se ha visto que son las cepas más adecuadas en tratamientos para menores (35). Y, por último, están los simbióticos que son combinaciones de prebióticos y probióticos, los cuales



administrados juntos también tienen la capacidad de producir modificaciones en la microbiota intestinal de la persona que los consume (34).

El uso de probióticos en menores o en personas adultas (no embarazadas), se ha comprobado que tienen efectos beneficiosos en la prevención o tratamiento de la diarrea (asociada a *Clostridium difficile*), en el síndrome del intestino irritable (SII), en dolor e hinchazón abdominal y en la enterocolitis necrotizante y, además, contribuyen a mantener el tracto digestivo saludable (34).

En embarazadas, el uso de probióticos puede ayudar en la prevención o tratamiento de la diabetes gestacional (mejora del metabolismo de la glucosa), la mastitis, el estreñimiento, la depresión posparto, el parto prematuro, reducción de la inflamación y del riesgo de infecciones, así como favorecer el crecimiento de bacterias *Streptococcus* del grupo B y ayudar a prevenir la dermatitis atópica en el recién nacido (34).

En los bebés prematuros, la administración de prebióticos (FOS y GOS) y probióticos (*Bifidobacterium* y *Lactobacillus*) por separado o en combinación, han demostrado tener un efecto directo en la composición de la microbiota intestinal de los lactantes (32). De hecho, el uso de probióticos se asocia con un aumento significativo de *Bifidobacterium* y *Lactobacillus* en lactantes pretérmino, incluso en aquellos lactantes alimentados con leche materna (32). También se ha demostrado que el uso de prebióticos y/o probióticos reduce el pH fecal y los episodios de cólicos, aumenta la tolerancia del huésped a los alimentos y la motilidad gástrica, por lo que disminuye el riesgo de alergias (32). Además, la suplementación con probióticos también es útil como tratamiento en la reducción de la enterocolitis necrotizante, contribuye a reducir el riesgo de muerte, disminuye los efectos secundarios de los antibióticos en los bebés prematuros y reduce el riesgo de sepsis tardía en lactantes amamantados de bajo peso (32, 35, 36).

En definitiva, el uso de prebióticos y/o probióticos puede ser una buena herramienta para tratar las alteraciones de la microbiota intestinal tanto en adultos sanos, embarazadas, así como en lactantes a término y pretérmino.

## **2.4. Disbiosis y enfermedades relacionadas en la primera infancia.**

Como ya se ha expuesto anteriormente, la microbiota intestinal tiene un papel muy importante en el estado de salud del lactante, ya que está involucrada en procesos fisiológicos, metabólicos e inmunológicos necesarios para el correcto desarrollo del recién nacido. Cuando este ecosistema intestinal se desestabiliza y sufre alteraciones o desequilibrios en su composición bacteriana, se

produce la disbiosis de la microbiota intestinal, que es causada por una colonización descompensada entre microbios patógenos y comensales (19, 32).

Hasta la fecha se desconoce con qué frecuencia ocurre la disbiosis en los primeros años de vida, pero sí que se ha observado que en lactantes prematuros y en bebés nacidos a término con hospitalizaciones prolongadas o uso de antibióticos, presentan el mismo patrón bacteriano, es decir, un número elevado de *Enterobacteriaceae* y *Clostridiaceae*, y un número reducido de *Bifidobacteriaceae*, por lo que puede ser un indicio para detectar la disbiosis en la infancia temprana (40).

La disbiosis puede alterar de forma significativa la salud del individuo y, de hecho, se relaciona con enfermedades metabólicas como la obesidad y la diabetes mellitus tipo 1 (DM1), así como con patologías que afectan al tracto digestivo tales como, la enfermedad inflamatoria intestinal (engloba la enfermedad de Crohn y la Colitis Ulcerosa), la enterocolitis necrotizante (ECN) y también, con afecciones relacionadas con el sistema inmunitario como alergias alimentarias, rinitis alérgica, eccema y asma (19, 40, 45).

Una de las causas principales de la obesidad infantil son los hábitos alimentarios, además del sedentarismo y el factor genético (42), y son varios los estudios que relacionan la alteración de la microbiota intestinal con la obesidad infantil y los trastornos metabólicos (DM1 y resistencia a la insulina) (42,43). Se ha observado que los menores con sobrepeso u obesidad presentan un perfil microbiano alterado con un número menor de *Bifidobacterium* en comparación con la composición microbiana de menores con peso normal (42). De hecho, hay evidencia que la microbiota intestinal repercute en el metabolismo corporal de los lactantes, ya que se han observado niveles elevados de butirato fecal en lactantes con obesidad (42). Wang et al. (2016) afirman que una dieta rica en grasas aumenta la concentración sanguínea de lipopolisacárido plasmático, al mismo tiempo que eleva la inflamación metabólica y, por tanto, provoca un aumento en la adiposidad y la resistencia a la insulina (43).

La diabetes mellitus tipo 1 (DM1), es también otro problema de salud infantil relacionado con la dieta y la disbiosis. Zhou et al. (2020) indican que en los últimos años los menores de 5 años presentan la mayor incidencia de DM1, por tanto, destacan la importancia de la microbiota intestinal en el desarrollo de la enfermedad (38). La disbiosis provoca una alteración de la barrera intestinal, consecuentemente se produce un aumento de la permeabilidad intestinal, el cual es considerado como uno de los posibles mecanismos subyacentes a la aparición de la enfermedad (38). Concretamente, se ha observado que en los menores que desarrollan DM1 presentan una menor diversidad microbiana, menor cantidad de bacterias productoras de AGCC, mayor

inestabilidad de la microbiota, así como una mayor permeabilidad intestinal (38). La alimentación temprana es un factor muy importante para el desarrollo de la enfermedad, ya que se ha demostrado que la LME durante al menos 5 meses, reduce el riesgo de padecer DM1 en el lactante (38). Esto es gracias al predominio de *Bifidobacterias* de la leche materna, las cuales contribuyen en la regulación y maduración inmunológica del recién nacido (38).

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) es otra de las patologías relacionadas con la disbiosis que está teniendo una mayor prevalencia en la primera infancia (41). La EII se caracteriza por lesiones inflamatorias crónicas en la pared del tracto digestivo y, engloba dos patologías: la enfermedad de Crohn (EC), la cual afecta a cualquier parte del tracto gastrointestinal, aunque normalmente afecta al íleon terminal y el ciego, y la colitis ulcerosa (CU), que afecta solo al colon (41). Aunque uno de los factores más importantes para desarrollar la enfermedad es la genética, la exposición a factores ambientales modificables como el uso de fármacos, el tabaquismo, la higiene y, sobre todo la dieta y la lactancia son clave para el avance de la enfermedad (41). En personas genéticamente susceptibles a padecer la enfermedad, la disbiosis provoca una inflamación crónica a nivel intestinal, alterando el sistema inmunológico y ocasionando una disfunción de la barrera del intestino (41). Se ha demostrado que los menores con EII presentan una reducción de la diversidad y riqueza microbiana, siendo esta predominante en *Proteobacteria* (con efectos proinflamatorios) y con una menor cantidad de *Firmicutes* y *Bacteroidetes* (ambas protectoras frente a la inflamación) (41). Asimismo, también presentan una disminución de propionato y un aumento de lactato, este último relacionado con un mayor riesgo de diarrea e inflamación de las mucosas (41). Healey et al. (2020) indican que una dieta rica en pescado, frutas, verduras, frutos secos y fibra, protege contra el desarrollo de EC, mientras que una dieta rica en carnes, alimentos grasos y postres se asocia con un mayor riesgo de desarrollar la enfermedad (41). De hecho, la ingesta de fibra se asocia con una reducción del 40% de probabilidad de sufrir un nuevo brote de EC, pero se desconoce el efecto de la ingesta de fibra en pacientes con CU (41). En las EII se suelen recomendar dietas bajas en residuos, las cuales son bajas en fibra que, aunque presentan beneficios clínicos, al ser tan reducidas en fibra se ha demostrado que propician un perfil disbiótico con menor diversidad microbiana y menor cantidad de bacterias benéficas (41).

La enterocolitis necrotizante (ECN) es una de las enfermedades gastrointestinales más frecuentes y graves en los recién nacidos, y se produce cuando el tejido del intestino grueso se inflama (39). Su incidencia en recién nacidos prematuros es del 9%, con una tasa de mortalidad de hasta el 30% (39, 43). Los factores de riesgo que se asocian a esta patología son: la prematuridad, la alimentación con fórmula y la disbiosis (39). La disbiosis se considera un factor de riesgo muy

importante, pero por el momento se desconocen los microbios causales o específicos (39), aunque se han asociado varias especies bacterianas en lactantes que desarrollan la enfermedad como, *Clostridium spp.*, *Enterococcus spp.*, *Staphylococcus*, *Cronobacter sakazaki*, *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.* y *Pseudomonas aeruginosa* (43). La disbiosis provoca una alteración en las barreras de la mucosa intestinal, hay una mayor permeabilidad del intestino y una disfunción de la respuesta inmune en el lactante (39). En cuanto a la dieta materna, se ha demostrado que es muy importante para el correcto desarrollo del bebé, así como para la modulación de su microbiota (39). Es por ello que una alta ingesta de calorías (más de las recomendadas) o por el contrario una ingesta insuficiente de calorías en la dieta materna se asocia con un mayor riesgo de parto prematuro, riesgo de parto por cesárea, menor crecimiento intrauterino (CIU), riesgo de aborto espontáneo, mortalidad infantil perinatal, riesgo defectos congénitos y mayor riesgo de disbiosis intestinal neonatal (39). Por otro lado, la administración de probióticos (*Lactobacillus* y *Bifidobacterium*) en el recién nacido prematuro, reduce el riesgo de ECN en un 5% de los casos (39). A su vez, Mesa et al. (2020) sugieren que los recién nacidos pretérmino con una variedad intestinal escasa o con predominio de *Staphylococcus*, *Firmicutes* y *Proteobacteria*, tienen un mayor riesgo de sepsis tardía que el resto de lactantes prematuros (37).

