

Modulación inmune en enfermedades alérgicas asociada al uso de *Bifidobacterium* en menores de 5 años

Immune modulation in allergic diseases associated with the use of *Bifidobacterium* in children under 5 years of aged

Mitjavila Samayoa, José Antonio; Henríquez Benítez, Liliana Esmeralda; Valencia Joya, María Gabriela; García Meléndez, Zayri Geraldine

 José Antonio Mitjavila Samayoa
jose_mitjavila@hotmail.com
Universidad Dr. José Matías Delgado, El Salvador

 Liliana Esmeralda Henríquez Benítez
Universidad Dr. José Matías Delgado, El Salvador

 María Gabriela Valencia Joya
Universidad Dr. José Matías Delgado, El Salvador

 Zayri Geraldine García Meléndez
Universidad Dr. José Matías Delgado, El Salvador

Alerta

Ministerio de Salud, El Salvador
ISSN-e: 2617-5274
Periodicidad: Semestral
vol. 5, núm. 1, 2022
ralerta@salud.gob.sv

Recepción: 16 Septiembre 2021
Aprobación: 11 Octubre 2021
Publicación: 27 Enero 2022

URL: <http://portal.amelica.org/ameli/journal/419/4192878007/>

DOI: <https://doi.org/10.5377/alerta.v5i1.12563>

Forma recomendada de citar: Mitjavila Samayoa JA, Henríquez Benítez LE, Valencia Joya MG, García Meléndez ZG. Modulación inmune en enfermedades alérgicas asociada al uso de *Bifidobacterium* en menores de 5 años. Alerta. 2022;5(1):43-49. DOI 10.5377/alerta.v5i1.12563

Resumen: La incidencia de enfermedades alérgicas en la infancia va en aumento y se ha convertido en una de las principales consultas. Una posible razón es la disbiosis del microbioma intestinal, relacionada con estados inflamatorios incrementados. Debido a la necesidad de mejorar la calidad de vida, impacto en lo económico y educativo, surgen los probióticos como tratamiento adyuvante, por lo que se pretende identificar la asociación del uso de *Bifidobacterium* en menores de 5 años con la modulación de la respuesta inmune en enfermedades alérgicas. El microbioma intestinal inicia su desarrollo y maduración desde la gestación, continúa en el nacimiento y termina hasta los 3 años, influenciado por factores maternos, neonatales y ambientales. La disbiosis intestinal generada por estos factores reduce la proporción de bifidobacterias, lo cual se relaciona con estados proinflamatorios. En consecuencia, estudios acerca del uso de *Bifidobacterium* en niños con enfermedades alérgicas ha evidenciado mejoría de síntomas y calidad de vida. Los probióticos favorecen un microbioma intestinal saludable, asociado a un estado antiinflamatorio, debido a la regulación en el balance celular Th1/Th2/T reguladoras y células asesinas naturales. Esta modulación en la respuesta inmune permite un mejor control de síntomas, calidad de vida y menor incidencia de enfermedades alérgicas en la infancia.

Palabras clave: Microbioma gastrointestinal, *Bifidobacterium*, probióticos.

Abstract: The incidence of allergic diseases in childhood is increasing and has become one of the main reasons for consultations. One possible cause is dysbiosis of the gut microbiome, related to increased inflammatory states. Due to the need to improve quality of life, and the impact on economic and educational aspects, probiotics have emerged as an adjuvant treatment, hence the aim is to identify the association between the use of *Bifidobacterium* in children under 5 years old age with the modulation of the immune response in allergic diseases. The intestinal microbiome begins its development and maturation from gestation, continues at birth and ends at 3 years of age, influenced by maternal, neonatal and environmental factors. The intestinal dysbiosis generated

by these factors reduces the proportion of bifidobacteria, which is related to pro-inflammatory states. Consequently, studies on the use of *Bifidobacterium* in children with allergic diseases have shown improvement of symptoms and quality of life. Probiotics favor a healthy intestinal microbiome, associated with an anti-inflammatory state, due to the regulation of the Th1 / Th2 / T regulatory, cell balance and natural killer cells. This modulation in the immune response allows better symptoms control, quality of life and a lower incidence of allergic diseases in childhood.

Keywords: Gastrointestinal microbiome, Bifidobacterium, probiotics.

INTRODUCCIÓN

La disbiosis del microbioma intestinal está relacionada con alteración de la respuesta inmune adaptativa¹, cuyos cambios generan modificaciones en la tolerancia inmunológica², desbalance polarizado hacia Th2, hiperreactividad inmune³ y, por consiguiente, una respuesta inflamatoria aumentada que culmina en el desarrollo de enfermedades alérgicas⁴. La prevalencia en la edad pediátrica se ha incrementado en los últimos años.