Las enfermedades atópicas y alérgicas como, la dermatitis atópica (eccema), el asma, la alergia alimentaria y la rinitis alérgica, son trastornos inflamatorios crónicos en los cuales se produce una respuesta inmune anormal a los antígenos ambientales como, por ejemplo, la dieta (43, 45). La escasa variedad microbiana y algunas especies específicas de bacterias, se han relacionado con un mayor riesgo de alergia (43). Concretamente la colonización de *Clostridium* en las 5 primeras semanas de vida de un lactante, se asocia con una mayor incidencia de dermatitis atópica en bebés (43). La deficiencia de vitamina D, la exposición tardía a los alérgenos alimentarios, así como la exposición reducida a microorganismo (“hipótesis de la higiene”) y cambios en la microbiota, son factores de riesgo para el desarrollo de alergias alimentarias (46). Por otro lado, el butirato (AGCC) se asocia con la producción de microorganismos reguladores de la microbiota y por tanto, menor probabilidad de desarrollar asma y alergias alimentarias en bebés (46). Estudios recientes han demostrado que los lactantes con alergias alimentarias muestran una presencia menor de *Prevotella copri* que aquellos sin alergias a los alimentos, y que junto con un aumento de AGCC, pueden dañar la homeostasis intestinal y la función de barrera (45). En cuanto al eccema, varios estudios han demostrado que una biodiversidad reducida de la microbiota intestinal está directamente relacionada con dicha afección (45). De hecho, se ha visto que los lactantes que presentan eccema a la edad de un año y medio, tienen una microbiota intestinal mucho menos diversa, así como una menor abundancia de *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* y AGCC,

en comparación con lactantes sanos (45). El uso de probióticos que contienen principalmente *Lactobacillus* y *Bifidobacterias* podría estar indicado como terapia para el eccema ya que disminuye los niveles de IgE, pero por el momento la evidencia de su efectividad como tratamiento es muy limitada (45). Y finalmente, la rinitis alérgica, es la menos estudiada de las enfermedades alérgicas y, por lo tanto, se desconoce cuál es la relación entre la microbiota y la patología, aunque se puede establecer una correlación entre microbiota intestinal y asma, el cual se asocia de manera frecuente con la rinitis alérgica (45).

En definitiva, la disbiosis de la microbiota intestinal parece tener una relación directa en el desarrollo de enfermedades metabólicas, así como en la alteración de la función inmunitaria, propiciando el desarrollo de patologías relacionadas con el sistema inmune. Por otro lado, la dieta es un factor clave para el desarrollo de la alteración o estabilidad de la microbiota, por tanto, una intervención dietética que propicie el desarrollo de una microbiota intestinal saludable en la primera infancia, podría ayudar a prevenir dichas enfermedades o al menos, mejorar su pronóstico y sintomatología en los primeros años de vida.

## 2.5. Justificación

Cada vez más, hay más evidencia de que la microbiota intestinal juega un papel fundamental en el correcto desarrollo del sistema inmunológico durante todo el ciclo vital. A su vez, se ha demostrado que uno de los moduladores principales de esta microbiota intestinal es la nutrición, y que el periodo crítico para el desarrollo de este ecosistema intestinal tiene lugar en la primera infancia. Por otra parte, la alteración del equilibrio de la microbiota intestinal, es decir, la disbiosis, está relacionada con una variedad de enfermedades relacionadas con el sistema inmunitario tales como, la dermatitis atópica (eccema), el asma, la alergia alimentaria y la rinitis alérgica (43, 45).

Estas enfermedades relacionadas con la disbiosis y el sistema inmunitario, se producen en la primera infancia, algunas de ellas como la alergia alimentaria, tiene una prevalencia entre el 6 y el 8% en menores de cuatro años, con una manifestación clínica grave (anafilaxia) en el 20% de los casos aproximadamente (47). En el caso de la dermatitis atópica (eccema), el 50% de los casos son diagnosticados en el primer año de vida, y es la enfermedad de piel más frecuente en la infancia (48). Asimismo, el asma afecta a 1 de cada 10 niños en España, y también suele originarse en la infancia como el resto de enfermedades del sistema inmune (49). Por tanto, las intervenciones dietéticas en este grupo de población son clave para el establecimiento de una microbiota saludable y, a su vez, para el correcto desarrollo inmunológico del infante.

Hasta donde se conoce, se ha realizado una revisión sistemática sobre la seguridad de los prebióticos y probióticos en la población infantil, pero ninguna se ha centrado en investigar el efecto que produce la dieta o el enriquecimiento de fórmulas infantiles en la microbiota intestinal, y como la composición de ésta afecta al desarrollo del sistema inmunitario en la primera infancia. Por ello, es conveniente y resulta de interés, recopilar toda la evidencia científica de la que se dispone sobre el tema en cuestión, y realizar esta revisión sistemática.

### **3. Hipótesis y objetivos**

#### **3.1 Hipótesis**

El tipo de alimentación en la primera infancia influye directamente en la composición de la microbiota intestinal, y ésta, a su vez en el desarrollo del sistema inmune, y puede ser un factor de riesgo para el desarrollo de problemas de salud.

#### **3.2 Objetivos**

Los objetivos del presente trabajo se dividen en objetivos generales y específicos, y se detallan a continuación:

##### **3.2.1 Objetivos generales**

- Conocer si la alteración de la microbiota intestinal en la primera infancia es un factor de riesgo para el desarrollo de problemas de salud relacionados con el sistema inmunitario.

##### **3.2.2 Objetivos específicos**

- Conocer que impacto puede tener diferentes patrones alimentarios en la composición de la microbiota intestinal, así como en el desarrollo del sistema inmunitario en la primera infancia.
- Analizar los efectos de la alteración de la microbiota intestinal y el sistema inmunitario y, el grado de implicación en la salud de los menores.
- Determinar si la suplementación dietética (prebióticos y/o probióticos) es efectiva en el tratamiento de la disbiosis, así como para el correcto desarrollo del sistema inmunológico.

## 4. Metodología

El presente trabajo se trata de una revisión sistematizada, en la que se han seguido algunas pautas recomendadas en la Declaración PRISMA 2020 (44).

### 4.1. Criterios de selección

Para la selección de los artículos, se emplearon los siguientes criterios:

#### Criterios de inclusión

- a) Que los artículos estuviesen publicados en inglés o en castellano en los últimos 10 años.
- b) En cuanto al tipo de estudio, que fuesen ensayos clínicos aleatorizados.
- c) En referencia a la población de estudio, que los participantes fuesen niños sanos menores de 5 años.
- d) En cuanto a la temática, que se evaluara la relación entre la dieta y la microbiota intestinal y como esta afecta en la modificación del sistema inmunitario y, que se relacionara con su impacto en la salud.

#### Criterios de exclusión

- a) Estudios en los que los participantes tuvieran patologías de base, o/y antecedentes de familiares con patologías relacionadas con el sistema inmunitario.
- b) Estudios en los que la intervención de la investigación se hubiese iniciado en el periodo perinatal.
- c) El tamaño de la muestra fuese demasiado pequeña (menor de 30).
- d) Ensayos que no incluyeran grupo control.

### 4.2. Búsqueda bibliográfica

La búsqueda bibliográfica de esta revisión sistemática se llevó a cabo utilizando principalmente tres bases de datos: PubMed/Medline, Scopus y WebofScience. La última búsqueda bibliográfica se realizó el 16 de abril de 2022.

Para la búsqueda bibliográfica en las tres bases de datos indicadas se utilizaron los siguientes términos (ver tabla 1):

**Tabla 1.** Palabras clave utilizadas para la búsqueda.

----- AND ----->

Términos concepto 1 (Nutrición)	Términos concepto 2 (Microbiota)	Términos concepto 3 (Sistema inmunológico)	Términos concepto 4 (Primera infancia)
OR ↓ Nutrition Food Diet Feeding Complementary feeding	Microbiome Gut microbes Gut microbiota Microbiota	Immune system Immune cells	Early childhood Infant Kids Toddler

**Proceso de selección de estudios**

Para el proceso de selección de los artículos, primero se realizó la descarga de cada artículo por separado, se anexaron en el programa de gestión bibliográfica Zotero, para posteriormente eliminar los duplicados de manera automática con el programa gestor indicado. Una vez eliminados los duplicados, se realizó un primer cribaje de selección por título y resumen de manera manual, y se descartaron aquellos que no cumplían con los criterios de inclusión descritos en el apartado de criterios de selección. Posteriormente, de los artículos restantes se realizó una lectura completa y se descartaron aquellos que no cumplían con los criterios mencionados en el presente apartado de metodología.

**Extracción de datos**

De los artículos finalmente seleccionados se realizó una lectura a texto completo, y mediante la realización de una tabla de Excel se extrajo la siguiente información: autor, año de publicación, diseño del estudio, tamaño de la muestra, población, intervención, duración de la intervención, comparación y resultados. De los datos extraídos en la tabla se realizó una última revisión para descartar aquellos que finalmente no cumplían con los criterios de selección descritos anteriormente.

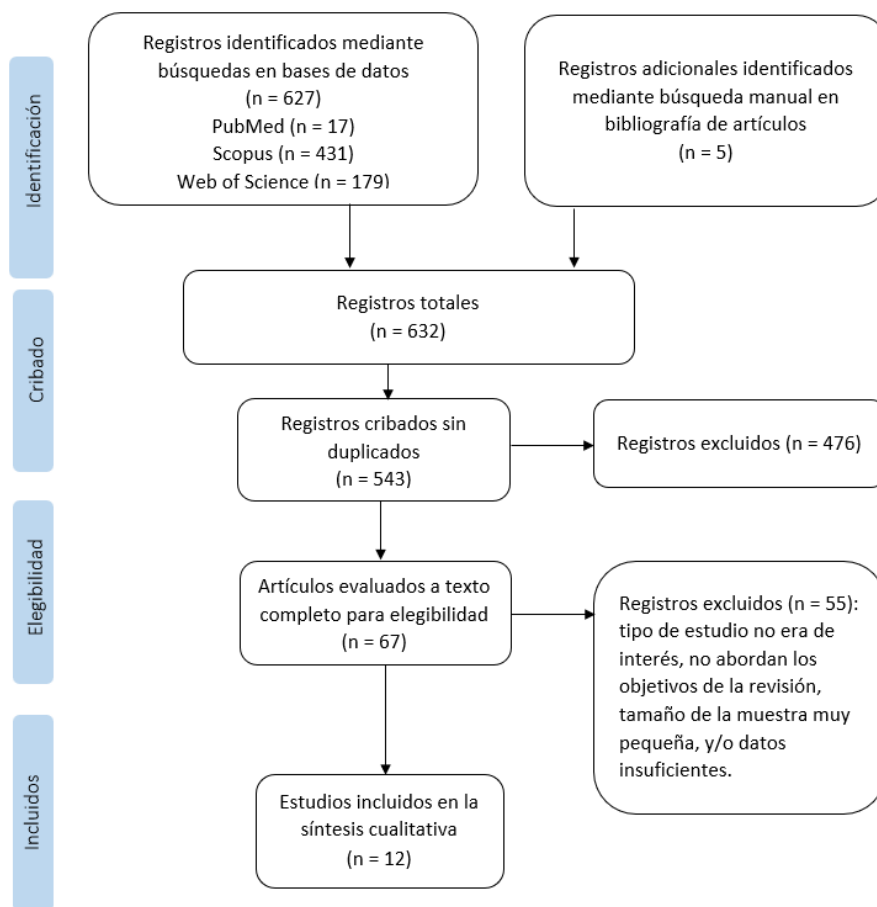
**5. Resultados**

Se identificaron un total de 627 artículos a través de la búsqueda en bases de datos (PubMed n= 17; Scopus n= 431; Web of Science n= 179) y 5 registros se recuperaron mediante búsqueda manual en bibliografía de artículos. Después de eliminar los duplicados, se examinaron 543 artículos por título y resumen. De estos, 476 artículos fueron excluidos por una de las siguientes



razones: estudios realizados en animales, no cumplir con los criterios de inclusión, y/o no abordar los objetivos de esta revisión. En total, se realizó la revisión a texto completo de 67 artículos, de los cuales, 55 artículos fueron descartados principalmente porque el tipo de estudio no era de interés, no se abordaban los objetivos de la revisión, el tamaño de la muestra era demasiado pequeña y/o los datos incluidos en el estudio eran insuficientes. Finalmente, un total de 12 artículos fueron incluidos en la revisión sistemática (ver Figura 1).

**Figura 1:** Diagrama de flujo PRISMA. Proceso de selección de estudios incluidos.



### Características clave de los estudios incluidos

De los 12 artículos incluidos en la presente revisión, el objetivo principal de cuatro de ellos fue evaluar el impacto de diferentes fórmulas infantiles (estándar vs suplementada con oligosacáridos y/o cepas bacterianas) sobre la respuesta inmunitaria de los lactantes (Xiao et al., 2019; Holscher et al., 2012; Estorninos et al., 2021; Goehring et al., 2016). Cuatro estudios, analizaron los efectos de diferentes fórmulas infantiles (estándar vs suplementada con oligosacáridos y/o cepas bacterianas) sobre la microbiota intestinal, así como la respuesta inmunitaria de los infantes (Roggero et al., 2020; Wu et al, 2016; Béghin et al., 2021; De Andrés

et al., 2018). Otros dos estudios, analizaron la efectividad de diferentes fórmulas infantiles (fórmula estándar vs suplementada con oligosacáridos y/o cepas bacterianas) en la incidencia de procesos infecciosos y manifestaciones alérgicas, así como la respuesta inmunitaria en la primera infancia (Radke et al., 2017; Sierra et al., 2015). Y los otros dos estudios restantes, analizaron la eficacia de alimentos fermentados (leche de vaca fermentada con *Lactobacillus* y/o arroz fermentado vs placebo) en la incidencia de procesos infecciosos y en la respuesta inmunitaria de los infantes (Corsello et al., 2017; Nocerino et al., 2015).

Destacar también que todos los estudios seleccionados fueron ensayos clínicos aleatorizados a doble ciego, en los que se incluía uno o varios grupos de intervención y un grupo control con el que se realizaba la comparación de la intervención llevada a cabo. De igual modo, la información relevante, así como las características principales de los estudios incluidos en esta revisión se incluyen en el anexo 1 (ver anexo 1).

***Impacto de los diferentes patrones dietéticos en la composición de la microbiota intestinal y la respuesta inmunitaria en la primera infancia.***

Según un estudio reciente (Béghin et al., 2021), en el que participaron 234 sujetos (bebés sanos de 7 días de edad), los autores concluyeron que se observó una diferencia significativa en el porcentaje de *Bifidobacterium* en el grupo de fórmula suplementada con prebióticos scGOS (galacto-oligosacáridos de cadena corta) y lcFOS (fructo-oligosacáridos de cadena larga) ( $p = 0,002$ ) a los cuatro meses de edad. Asimismo, en el grupo con fórmula suplementada con prebióticos y probióticos (*B. breve* C50, *S. thermophilus* 065, galacto-oligosacáridos de cadena corta y fructo-oligosacáridos de cadena larga), la concentración media de sIgA a los 4 meses de edad fue significativamente mayor en comparación con la concentración de sIgA en el grupo de fórmula estándar (ver tabla 2) (50).

**Tabla 2.** Concentración de sIgA fecal (50).

sIgA	Estadística	Fórmula con prebióticos y probióticos	Fórmula con prebióticos	Fórmula con probióticos	Fórmula Control
<b>Mes 2</b>	Media (DE)	903.3 (1247.7)	642,5 (915,5)	598,5 (709,9)	545,0 (541,0)
	p-valor	0.488	0.630	0.695	-
<b>Mes 4</b>	Media (DE)	929.4 (889.9)	698,6 (822,8)	539,0 (636,6)	685,3 (986,9)
	p-valor	0.028	0.789	0.360	-

Roggero, P. et al. (2020), realizaron un ensayo clínico en el que inscribieron a 78 sujetos (bebés sanos menores de 7 días de edad), y en el que identificaron que los lactantes alimentados con fórmula fermentada con probiótico, alcanzaron niveles de sIgA similares a los lactantes amamantados, a los 3 meses de la intervención e independientemente del modo de parto (51). En cambio, no se observó ninguna diferencia significativa en los péptidos de inmunidad innata ( $\alpha$ -defensina 1-3,  $\beta$ -defensina-2 y catelicidina LL-37), entre los diferentes grupos (51). Asimismo, observaron que los bebés alimentados con fórmula estándar y nacidos por vía vaginal, tenían una mayor abundancia de *Ruminococcus 2* y *Erysipelotrichaceae*, y una reducción de *Bacteroides* y *Parabacteroides* (51). Por otro lado, los lactantes alimentados con fórmula fermentada, nacidos por vía vaginal, tenían una microbiota más homogénea (51).

Por otra parte, De Andrés et al. (2018), realizaron un estudio en el que participaron 92 sujetos (bebés sanos de 3 a 12 meses de edad), concluyeron que no hallaron cambios estadísticamente significativos de los géneros *Bifidobacterium* y *Streptococcus* en las muestras fecales de los lactantes alimentados con fórmula con probióticos (*Bifidobacterium longum ssp infantis* R0033, *Lactobacillus helveticus* R0052, *Bifidobacterium bifidum* R0071) antes ni después de la intervención, aunque si detectaron que el género *Bifidobacterium* fue el más abundante en todos los grupos (52). Por otra parte, identificaron una disminución de diferentes especies de *Bifidobacterium* (*B. bifidum* y *Bifidobacterium breve*) y un aumento en los géneros *Bacteroides*, *Blautia*, *Clostridium*, *Coprococcus* y *Faecalibacterium*, en el grupo placebo (52). En cuanto a la respuesta inmune, en el grupo asignado a la cepa *B. infantis* R0033 se observó un aumento en la relación antiinflamatoria interleucina IL-10/IL-12 tras la intervención, mientras que la relación proinflamatoria TNF- $\alpha$ /IL-10 aumentó en el grupo asignado a la cepa *L. helveticus* R0052, al igual que en el grupo placebo (52).

Wu et al. (2016), llevaron a cabo un ensayo clínico en el que participaron 264 sujetos (bebés sanos menores de 7 días de edad), determinaron que en el grupo con fórmula suplementada con *Bifidobacterium longum* BB536, hubo un aumento significativo de la cantidad total de bifidobacterias, así como de la tasa de *bifidobacterias/enterobacteriaceae*, en comparación con el grupo control (fórmula estándar), a los 2 y 4 meses de edad (53) (ver tabla 3). De igual modo, se observó un aumento significativo en el número de células secretoras de IFN- $\gamma$  ( $p$  valor = 0,007) y en la proporción de IFN- $\gamma$ /IL-4 (citoquinas involucradas en la respuesta inmune Th1/Th2 respectivamente;  $p$  valor= 0,044) en el grupo de intervención a los 7 meses edad, en comparación con el grupo control (53). Sin embargo, no se observaron diferencias significativas entre los dos grupos para la cantidad de células secretoras de IL-4 (53).

**Tabla 3.** Relación de *bifidobacterias* y *Enterobacteriaceae* en función de los meses de edad y el tipo de fórmula ingerida (53).

Variables (Bacterias)	Fórmula control	Fórmula con BB536	p-valor
<b>Bifidobacteria</b>			
2 meses	5.93±3.31	7.38±1.69	<0.0001
4 meses	6.79±3.08	7.59±1.66	0.0096
<b>B/E ratio</b>			
2 meses	0.68±0.41	0.84±0.23	<0.0001
4 meses	0.79±0.37	0.87±0.21	0.0300

BB536: *Bifidobacterium longum* BB536; B/E: *bifidobacteria/ Enterobacteriaceae*.

Estorninos et al (2021), realizaron un estudio en el que participaron un total de 296 sujetos (lactantes sanos de menos de un mes de edad), en el que determinaron que el grupo de fórmula suplementada con oligosacáridos derivados de la leche bovina (MOS) obtuvo una abundancia significativamente mayor de *Bifidobacterium* y *Lactobacillus* en comparación con el grupo de fórmula estándar (*Bifidobacterium* =  $P < 0,001$ ; *Lactobacillus* =  $P < 0,01$ ) a los 2,5 y 4 meses de edad (54). En cambio, el grupo control (fórmula estándar) se asoció con mayores proporciones de *Lachnospiraceae*. A los 4 meses de edad, el grupo control es el que presentó mayor diversidad bacteriana (54). En cuanto a la función inmunológica, los niveles de sIgA a los 4 meses de edad, fueron significativamente más elevados en el grupo de intervención que en el grupo control ( $P < 0.001$ ) (54).

Otro estudio reciente (Xiao et al. 2019), en el que se inscribieron 105 sujetos (bebés sanos de entre 3,5 y 6 meses de edad), los autores concluyeron que no se hallaron diferencias estadísticamente significativas en los niveles de sIgA salival en el grupo de fórmula suplementada (*Bifidobacterium infantis* R0033, *Bifidobacterium bifidum* R0071 y *Lactobacillus helveticus* R0052) ni en el grupo placebo, aunque la tendencia creciente fue más notable en el grupo de fórmula suplementada (55). En cuanto a la concentración de sIgA fecal, el grupo de fórmula suplementada mantuvo una concentración de sIgA fecal más alta durante el período de intervención en comparación con el grupo placebo (23 ng/dl y -137 ng/dl, respectivamente ( $P = 0,0044$ )) (55). En relación a la variedad bacteriana, los autores determinaron que no se observaron diferencias significativas en la composición de la microbiota entre ambos grupos (55).

Goehring et al., (2016), llevaron a cabo un estudio con 169 sujetos (bebés sanos de 5 días de edad), en el que determinaron que los lactantes alimentados con fórmulas suplementadas con galactooligosacáridos (GOS) y 2'-Fucosilactosa (2'-FL) mostraron perfiles de citoquinas innatas más parecidas al grupo de referencia (lactantes amamantados exclusivamente) que al grupo de control (fórmula estándar) (56). Asimismo, el grupo de control tuvo porcentajes

significativamente más bajos de linfocitos T circulantes que el grupo de referencia para células T totales (37,8 % en comparación con 45,8 %), mientras que en los grupos de intervención fortificados con 2'-FL tuvieron porcentajes más parecidos al grupo de referencia que al grupo de control (56).

Por otro lado, Holscher et al. (2012), realizaron un ensayo clínico en el que inscribieron a 115 sujetos (bebés sanos de entre 2 a 6 semanas de edad), en el que concluyeron que el grupo de fórmula suplementada (*Bifidobacterium animalis subespecie lactis Bb12*) presentó un aumento de *Bifidobacterias* en las muestras fecales ( $P = 0,0095$ ), en comparación con el grupo de fórmula estándar (57). En el grupo de fórmula suplementada nacidos por vía vaginal, se observó un aumento significativo en la concentración de sIgA fecal ( $P = 0,046$ ;  $1,053 \pm 1,017$  mg/g) desde el inicio hasta las 6 semanas de la intervención, en comparación con el grupo de control ( $-1.809 \pm 1.341$ mg/g) nacidos del mismo modo (57).