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), el asma es la enfermedad crónica más frecuente en esta población⁵, con una mortalidad anual de aproximadamente 250 000 defunciones que en su mayoría eran evitables⁶. El eccema ha triplicado su prevalencia, afectando a 1 de cada 5 niños⁷, y la rinitis alérgica se ha vuelto una de las principales causas de consulta en pacientes pediátricos debido al difícil control de síntomas⁸. Es necesario mejorar la calidad de vida, disminuir el impacto económico y educativo en torno a las enfermedades alérgicas en los países de mediano y bajos ingresos⁹. Los probióticos son microorganismos que al administrarse de forma adecuada pueden crear beneficios¹⁰, tales como la modificación de la respuesta inmune¹¹ y la prevención o mejoría de la disbiosis intestinal, disminuyendo así el riesgo de enfermedades alérgicas agudas o crónicas¹². Los probióticos más estudiados son: *Bacillus* spp, *Lactobacillus* spp, *Bifidobacterium* spp., *Streptococcus* spp., y *Propionibacterium* spp. Pueden encontrarse en productos alimenticios e influenciar el metabolismo nutricional y la función fisiológica del hospedero¹³. Los probióticos se han utilizado como adyuvantes en el manejo de enfermedades alérgicas¹⁴. Por tal motivo, se pretende identificar la asociación del uso de *Bifidobacterium* en menores de 5 años con la modulación de la respuesta inmune en enfermedades alérgicas.

DISCUSIÓN

Características del microbioma intestinal en menores de 5 años

El microbioma intestinal está compuesto por bacterias, virus, hongos y protozoarios, que contribuyen a la biosíntesis de aminoácidos, vitaminas y metabolitos, que forman parte de sus elementos estructurales¹⁵. Su desarrollo inicia en la gestación y perdura durante los primeros 3 años de vida, hasta llegar a un microbioma maduro, semejante al del adulto¹⁶; sin embargo, durante este proceso pueden existir cambios influenciados por distintos factores genéticos, como diabetes gestacional, uso de antibióticos, vía del parto, prematuridad¹⁷ y tipo de alimentación en los primeros años de vida, generando una disbiosis intestinal¹⁸.

La vía del parto es uno de los principales factores asociados a la composición del microbioma neonatal¹⁹. El nacimiento por vía vaginal permite el contacto con la flora fecal y vaginal materna, dominada por especies como *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* y *Bacteroides*, que mejoran la función inmunológica y reducen la respuesta inflamatoria²⁰. Por cesárea se tiene contacto con la piel materna y microorganismos ambientales²¹, tales como *Enterococcus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus paradanguinis*, *Klebsiella spp.*, *Enterobacter cloacae* y *Clostridium perfringens*²².

En 2016, Domínguez et al. comprobaron que la exposición controlada a las secreciones vaginales en neonatos nacidos por cesárea genera un cambio en la composición del microbioma durante los primeros meses, enriqueciéndose de *Lactobacillus* y *Bacteroides*²³. Así mismo, Backhed et al., en 2015, detallaron la composición del microbioma intestinal durante el primer año de vida. Evaluando muestras a 98 madres y sus hijos sanos nacidos por vía vaginal o cesárea, evidenciaron que a partir del cuarto mes de vida la diferencia en el microbioma entre ambas vías del parto fue más heterogénea, hasta progresar a un microbioma maduro similar al del adulto, influenciado por una alimentación basada en lactancia materna²⁴.

En cuanto a la alimentación, si es inadecuada en los primeros 6 meses de vida puede provocar desnutrición en los menores de 2 años y, por lo tanto, una deficiencia en el desarrollo del microbioma intestinal²⁵. Por consiguiente, la alimentación basada en lactancia materna es importante, ya que aporta inmunoglobulinas que ayudan en la maduración del sistema inmune y oligosacáridos que degradan los ácidos grasos de cadena corta, que se relacionan directamente con el número de *Bifidobacterium*, permitiendo mayor fermentación de oligosacáridos en el colon²⁶.

La introducción de la alimentación complementaria inicia cambios graduales en la composición, diversidad y maduración del microbioma intestinal, aumentando el porcentaje de *Bacteroides* spp y de *Clostridium*²⁷ y disminuyendo el de la familia *Bifidobacterium*. No obstante, este último sigue siendo metabólicamente importante en el microbioma adulto.