### ***Impacto de los patrones dietéticos en la respuesta inmunológica frente a enfermedades en la primera infancia.***

Radke et al. (2017), realizaron un estudio en el que participaron 363 sujetos (bebés sanos de menos de 14 días de edad), en el que determinaron que en el grupo de fórmula suplementada con prebióticos (oligosacáridos derivados de la leche bovina) y probióticos (*Bifidobacterium lactis*) hubo un aumento significativamente más alto en el recuento de *bifidobacterias* y *lactobacilos* en comparación con el grupo control (fórmula estándar) a los 3 meses de la intervención ( $P < 0,01$ ) (58). Asimismo, las concentraciones de sIgA fueron significativamente más altas en el grupo de intervención en comparación con el grupo de control, a los 3 y 6 meses ( $P < 0,0001$ ) (58). En referencia a la incidencia de procesos infecciosos y/o alérgicos, no se observaron diferencias significativas entre el grupo de fórmula suplementada y el grupo de fórmula estándar (58).

Por otra parte, Sierra et al. (2015), llevaron a cabo un estudio en el que inscribieron a 264 sujetos (bebés sanos menores de 2 meses de edad), concluyeron que hubo una disminución significativa en la concentración de sIgA fecal durante el período de alimentación en ambos grupos ( $P = 0,046$ ), aunque se observó una menor reducción de las concentraciones de sIgA fecales en el grupo de fórmula suplementada con prebióticos (galactooligosacáridos) en comparación con el grupo de fórmula estándar ( $P = 0,078$ ) (59). En cuanto a la composición de la microbiota, los resultados mostraron un aumento significativo de *Bifidobacterium breve* en el grupo de fórmula suplementada en comparación con el grupo de control ( $p = 0,010$ ) (59). En relación a la incidencia de enfermedades en el primer año de vida, no se observaron diferencias significativas entre los grupos en las manifestaciones alérgicas (dermatitis atópica, alergias alimentarias, etc.) hasta los

12 meses de edad (GC=28 vs GI= 39;  $p = 0,12$ ) y tampoco se observaron diferencias significativas entre los grupos en el número de episodios de infecciones respiratorias ( $p = 0,443$ ) (59).

Nocerino et al. (2015), llevaron a cabo un estudio en el que participaron 377 sujetos (niños sanos de entre 12 y 48 meses de edad.), concluyeron que los grupos que consumieron alimentos fermentados con *L. paracasei* CBA L74 (leche de vaca desnatada o arroz fermentado) tuvieron un aumento neto de todos los biomarcadores fecales de inmunidad innata y adquirida ( $\log_e \alpha$ -defensin ( $p < 0,001$ ),  $\log_e \beta$ -defensin (leche fermentada =  $p < 0,01$ ; arroz fermentado =  $p < 0,001$ ),  $\log_e$ LL-37 ( $p < 0,001$ ) y  $\log_e$ sIgA ( $p < 0,001$ )) en comparación con el grupo de control (placebo) a los 3 meses de la intervención (60). Con respecto a la incidencia de enfermedades infecciosas comunes, la proporción de niños que experimentaron al menos un episodio de infección común, fue menor en el grupo de leche fermentada (51,8%) y arroz fermentado (65,9%) en comparación con el grupo de control (80,3%) (60).

Por otro lado, Corsello et al. (2017), realizaron un estudio en el que inscribieron a 126 sujetos (niños sanos de 12 a 48 meses de edad), determinaron que la proporción de niños que presentaron al menos un episodio de enfermedad infecciosa común fue significativamente menor en el grupo de leche fermentada con *Lactobacillus paracasei* CBA L74 (60%) que en el grupo de placebo (83%) (61). También se observó que los sujetos del grupo de leche fermentada (45%) tuvieron una incidencia menor en el uso de terapia farmacológica en comparación con los sujetos del grupo de control en los que el 65% de los niños recibieron al menos un ciclo de medicación durante el estudio (61). En el análisis de biomarcadores de inmunidad innata y adquirida, al inicio y después de 3 meses de intervención, en el grupo de leche fermentada se observaron cambios significativos de  $\log_e \alpha$ -defensina,  $\log_e \beta$ -defensina,  $\log_e$  LL-37 y  $\log_e$  sIgA a los 3 meses de la intervención en comparación con el grupo de placebo (61).

## 6. Discusión

El objetivo principal de este estudio ha sido revisar la literatura científica más reciente sobre el impacto que tienen diferentes tipos de alimentación en la composición de la microbiota intestinal en la primera infancia, como afecta al desarrollo del sistema inmunitario y determinar si es un factor de riesgo para el desarrollo de problemas de salud relacionados con la función inmunológica. Asimismo, otro de los objetivos que se han tenido en cuenta es la evaluación de los efectos de los prebióticos y/o probióticos como tratamiento en la disbiosis, así como sus efectos en la maduración del sistema inmunitario.

En primer lugar, mencionar que no todos los estudios encontrados evalúan la composición de la microbiota y su relación con el sistema inmunitario durante la intervención realizada (estudios que no evalúan la microbiota: 56, 60, 61), pero sí que se analiza en todos ellos como afectan diferentes patrones dietéticos a la función inmunológica. Así pues, once de los doce artículos seleccionados concluyen que el tipo de alimentación favorece la maduración y el correcto funcionamiento del sistema inmunitario (50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 60, 61).

Los resultados obtenidos tras la búsqueda constatan que, a día de hoy, la literatura científica existente sobre si el tipo de alimentación en la primera infancia influye directamente en la composición de la microbiota intestinal y en el desarrollo del sistema inmune, pudiendo ser un factor de riesgo para el desarrollo de problemas de salud, es aún escasa y limitada, ya que las poblaciones de estudio sobre este tema están centradas en población infantil con patologías de base o antecedentes familiares de ciertas enfermedades relacionadas con el sistema inmunitario.

De los estudios incluidos en los que se evalúa el impacto de diferentes fórmulas infantiles sobre la composición de la microbiota y la respuesta inmunitaria de los lactantes, dos de ellos (De Andrés et al. 2018; Xiao et al. 2019) concluyen que, no se observan cambios significativos en la composición de la microbiota en las muestras fecales de los grupos de fórmula suplementada (prebióticos y/o probióticos) después de la intervención, pero sí que destacan un efecto positivo significativo en los niveles de inmunoglobulinas (sIgA) y/o citoquinas de inmunidad innata y adaptativa (IFN- $\gamma$ , ratio IL-10/IL-12) (52,55). Los autores Xiao et al. (2019), presumen que el hecho de que no hayan podido detectar cambios significativos en la composición de la microbiota intestinal es debido, a que la comparación de los grupos fue en ambos casos lactantes alimentados con fórmula, es decir, grupos con alimentos muy parecidos, en lugar de hacer la comparación con un grupo de lactantes amamantados (55). Por el contrario, cinco de los artículos incluidos (50, 51, 53, 54, 57), determinan que los lactantes alimentados con fórmula suplementada (prebióticos y/o probióticos) tienen una abundancia significativamente mayor de *Bifidobacterium* y *Lactobacillus*, con el consecuente aumento de IgA secretora, es decir, que se observa una mejora en la respuesta inmune. Varios autores (Béghin et al. 2021; Estorninos et al. 2021; Holscher et al. 2012) atribuyen una mayor abundancia de *Bifidobacterias* a la adición de oligosacáridos en las fórmulas infantiles, ya que estas cepas (*Bifidobacterium*) se encargan de metabolizar los oligosacáridos presentes o, por el contrario, a la incorporación de probióticos (*Bifidobacterium* y *Lactobacillum*). Además, el aumento de sIgA posiblemente está relacionado con el aumento de *bifidobacterias*, ya que se ha comprobado que interactúan con las células inmunes y modulan procesos inmunitarios (54, 57). En cambio, se desconoce en qué medida los oligosacáridos contribuyen directamente con el aumento de sIgA (54). Goehring et al. (2016) no

analizaron el impacto de la alimentación en la composición de la microbiota intestinal de los lactantes, pero sí que determinan que los lactantes alimentados con fórmula suplementada (prebióticos) muestran perfiles de citoquinas inflamatorias plasmáticas más bajas y similares a los lactantes amamantados (56). Los autores (Goehring et al. 2016), presuponen que el efecto antiinflamatorio de sus resultados podría deberse a que las bifidobacterias cultivadas con oligosacáridos (HMO), cuando son la única fuente de hidrato de carbono, reducen la expresión de genes inflamatorios en las células epiteliales del colon (56).

Por otra parte, de los estudios incluidos en los que se analiza el impacto de los patrones dietéticos en la respuesta inmunológica frente a enfermedades en la primera infancia (58, 59, 60, 61), dos de ellos (Radke et al. 2017; Sierra et al. 2015) concluyen que la fórmula suplementada con prebióticos (oligosacáridos BMOS y GOS) y/o probióticos (*B.lactis*) induce a un aumento significativo de *bifidobacterias* y *lactobacilos* en comparación con el grupo control (58,59) y, presentan concentraciones de sIgA significativamente más altas en el grupo de intervención en comparación con el grupo control (58). Sin embargo, los autores Sierra et al. (2015), determinan que, en el transcurso del estudio los niveles de sIgA fecal disminuyeron significativamente durante el período de alimentación en ambos grupos, aunque se observó una menor reducción de las concentraciones de sIgA fecales en el grupo de fórmula suplementada con prebióticos (galactooligosacáridos) en comparación con el grupo de fórmula estándar (59). De igual modo, manifiestan que la menor reducción de los niveles de sIgA en el grupo de fórmula suplementada, sugiere un efecto protector sobre el desarrollo de la respuesta inmune, ya que, a pesar de que los niveles de inmunoglobulinas disminuyeron, este descenso fue más estable en el grupo que tomaba fórmula suplementada con GOS (galactooligosacáridos) (59). Asimismo, ambos autores (Radke et al. 2017; Sierra et al. 2015), establecen que no se observan diferencias significativas entre ambos grupos (grupo control vs grupo intervención) en referencia a la incidencia de procesos infecciosos y/o alérgicos. De la poca efectividad de las fórmulas con GOS en los procesos infecciosos y/o alérgicos, Sierra et al. (2015) sugieren que podría deberse a que los sujetos del estudio ya presentaban una incidencia de manifestaciones infecciosas y/o alérgicas baja, y que además ambas fórmulas (fórmula estándar y fórmula suplementada) contenían nucleótidos y ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga, compuestos que parecen estar involucrados en la regulación del sistema inmunitario (59).

De los otros dos artículos restantes, los autores (Corsello et al. 2017; Nocerino et al. 2015), concluyen que en los grupos de intervención (leche de vaca fermentada con *Lactobacillus paracasei* CBA L74 o producto de arroz fermentado con *Lactobacillus paracasei* CBA L74) se observaron cambios significativos en los biomarcadores de inmunidad innata y adquirida ( $\log_e \alpha$ -



defensina,  $\log_e \beta$ -defensina,  $\log_e$  LL-37 y  $\log_e$  sIgA) (60,61). En relación a la incidencia de procesos infecciosos comunes, Corsello et al. (2017) y Nocerino et al. (2015), determinan que la proporción de niños que experimentan al menos un episodio de enfermedad o proceso infeccioso común, es menor en los grupos alimentados con productos fermentados con probióticos que en el grupo placebo (60, 61). Asimismo, Corsello et al. (2017), sostienen que incluso se observó que el 65% de los niños del grupo placebo hicieron uso de terapia farmacológica por procesos infecciosos durante el estudio (61). Cabe destacar, que en ambos estudios (Corsello et al. 2017; Nocerino et al. 2015) la cepa utilizada como suplemento probiótico añadido a la leche de vaca es *Lactobacillus paracasei* CBA L74, por tanto, podría ser una de las causas por las que ambos estudios obtienen efectos positivos frente a procesos infecciosos comunes, en comparación con los otros dos estudios (Radke et al. 2017; Sierra et al. 2015) que no han obtenido diferencias significativas.

Una vez analizados los resultados y discutido los diferentes estudios incluidos en esta revisión podemos destacar que existen varias limitaciones. Una de ellas es que, solo cuatro de los doce artículos muestran resultados sobre el efecto de la alimentación frente a posibles enfermedades y/o procesos infecciosos comunes (58, 59, 60, 61). Esto se debe a que la mayoría de estudios encontrados en los que se evaluaba también el impacto de la alimentación sobre enfermedades del sistema inmunitario, los sujetos ya presentaban patología de base o bien eran sujetos con alto riesgo de presentarla. Otra limitación es que la mayoría de los estudios incluidos en dicha revisión presentan conflicto de interés, ya sea porque las fórmulas o cepas incluidas han sido elaboradas por ellos mismos o son trabajadores de la empresa que ha facilitado el producto para el estudio (51, 54, 55, 59) o bien, los estudios han sido financiados por las empresas que han elaborado las fórmulas o productos (50, 52, 51, 57, 58, 59, 60, 61). Otra de las posibles limitaciones es la variedad de la intervención en relación al tipo de producto utilizado (adición de diferentes oligosacáridos y cepas probióticas), y de la duración de la misma (duración máxima de 6 meses), ya que no se han podido valorar resultados a largo plazo. En cuanto a la variedad de la intervención, no se han obtenido resultados para intervenciones dietéticas con alimentos sin suplementar, probablemente debido a la dificultad de obtener resultados a corto plazo, ya que las intervenciones realizadas con productos suplementados tienen componentes concretos (prebióticos y probióticos) en cantidades específicas.

En cuanto a las fortalezas de la presente revisión, podemos destacar la calidad metodológica de los estudios ya que todos ellos son ensayos clínicos aleatorios a doble ciego, con lo que se minimiza el riesgo de sesgo de los mismos.

Tras analizar los resultados de los estudios incluidos en esta revisión se destaca que, los autores sugieren que el tipo de alimentación puede tener un efector modulador de la microbiota intestinal y del sistema inmunitario, y, por tanto, ser un factor de riesgo para el desarrollo de enfermedades relacionadas con la función inmunológica. Sin embargo, la evidencia disponible aún es escasa y heterogénea, por lo que se necesitaría más investigación al respecto para obtener resultados más concluyentes.

## 7. Conclusiones

Con relación a lo expuesto se puede determinar que, la mayoría de estudios que han analizado el impacto de la dieta en la composición de la microbiota intestinal destacan que las fórmulas enriquecidas con prebióticos y/o probióticos tienen un efecto positivo en la composición de la microbiota intestinal de los lactantes, favoreciendo la composición benéfica de la misma (*Bifidobacterium* y *Lactobacillus*), y propiciando un perfil de microbiota más parecido al de los lactantes amamantados (50, 51, 53, 54, 57, 58, 59).

Por otra parte, destacar que la dieta tiene un efecto modulador de la función inmunológica, es decir, que un patrón dietético enriquecido con prebióticos y /o probióticos regula la respuesta inmunitaria y fomenta el desarrollo y la maduración del sistema inmune (50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 60, 61).

Al mismo tiempo, la literatura científica disponible sobre cómo afectan los diferentes patrones dietéticos en la respuesta inmunológica frente a enfermedades en la primera infancia, es aún muy limitada. No obstante, los escasos estudios encontrados realizados en sujetos sanos sugieren que la fórmula suplementada con prebióticos y/o probióticos mejora la respuesta inmunitaria frente a enfermedades infecciosas comunes y que, por tanto, los menores presentan menos prevalencia de procesos infecciosos (60,61). Aunque otros estudios indican que no se han visto resultados frente a enfermedades infecciosas comunes o alergias (58,59).

No se hallaron estudios realizados en sujetos sanos y que se relacionaran diferentes patrones dietéticos con el desarrollo de patologías del sistema inmunitario como dermatitis atópica, asma o rinitis alérgica.

Para concluir, aunque los estudios revisados respalden el papel de los prebióticos y/o probióticos como parte de la alimentación infantil, se necesita más investigación en población sana para valorar el efecto que estos componentes (prebióticos y probióticos) ejercen sobre la respuesta inmunitaria frente al posible desarrollo de enfermedades del sistema inmune.

## 8. Bibliografía

1. Robles-Alonso, V., & Guarner, F. (2013). Progreso en el conocimiento de la microbiota intestinal humana. *Nutrición hospitalaria*, 28(3), 553–557. <https://dx.doi.org/10.3305/nh.2013.28.3.6601>
2. Castanys-Muñoz, E., Martín, M. J., & Vazquez, E. (2016). Building a Beneficial Microbiome from Birth. *Advances in Nutrition*, 7(2), 323-330. <https://doi.org/10.3945/an.115.010694>
3. Tinahones, F. J. (2017). La importancia de la microbiota en la obesidad. *Rev Esp Endocrinol Pediatr*, 8(1), 16–20. <https://doi.org/10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2017.Apr.394>
4. Ruan, W., Engevik, M. A., Spinler, J. K., & Versalovic, J. (2020). Healthy Human Gastrointestinal Microbiome: Composition and Function After a Decade of Exploration. *Digestive Diseases and Sciences*, 65(3), 695-705. <https://doi.org/10.1007/s10620-020-06118-4>
5. Zhang, Y.-J., Li, S., Gan, R.-Y., Zhou, T., Xu, D.-P., & Li, H.-B. (2015). Impacts of Gut Bacteria on Human Health and Diseases. *International Journal of Molecular Sciences*, 16(4), 7493-7519. <https://doi.org/10.3390/ijms16047493>
6. Pineda-Cortes, J. C. (2017). El Microbioma y las enfermedades neurodegenerativas del Sistema Nervioso Central. *Revista Biomédica*, 28(1), 7–10. <https://doi.org/10.32776/revbiomed.v28i1.555>
7. Holscher, H. D. (2017). Dietary fiber and prebiotics and the gastrointestinal microbiota. *Gut Microbes*, 8(2), 172-184. <https://doi.org/10.1080/19490976.2017.1290756>
8. Álvarez, J., Fernández Real, J. M., Guarner, F., Gueimonde, M., Rodríguez, J. M., Saenz de Pipaon, M., & Sanz, Y. (2021). Microbiota intestinal y salud. *Gastroenterología y Hepatología*, 44(7), 519-535. <https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2021.01.009>
9. Gomaa, E. Z. (2020). Human gut microbiota/microbiome in health and diseases: a review. *Antonie van Leeuwenhoek*, 113(12), 2019–2040. <https://doi.org/10.1007/s10482-020-01474-7>
10. Castañeda Guillot, C. (2018). Microbiota intestinal y salud infantil. *Revista Cubana de Pediatría*, 90(1), 94-110. Recuperado 28 de diciembre de 2021, de [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-75312018000100010&lng=es&tlng=pt](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75312018000100010&lng=es&tlng=pt).
11. Tanaka, M., & Nakayama, J. (2017). Development of the gut microbiota in infancy and its impact on health in later life. *Allergology International*, 66(4), 515-522. <https://doi.org/10.1016/j.alit.2017.07.010>

12. Kashtanova, D. A., Popenko, A. S., Tkacheva, O. N., Tyakht, A. B., Alexeev, D. G., & Boytsov, S. A. (2016). Association between the gut microbiota and diet: Fetal life, early childhood, and further life. *Nutrition*, *32*(6), 620-627. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2015.12.037>
13. Adamek, K., Skonieczna-Żydecka, K., Węgrzyn, D., & Łoniewska, B. (2019). Prenatal and early childhood development of gut microbiota. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, *23*(21), 9667–9680. [https://doi.org/10.26355/eurrev\\_201911\\_19461](https://doi.org/10.26355/eurrev_201911_19461)
14. Ximenez, C., & Torres, J. (2017). Development of Microbiota in Infants and its Role in Maturation of Gut Mucosa and Immune System. *Archives of Medical Research*, *48*(8), 666-680. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2017.11.007>
15. Martin, R., Makino, H., Cetinyurek Yavuz, A., Ben-Amor, K., Roelofs, M., Ishikawa, E., Kubota, H., Swinkels, S., Sakai, T., Oishi, K., Kushiro, A., & Knol, J. (2016). Early-Life Events, Including Mode of Delivery and Type of Feeding, Siblings and Gender, Shape the Developing Gut Microbiota. *PLoS ONE*, *11*(6), e0158498. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0158498>
16. Coman, V., & Vodnar, D. C. (2020). Gut microbiota and old age: Modulating factors and interventions for healthy longevity. *Experimental Gerontology*, *141*, 111095. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2020.111095>
17. Valdes, A. M., Walter, J., Segal, E., & Spector, T. D. (2018). Role of the gut microbiota in nutrition and health. *The BMJ*, *361*, k2179. <https://doi.org/10.1136/bmj.k2179>
18. Jiménez Ortega, A. I., Martínez García, R. M., Velasco Rodríguez-Belvis, M., Martínez Zazo, A. B., Salas-González, M. D., Cuadrado-Soto, E., Jiménez Ortega, A. I., Martínez García, R. M., Velasco Rodríguez-Belvis, M., Martínez Zazo, A. B., Salas-González, M. D., & Cuadrado-Soto, E. (2020). Nutrición y microbiota en población pediátrica. Implicaciones sanitarias. *Nutrición Hospitalaria*, *37*(SPE2), 8-12. <https://doi.org/10.20960/nh.03349>
19. Senn, V., Bassler, D., Choudhury, R., Scholkmann, F., Righini-Grunder, F., Vuille-dit-Bille, R. N., & Restin, T. (2020). Microbial Colonization From the Fetus to Early Childhood—A Comprehensive Review. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, *10*, 573735. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.573735>
20. Davis, E. C., Dinsmoor, A. M., Wang, M., & Donovan, S. M. (2020). Microbiome Composition in Pediatric Populations from Birth to Adolescence: Impact of Diet and Prebiotic and Probiotic Interventions. *Digestive diseases and sciences*, *65*(3), 706-722. <https://doi.org/10.1007/s10620-020-06092-x>

21. Ho, N. T., Li, F., Lee-Sarwar, K. A., Tun, H. M., Brown, B. P., Pannaraj, P. S., Bender, J. M., Azad, M. B., Thompson, A. L., Weiss, S. T., Azcarate-Peril, M. A., Litonjua, A. A., Kozyrskyj, A. L., Jaspan, H. B., Aldrovandi, G. M., & Kuhn, L. (2018). Meta-analysis of effects of exclusive breastfeeding on infant gut microbiota across populations. *Nature Communications*, *9*, 4169. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-06473-x>
22. Van den Elsen, L. W. J., Garssen, J., Burcelin, R., & Verhasselt, V. (2019). Shaping the Gut Microbiota by Breastfeeding: The Gateway to Allergy Prevention? *Frontiers in Pediatrics*, *7*, 47. <https://doi.org/10.3389/fped.2019.00047>
23. Derrien, M., Alvarez, A.-S., & Vos, W. M. de. (2019). The Gut Microbiota in the First Decade of Life. *Trends in Microbiology*, *27*(12), 997-1010. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2019.08.001>
24. Yang, I., Corwin, E. J., Brennan, P. A., Jordan, S., Murphy, J. R., & Dunlop, A. (2016). The Infant Microbiome: Implications for Infant Health and Neurocognitive Development. *Nursing research*, *65*(1), 76-88. <https://doi.org/10.1097/NNR.000000000000133>
25. Mirpuri, J. (2021). Evidence for maternal diet-mediated effects on the offspring microbiome and immunity: Implications for public health initiatives. *Pediatric research*, *89*(2), 301-306. <https://doi.org/10.1038/s41390-020-01121-x>
26. Lundgren, S. N., Madan, J. C., Emond, J. A., Morrison, H. G., Christensen, B. C., Karagas, M. R., & Hoen, A. G. (2018). Maternal diet during pregnancy is related with the infant stool microbiome in a delivery mode-dependent manner. *Microbiome*, *6*, 109. <https://doi.org/10.1186/s40168-018-0490-8>
27. Yang, I., Corwin, E. J., Brennan, P. A., Jordan, S., Murphy, J. R., & Dunlop, A. (2016). The Infant Microbiome: Implications for Infant Health and Neurocognitive Development. *Nursing research*, *65*(1), 76-88. <https://doi.org/10.1097/NNR.000000000000133>
28. Nauta, A. J., Ben Amor, K., Knol, J., Garssen, J., & van der Beek, E. (2013). Relevance of pre- and postnatal nutrition to development and interplay between the microbiota and metabolic and immune systems. *The American Journal of Clinical Nutrition*, *98*(2), 586S-593S. <https://doi.org/10.3945/ajcn.112.039644>
29. Martín, J. M. (2012). *Recomendaciones sobre lactancia materna del Comité de Lactancia Materna de la Asociación Española de Pediatría | Asociación Española de Pediatría*. Recuperado 2 de enero de 2022, de <https://www.aeped.es/comite-nutricion-y-lactancia-materna/lactancia-materna/documentos/recomendaciones-sobre-lactancia-materna>

30. World Health Organization. (2013, 9 julio). *OMS | Lactancia materna exclusiva*. Organización Mundial de la Salud. Recuperado 2 de enero de 2022, de [https://apps.who.int/nutrition/topics/exclusive\\_breastfeeding/es/index.html](https://apps.who.int/nutrition/topics/exclusive_breastfeeding/es/index.html)
31. Maher, S. E., O'Brien, E. C., Moore, R. L., Byrne, D. F., Geraghty, A. A., Saldova, R., Murphy, E. F., Sinderen, D. V., Cotter, P. D., & McAuliffe, F. M. (2020). The association between the maternal diet and the maternal and infant gut microbiome: A systematic review. *British Journal of Nutrition*, 1-29. <https://doi.org/10.1017/S0007114520000847>
32. Aguilar-Lopez, M., Dinsmoor, A. M., Ho, T. T. B., & Donovan, S. M. (2021). A systematic review of the factors influencing microbial colonization of the preterm infant gut. *Gut Microbes*, 13(1), 1884514. <https://doi.org/10.1080/19490976.2021.1884514>
33. Laursen, M. F. (2021). Gut Microbiota Development: Influence of Diet from Infancy to Toddlerhood. *Annals of Nutrition and Metabolism*, 77(3), 21-34. <https://doi.org/10.1159/000517912>
34. Sheyholislami, H., & Connor, K. L. (2021). Are Probiotics and Prebiotics Safe for Use during Pregnancy and Lactation? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*, 13(7), 2382. <https://doi.org/10.3390/nu13072382>
35. Song, M. W., Kim, K.-T., & Paik, H.-D. (2021). Probiotics as a Functional Health Supplement in Infant Formulas for the Improvement of Intestinal Microflora and Immunity. *Food Reviews International*, 1-17. <https://doi.org/10.1080/87559129.2021.1928178>
36. Aceti, A., Maggio, L., Beghetti, I., Gori, D., Barone, G., Callegari, M. L., Fantini, M. P., Indrio, F., Meneghin, F., Morelli, L., Zuccotti, G., Corvaglia, L., & On behalf of the Italian Society of Neonatology. (2017). Probiotics Prevent Late-Onset Sepsis in Human Milk-Fed, Very Low Birth Weight Preterm Infants: Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*, 9(8), 904. <https://doi.org/10.3390/nu9080904>
37. Mesa, M. D., Loureiro, B., Iglesia, I., Fernandez Gonzalez, S., Llorba Olivé, E., García Algar, O., Solana, M. J., Cabero Perez, M. J., Sainz, T., Martinez, L., Escuder-Vieco, D., Parra-Llorca, A., Sánchez-Campillo, M., Rodriguez Martinez, G., Gómez Roig, D., Perez Gruz, M., Andreu-Fernández, V., Clotet, J., Sailer, S., ... Cabañas, F. (2020). The Evolving Microbiome from Pregnancy to Early Infancy: A Comprehensive Review. *Nutrients*, 12(1), 133. <https://doi.org/10.3390/nu12010133>

38. Zhou, H., Sun, L., Zhang, S., Zhao, X., Gang, X., & Wang, G. (2020). The crucial role of early-life gut microbiota in the development of type 1 diabetes. *Acta Diabetologica*, *58*(3), 249–265. <https://doi.org/10.1007/s00592-020-01563-z>
39. Mattern, J., & Marin, T. (2020). Neonatal Microbiome and Its Relationship to Necrotizing Enterocolitis: A Review of the Science. *The Journal of Perinatal & Neonatal Nursing*, *34*(3), 276–282. <https://doi.org/10.1097/JPN.0000000000000507>
40. Underwood, M. A., Mukhopadhyay, S., Lakshminrusimha, S., & Bevins, C. L. (2020). Neonatal intestinal dysbiosis. *Journal of Perinatology*, *40*(11), 1597–1608. <https://doi.org/10.1038/s41372-020-00829-2>
41. Healey, G. R., Celiberto, L. S., Lee, S. M., & Jacobson, K. (2020). Fiber and Prebiotic Interventions in Pediatric Inflammatory Bowel Disease: What Role Does the Gut Microbiome Play? *Nutrients*, *12*(10), 3204. <https://doi.org/10.3390/nu12103204>
42. Cuevillas, B., Milagro, F. I., Tur, J. A., Gil-Campos, M., Miguel-Etayo, P., Martínez, J. A., & Navas-Carretero, S. (2021). Fecal microbiota relationships with childhood obesity: A scoping comprehensive review. *Obesity Reviews*, *23*(S1), 380–387. <https://doi.org/10.1111/obr.13394>
43. Wang, M., Monaco, M. H., & Donovan, S. M. (2016). Impact of early gut microbiota on immune and metabolic development and function. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*, *21*(6), 380–387. <https://doi.org/10.1016/j.siny.2016.04.004>
44. Page, M. J., McKenzie, J. E., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., Shamseer, L., Tetzlaff, J. M., Akl, E. A., Brennan, S. E., Chou, R., Glanville, J., Grimshaw, J. M., Hróbjartsson, A., Lalu, M. M., Li, T., Loder, E. W., Mayo-Wilson, E., McDonald, S., Moher, D. (2021). The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*, n71. <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>
45. Hu, T., Dong, Y., Yang, C., Zhao, M., & He, Q. (2021). Pathogenesis of Children’s Allergic Diseases: Refocusing the Role of the Gut Microbiota. *Frontiers in Physiology*, *12*, 749544. <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.749544>
46. Méndez, C. S., Bueno, S. M., & Kalergis, A. M. (2021). Contribution of Gut Microbiota to Immune Tolerance in Infants. *Journal of Immunology Research*, *2021*, 1–11. <https://doi.org/10.1155/2021/7823316>

47. Valdesoiro, L., & Vila, L. (2019). Alergia a alimentos mediada por IgE. Protocolos Diagnósticos y Terapéuticos en Alergología e Inmunología Clínica. *AEPED*, 2, 185-194. [https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/13\\_alergia\\_ige\\_mediada.pdf](https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/13_alergia_ige_mediada.pdf)
48. Escarrer, J. & Guerra, M.T. (2019). Dermatitis atópica. Protocolos Diagnósticos y Terapéuticos en Alergología e Inmunología Clínica. *AEPED*, 2, 161-175. [https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/11\\_dermatitis\\_atopica.pdf](https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/11_dermatitis_atopica.pdf)
49. Moral, L., Asensio, O., Lozano, J. (2019). ASMA: Aspectos clínicos y diagnósticos. Protocolos Diagnósticos y Terapéuticos en Alergología e Inmunología Clínica. *AEPED*, 2, 103-115. [https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/07\\_asma\\_clinica\\_diagnostico.pdf](https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/07_asma_clinica_diagnostico.pdf)
50. Béghin, L., Tims, S., Roelofs, M., Rougé, C., Oozeer, R., Rakza, T., Chirico, G., Roeselers, G., Knol, J., Rozé, J. C., & Turck, D. (2021). Fermented infant formula (with *Bifidobacterium breve* C50 and *Streptococcus thermophilus* O65) with prebiotic oligosaccharides is safe and modulates the gut microbiota towards a microbiota closer to that of breastfed infants. *Clinical Nutrition*, 40(3), 778–787. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2020.07.024>
51. Roggero, P., Liotto, N., Pozzi, C., Braga, D., Troisi, J., Menis, C., Gianni, M. L., Berni Canani, R., Paparo, L., Nocerino, R., Budelli, A., Mosca, F., & Rescigno, M. (2020). Analysis of immune, microbiota and metabolome maturation in infants in a clinical trial of *Lactobacillus paracasei* CBA L74-fermented formula. *Nature Communications*, 11(1). <https://doi.org/10.1038/s41467-020-16582-1>
52. de Andrés, J., Manzano, S., García, C., Rodríguez, J., Espinosa-Martos, I., & Jiménez, E. (2018). Modulatory effect of three probiotic strains on infants' gut microbial composition and immunological parameters on a placebo-controlled, double-blind, randomised study. *Beneficial Microbes*, 9(4), 573–584. <https://doi.org/10.3920/bm2017.0132>
53. Wu, B. B., Yang, Y., Xu, X., & Wang, W. P. (2015b). Effects of *Bifidobacterium* supplementation on intestinal microbiota composition and the immune response in healthy infants. *World Journal of Pediatrics*, 12(2), 177–182. <https://doi.org/10.1007/s12519-015-0025-3>
54. Estorninos, E., Lawenko, R. B., Palestroque, E., Sprenger, N., Benyacoub, J., Kortman, G. A. M., Boekhorst, J., Bettler, J., Cercamondi, C. I., & Berger, B. (2022). Term infant formula supplemented with milk-derived oligosaccharides shifts the gut microbiota closer to that of human milk-fed infants and improves intestinal immune defense: A randomized controlled trial. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 115(1), 142-153. <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqab336>



55. Xiao, L., Gong, C., Ding, Y., Ding, G., Xu, X., Deng, C., Ze, X., Malard, P., & Ben, X. (2019). Probiotics maintain intestinal secretory immunoglobulin A levels in healthy formula-fed infants: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Beneficial Microbes*, *10*(7), 729–739. <https://doi.org/10.3920/bm2019.0025>
56. Goehring, K. C., Marriage, B. J., Oliver, J. S., Wilder, J. A., Barrett, E. G., & Buck, R. H. (2016). Similar to Those Who Are Breastfed, Infants Fed a Formula Containing 2'-Fucosyllactose Have Lower Inflammatory Cytokines in a Randomized Controlled Trial. *The Journal of Nutrition*, *146*(12), 2559–2566. <https://doi.org/10.3945/jn.116.236919>
57. Holscher, H. D., Czerkies, L. A., Cekola, P., Litov, R., Benbow, M., Santema, S., Alexander, D. D., Perez, V., Sun, S., Saavedra, J. M., & Tappenden, K. A. (2012). Bifidobacterium lactisBb12 Enhances Intestinal Antibody Response in Formula-Fed Infants. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, *36*(1\_suppl), 106S-117S. <https://doi.org/10.1177/0148607111430817>
58. Radke, M., Picaud, J. C., Loui, A., Cambonie, G., Faas, D., Lafeber, H. N., de Groot, N., Pecquet, S. S., Steenhout, P. G., & Hascoet, J. M. (2016). Starter formula enriched in prebiotics and probiotics ensures normal growth of infants and promotes gut health: a randomized clinical trial. *Pediatric Research*, *81*(4), 622–631. <https://doi.org/10.1038/pr.2016.270>
59. Sierra, C., Bernal, M. J., Blasco, J., Martínez, R., Dalmau, J., Ortuño, I., Espín, B., Vasallo, M. I., Gil, D., Vidal, M. L., Infante, D., Leis, R., Maldonado, J., Moreno, J. M., & Román, E. (2014). Prebiotic effect during the first year of life in healthy infants fed formula containing GOS as the only prebiotic: a multicentre, randomised, double-blind and placebo-controlled trial. *European Journal of Nutrition*, *54*(1), 89–99. <https://doi.org/10.1007/s00394-014-0689-9>
60. Nocerino, R., Paparo, L., Terrin, G., Pezzella, V., Amoroso, A., Cosenza, L., Cecere, G., de Marco, G., Micillo, M., Albano, F., Nugnes, R., Ferri, P., Ciccarelli, G., Giaccio, G., Spadaro, R., Maddalena, Y., Berni Canani, F., & Berni Canani, R. (2017). Cow's milk and rice fermented with *Lactobacillus paracasei* CBA L74 prevent infectious diseases in children: A randomized controlled trial. *Clinical Nutrition*, *36*(1), 118–125. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2015.12.004>
61. Corsello, G., Carta, M., Marinello, R., Picca, M., de Marco, G., Micillo, M., Ferrara, D., Vigneri, P., Cecere, G., Ferri, P., Roggero, P., Bedogni, G., Mosca, F., Paparo, L., Nocerino, R., & Berni Canani, R. (2017). Preventive Effect of Cow's Milk Fermented with *Lactobacillus paracasei* CBA L74 on Common Infectious Diseases in Children: A Multicenter Randomized Controlled Trial. *Nutrients*, *9*(7), 669. <https://doi.org/10.3390/nu9070669>

## 9. Anexos

### Anexo 1. Características principales de los estudios incluidos en esta revisión.

Autor y año de publicación	Diseño del estudio	Tamaño de la muestra	Población	Intervención	Duración de la intervención	Comparación	Resultados
Roggero, P. et al. 2020 (51)	ECA -DB	78 sujetos	Bebés sanos de <7 días de edad	GI (n=26): fórmula leche de vaca en polvo fermentada con el probiótico <i>Lactobacillus paracasei</i> CBA L74 (grupo fórmula F).  GC (n=26): fórmula estándar (grupo fórmula S).  GR(n=26): LME.	Desde el 7º día de vida hasta los 3 meses de edad.	Fórmula estándar fermentada con <i>L. paracasei</i> CBA L74 vs  Fórmula infantil estándar	Se observó que los lactantes alimentados con fórmula fermentada con probiótico, alcanzaron niveles de sIgA similares a los lactantes amamantados, a los 3 meses de la intervención e independientemente del modo de parto. En cambio, no se observó ninguna diferencia significativa de péptidos de inmunidad innata ( $\alpha$ -defensina 1-3, $\beta$ -defensina-2 y catelicidina LL-37), entre los diferentes grupos. Asimismo, observaron que los bebés alimentados con fórmula estándar y nacidos por vía vaginal, tenían una mayor abundancia de <i>Ruminococcus 2</i> y <i>Erysipelotrichaceae</i> , y una reducción de <i>Bacteroides</i> y <i>Parabacteroides</i> . Por otro lado, los lactantes alimentados con fórmula fermentada, nacidos por vía vaginal, tenían una microbiota más homogénea.
Wu, B.B. et al. 2016 (53)	ECA -DB	264 sujetos	Bebés sanos de <7 días de edad	GC (n=129): fórmula estándar  GI (n=135): fórmula estándar suplementada con <i>Bifidobacterium longum</i> BB536	Desde el 7º día de vida hasta los 6 meses de edad.	Fórmula infantil estándar vs  Fórmula estándar con <i>Bifidobacterium longum</i> BB536	El grupo de intervención mostró un aumento significativo de la cantidad total de <i>bifidobacterias</i> , así como de la tasa de <i>bifidobacterias /enterobacteriaceae</i> , en comparación con el grupo control, a los 2 y 4 meses de edad. También se observó un aumento en el número de células secretoras de IFN- $\gamma$ (p valor = 0,007) y en la proporción de IFN- $\gamma$ /IL-4 (p valor= 0,044) en el grupo de intervención a los 7 meses edad, en comparación con el grupo control. Sin embargo, no se observaron diferencias significativas entre los dos grupos para la cantidad de células secretoras de IL-4.
Corsello, G. et al. 2017 (61)	ECA -DB	126 sujetos	Niños sanos de 12 a 48 meses de edad	GI o grupo A (n=66): leche de vaca desnatada fermentada con <i>Lactobacillus paracasei</i> CBA L74  GC o grupo B (n=60): placebo (maltodextrinas).	Durante 3 meses	Leche de vaca desnatada fermentada con <i>Lactobacillus paracasei</i> CBA L74 vs  Placebo (maltodextrinas)	Se observó que la proporción de niños que presentaron al menos un episodio de enfermedad infecciosa común fue significativamente menor en el grupo A (60%) que en el grupo B (83%). También se observó que los sujetos del grupo A (45%) tuvieron una incidencia menor en el uso de terapia farmacológica en comparación con los sujetos del grupo B en los que el 65% de los niños recibieron al menos un ciclo de medicación durante el estudio. En el análisis de biomarcadores de inmunidad innata y adquirida al inicio y después de 3 meses de intervención, en el grupo A se observaron cambios significativos de $\log_e$ $\alpha$ -defensina, $\log_e$ $\beta$ -defensina, $\log_e$ LL-37 y $\log_e$ sIgA a los 3 meses de la intervención en comparación con el grupo B.

Xiao, L. et al. 2019 (55)	ECA -DB	105 sujetos	Bebés sanos de entre 3,5 y 6 meses de edad	<p>GI (n=48): fórmula suplementada con probióticos <i>B. infantis</i> R0033, <i>B. bifidum</i> R0071 y <i>Lactobacillus helveticus</i>R0052</p> <p>GC (n=57): placebo</p>	Durante 4 semanas	<p>Fórmula suplementada con probióticos <i>Bifidobacterium infantis</i> R0033, <i>Bifidobacterium bifidum</i> R0071 y <i>Lactobacillus helveticus</i>R0052</p> <p>vs</p> <p>Placebo (almidón de patata)</p>	No se observaron diferencias estadísticamente significativas en los niveles de <i>slgA</i> salival en el grupo de intervención (GI) ni en el grupo de control (123 ng/dl y 37 ng/dL, respectivamente (P=0,2829)), aunque la tendencia creciente fue más notable en el grupo de fórmula suplementada. En cuanto a la concentración de <i>slgA</i> , el grupo de intervención mantuvo una concentración de <i>slgA</i> fecal más alta durante el período de intervención en comparación con el grupo control (23 ng/dl y -137 ng/dl, respectivamente (P = 0,0044)). En relación a la variedad bacteriana, no se observaron diferencias significativas en la composición de la microbiota entre los grupos.
Radke, M. et al. 2017 (58)	ECA -DB	363 sujetos	Bebés sanos de 0 a 14 días de edad	<p>GI (n=150): fórmula infantil suplementada con oligosacáridos derivados de leche bovina (BMOS) y <i>B. lactis</i></p> <p>GC (n=157): fórmula estándar.</p> <p>GR (n=49): LME</p>	Desde el nacimiento hasta los 6 meses de edad	<p>Fórmula infantil suplementada con BMOS y <i>B. lactis</i></p> <p>vs</p> <p>Fórmula estándar.</p>	Se observó un aumento significativamente más alto en el recuento de <i>bifidobacterias</i> y <i>lactobacilos</i> en el grupo de intervención (GI) en comparación con el grupo control (GC), a los 3 meses de la intervención (P < 0,01). Las concentraciones de <i>slgA</i> fueron significativamente más altas en el grupo GI en comparación con el grupo GC, a los 3 y 6 meses (P<0,0001). La concentración de antitripsina $\alpha$ -1, fue significativamente mayor en el grupo GI únicamente, a los 3 meses de la intervención (p = 0,03). En referencia a la incidencia de procesos infecciosos y/o alérgicos, no se observaron diferencias significativas entre el grupo GI y el grupo GC.
Holscher, H.D., et al. 2012 (57)	ECA -DB	115 sujetos	Bebés sanos de entre 2 a 6 semanas de edad	<p>GC (n=34): fórmula estándar de suero de leche parcialmente hidrolizada.</p> <p>GI (n=41): fórmula estándar suplementada con probiótico <i>Bifidobacterium animalis</i> subespecie <i>lactis</i> (Bb12).</p> <p>GR (n=40): LME</p>	Durante 6 semanas	<p>Fórmula estándar parcialmente hidrolizada</p> <p>vs</p> <p>Fórmula estándar suplementada con probiótico Bb12</p>	Se observó un recuento significativamente mayor de Bb12 en las muestras fecales del grupo de intervención (GI; (P = 0,0095)), en comparación con el grupo de control (GC). En el grupo GI nacidos por vía vaginal, se observó un aumento significativo en la concentración de <i>slgA</i> fecal (P = 0,046; 1,053 $\pm$ 1,017 mg/g) desde el inicio hasta las 6 semanas de la intervención, en comparación con el grupo GC (-1.809 $\pm$ 1.341mg/g) nacidos del mismo modo. En el caso de parto por cesárea, la concentración de <i>slgA</i> fecal no varió entre ambas fórmulas.

Sierra, C., et al. 2015 (59)	ECA -DB	264 sujetos	Bebés sanos de < 2 meses de edad	GC (n=132): fórmula infantil  GI (n=132): fórmula infantil suplementada con GOS (0,44 g/dl)	Desde los 2 meses de vida hasta los 6 meses de edad	Fórmula infantil vs Fórmula infantil suplementada con GOS (0,44 g/dl)	Se observó una disminución significativa en la concentración de sIgA fecal durante el período de alimentación en ambos grupos (P = 0,046), aunque hubo una menor reducción de las concentraciones de sIgA fecales en el grupo GI en comparación con el grupo GC (P = 0,078). En el grupo GI se observó un aumento significativo de <i>Bifidobacterium</i> breve en comparación con el grupo GC (p = 0,010). No se observaron diferencias significativas entre los grupos en las manifestaciones alérgicas hasta los 12 meses de edad (p = 0,12) y tampoco se observaron diferencias significativas entre los grupos en el número de episodios de infecciones respiratorias (p = 0,443).
Estorninos, E., et al. 2021 (54)	ECA -DB	296 sujetos	Bebés sanos de <1 mes de edad	GC (n=112): fórmula estándar  GI (n=114): fórmula suplementada con MOS (7,2g de oligosacáridos)  GR (n=70): LME	Desde el primer mes de vida hasta los 6 meses de edad.	Fórmula estándar vs Fórmula suplementada con MOS (7,2g de oligosacáridos)	Se observó una abundancia significativamente mayor de <i>Bifidobacterium</i> en el grupo GI en comparación con el grupo control (P < 0,001), así como abundancia relativa mayor de <i>Lactobacillus</i> en el grupo GI que en el grupo control (P < 0,01) a los 2,5 y 4 meses de edad. El grupo GC se asoció con mayores proporciones de <i>Lachnospiraceae</i> . A los 4 meses de edad el grupo control es el que obtuvo resultados de mayor diversidad bacteriana, sin diferencias significativas entre el grupo GI y el grupo GR. Los niveles de sIgA a los 4 meses de edad, fueron significativamente más elevados en el grupo GI que en el grupo GC (P < 0.001). En cambio, las concentraciones de $\alpha$ -1 antitripsina, calprotectina (ambas P < 0,001) y elastasa y mieloperoxidasa (ambas P < 0,01) fueron más bajas en el GI que en el GC.
Béghin, L., et al. 2021 (50)	ECA -DB	234 sujetos	Bebés sanos de 7 días de edad	GC (n= 48): fórmula infantil estándar  GI1 (n= 52): fórmula estándar suplementada prebióticos y probióticos ( <i>B. breve</i> C50, <i>S. thermophilus</i> 065, scGOS y lcFOS)  GI2 (n=44): fórmula suplementada con mezcla de prebióticos (scGOS/lcFOS)  GI3 (n=53): fórmula estándar suplementada con probióticos ( <i>B. breve</i> C50 y <i>S. thermophilus</i> )	Durante 6 meses.	Fórmula infantil estándar vs Fórmula suplementada prebióticos y probióticos ( <i>B. breve</i> C50, <i>S. thermophilus</i> 065, scGOS y lcFOS) o Fórmula suplementada con mezcla de prebióticos (scGOS/lcFOS) o Fórmula suplementada con probióticos ( <i>B. breve</i> C50 y <i>S. thermophilus</i> 065)	Se observó que la concentración media de sIgA en el grupo con fórmula suplementada con prebióticos y probióticos (GI1) aumentó en más del doble a la edad de 4 meses (743 mcg/g de heces) en comparación con la concentración a la edad de 2 meses (325 mcg/g de heces). Además, la concentración mediana de sIgA a los 4 meses de edad en el grupo de prebióticos y probióticos (GI1) fue significativamente mayor en comparación con la concentración de sIgA en el grupo control (p = 0,03). En cuanto a la composición de la microbiota, se observó una diferencia significativa en el porcentaje de <i>Bifidobacterium</i> en el grupo GI2 (p = 0,002) a los 4 meses de edad.

				065) GR (n= 37): LME			
Nocerino, R., et al. 2015 (60)	ECA -DB	377 sujetos	Niños sanos de entre 12 y 48 meses de edad.	GI1 o grupo A (n= 137): leche de vaca desnatada fermentada con <i>Lactobacillus paracasei</i> CBA L74  GI2 o grupo B (n=118): producto de arroz fermentado con <i>Lactobacillus paracasei</i> CBA L74  GC o grupo C (n=122): placebo a base de maltodextrinas	Durante 3 meses	Leche de vaca desnatada suplementada con <i>L. paracasei</i> CBA L74 o Arroz fermentado con <i>L. paracasei</i> CBA L74 vs Placebo	Se observó que la proporción de niños que experimentaron al menos un episodio de infección común, fue menor en el grupo A (51,8%) y B (65,9%) en comparación con el grupo C (80,3%). Concretamente, en infecciones del tracto respiratorio superior la incidencia fue menor en el grupo A (48,2 %) y el grupo B (58,5 %) en comparación con el grupo C (70,5 %). Se observó un aumento neto de todos los biomarcadores fecales de inmunidad innata y adquirida ( $\log_e\alpha$ -defensin ( $p < 0,001$ ), $\log_e\beta$ -defensin (leche fermentada = $p < 0,01$ ; arroz fermentado = $p < 0,001$ ), $\log_e$ LL-37 ( $p < 0,001$ ) y $\log_e$ slgA ( $p < 0,001$ )) para los grupos A y B en comparación con el grupo C.
Goehring, K. C. et al. 2016 (56)	ECA -DB	169 sujetos	Bebés sanos de 5 días de edad	GC (n= 42): fórmula estándar con 2,4 g de GOS.  GI1 o EF1 (n=42): fórmula estándar con 2,4g de GOS y 0,2g de 2'-FL  GI2 o EF2 (n=39): fórmula estándar con 2,4g de GOS y 1g de 2'-FL  GR (n= 46): LME	Desde el 5º día de vida hasta los 4 meses de edad	Fórmula estándar con 2,4 g de GOS vs Fórmula estándar con 2,4g de GOS y 0,2g de 2'-FL o 2,4g de GOS y 1g de 2'-FL	Se observó que los grupos de fórmulas fortificadas con 2'-FL (GI2 y GI3) mostraron perfiles de citoquinas innatas más parecidas al grupo GR que al grupo GC. Sin embargo, la dosis más alta de 2'-FL (1 g/l) no fue más eficaz que la dosis más baja de 2'-FL (0,2 g/l) en la modulación de los perfiles de citoquinas en relación con el grupo GR. El grupo de control obtuvo porcentajes significativamente más bajos de linfocitos T circulantes que el grupo de referencia para células T totales (37,8 % en comparación con 45,8 %), mientras que en los grupos GI1 y GI2 tuvieron porcentajes más parecidos al grupo de referencia que al grupo de control.

De Andrés, J., et al. 2018 (52)	ECA -DB	92 sujetos	Bebés sanos de 3 a 12 meses de edad	<p>G11 (n=23): probiótico en polvo con cepas de <i>Bifidobacterium longum ssp infantis</i> R0033.</p> <p>G12 (n=23): probiótico en polvo con cepas de <i>Lactobacillus helveticus</i> R0052</p> <p>G13 (n=23): probiótico en polvo con cepas de <i>Bifidobacterium bifidum</i> R0071</p> <p>GC (n=23): placebo (almidón de patata)</p>	Durante 8 semanas	<p>Probiótico en polvo con cepas de <i>Bifidobacterium longum ssp infantis</i> R0033 o cepas de <i>Lactobacillus helveticus</i> R0052 o cepas de <i>Bifidobacterium bifidum</i> R0071 vs Placebo</p>	<p>No se observaron cambios estadísticamente significativos de los géneros <i>Bifidobacterium</i> y <i>Streptococcus</i> en las muestras fecales de los lactantes alimentados con fórmula con probióticos (G11; G12; G13) antes ni después de la intervención, aunque si detectaron que el género <i>Bifidobacterium</i> fue el más abundante en todos los grupos. Además, se observó una disminución de diferentes especies de <i>Bifidobacterium</i> (<i>B. bifidum</i> y <i>Bifidobacterium breve</i>) y un aumento en los géneros <i>Bacteroides</i>, <i>Blautia</i>, <i>Clostridium</i>, <i>Coprococcus</i> y <i>Faecalibacterium</i> en el grupo GC. Se observó un aumento significativo de IFN-<math>\gamma</math> en el grupo G11 (<math>p = 0,036</math>) y, un aumento significativo de los niveles de TNF-<math>\alpha</math>, IL-4 e IL-8 en el grupo control durante la intervención. Además, en el grupo G11 se observó un aumento en el ratio antiinflamatorio (IL-10/IL-12), mientras que en el grupo G12 aumentó la relación proinflamatoria (ratio TNF-<math>\alpha</math>/IL-10), al igual que en el grupo de control.</p>
---------------------------------	---------	------------	-------------------------------------	--	-------------------	--	---

ECA: ensayo controlado aleatorizado; DB: doble ciego; n: tamaño de la muestra, GI: grupo de intervención, GC: grupo control, GR: grupo de referencia; LME: lactancia materna exclusiva; BMOS: oligosacáridos derivados de la leche bovina; OPN: osteopontina bovina; GOS: galactooligosacáridos; MOS: manano-oligosacáridos; scGOS: galactooligosacáridos de cadena corta; lcFOS: fructo-oligosacáridos de cadena larga; 2'-FL: 2'-Fucosilactos.

## 10. Agradecimientos

En primer lugar, agradecer a mi tutora de TFG, Montserrat Serra, por haberme guiado y ayudado en todo momento durante el desarrollo de este trabajo, siempre con gran disponibilidad para resolver cualquier duda que pudiera tener.

También me gustaría dar las gracias a mi familia y mi pareja por ayudarme y animarme en los momentos más complicados y difíciles de este proyecto.

A mis amigas, por apoyarme y darme ánimos cuando las fuerzas se me agotaban.

Y, por último, agradecer a una de las personas más importantes de mi vida, mi “sis” por su apoyo incondicional y su confianza “ciega” en mí, gracias por animarme y apoyarme cuando más lo he necesitado.

## 11. Nota final del autor

Elaborar este TFG ha sido una experiencia difícil y complicada, pero muy enriquecedora a la vez. Con ella he podido aprender a realizar una revisión sistemática, adquirir conocimientos sobre la temática evaluada en dicha revisión y comprobar en primera persona lo agotador y laborioso que es realizar una revisión bibliográfica. Pero aun con todo esto, estoy muy satisfecha por haber escogido esta tipología de trabajo y he disfrutado mucho con la temática tratada.