El uso de antibióticos a edad temprana disminuye la cantidad de bifidobacterias y aumenta el porcentaje de *Enterococcus* y gram negativos, con lo cual se incrementa la predisposición a enfermedades metabólicas, inflamatorias e inmunológicas²⁸.

El desarrollo del microbioma intestinal en la prematurez se divide en 4 fases: la primera por *Staphylococcus*, seguida por *Enterococcus*, *Enterobacteriaceae*, hasta llegar a la última fase de *Bifidobacterium*²⁹. Por tanto, los neonatos prematuros son un grupo con alteración del microbioma intestinal que, además de tener un mayor porcentaje de bacterias patógenas, son expuestos por más tiempo aun ambiente hospitalario, a antibióticos y a distinto tipo de alimentación³⁰. Además, poseen un marcado aumento de proteobacterias en comparación con *Bifidobacterium* y *Bacteroides*³¹, que provoca alteraciones en la permeabilidad intestinal, respuesta inmune a vacunas y en el crecimiento, favoreciendo estados proinflamatorios³². Por lo anterior, en prematuros, los probióticos al ser administrados mediante lactancia materna o fórmulas suplementadas, pueden evitar complicaciones o disminuir el riesgo de padecer enterocolitis necrotizante.

La lactancia exclusiva y la educación materna sobre nutrición, higiene y estimulación temprana³³ permiten el desarrollo del microbioma intestinal maduro con predominio de bifidobacterias, lo que genera cambios positivos en el desarrollo cognitivo y en el crecimiento infantil³⁴, sobre todo en poblaciones con desnutrición en países en vías de desarrollo o bajos recursos. Así mismo, la presencia de hermanos mayores o mascotas puede contribuir al desarrollo del microbioma intestinal infantil³⁵. La exposición a estos genera un exceso de *Clostridium spp.*, *Veillonella*, *Peptostreptococcaceae* y *Coprococcus* y subespecies de *Bifidobacterium* en el intestino del lactante³⁶.

Efecto del *Bifidobacterium* en la respuesta del sistema inmune

Durante los últimos años el uso de probióticos ha ido en aumento. Se ha investigado a profundidad su seguridad y efectos en el sistema inmune. Manzano *et al.*, en 2017, contrastaron distintas cepas de probióticos, incluyendo dos tipos de *Bifidobacterium* (*Bifidobacterium longum subsp. infantis* y *Bifidobacterium bifidum*), además de *Lactobacillus helveticus*, contra un grupo placebo control. Su reporte indica que el consumo de estos en la infancia es seguro, bien tolerado ($p < 0,001$) y no altera el crecimiento ($p < 0,05$)³⁷.

Wu *et al.*, en 2016, estudiaron a 264 neonatos sanos con 0 a 7 días de vida alimentados con fórmula y determinaron el efecto de la suplementación con *Bifidobacterium longum* sobre la composición del microbioma intestinal y el desarrollo del sistema inmune. Mediante el análisis de muestras de sangre y heces, evidenciaron que en los primeros 4 meses el grupo con suplementación aumentó significativamente el número de bifidobacterias y la relación bifidobacteria/enterobacteria, a diferencia del grupo control. Además, reportaron un aumento de la secreción de interferón γ ($p = 0,004$), principal citocina producida por los linfocitos Th1 y opinan que el uso adecuado de bifidobacterias en etapas tempranas podría generar un microbioma saludable en neonatos sin lactancia, así como un adecuado balance entre la respuesta inmune Th1/Th2, reduciendo así el riesgo de enfermedades alérgicas³⁸.

Por otro lado, De Andrés *et al.* realizaron un estudio con 202 lactantes de 3-12 meses de edad para demostrar el efecto modulador de los probióticos sobre el sistema inmune comparando la suplementación con 3 cepas distintas de *Bifidobacterium* y *Lactobacillus* contra un placebo; al analizar las concentraciones de citoquinas, quimiocinas, factores de crecimiento e inmunoglobulinas en muestras de heces, demostraron que el predominio de *Bifidobacterium* en el microbioma intestinal, favorecido por la administración de probióticos, aumenta la proporción de IL-10/IL-12, y relacionan su disminución a un estado proinflamatorio ($p < 0,001$)³⁹. En cambio, el grupo placebo ante la falta de suplementación presentó un aumento en TNF- α /IL-10 y generó una respuesta inmune contraria al del grupo control ($p < 0,001$).

Resultados similares fueron descritos en poblaciones con mayor edad en el estudio de Lee *et al.*, en 2017, donde cotejaron la administración diaria de los probióticos *Lactobacillus paracasei* spp. *paracasei* (*L. paracasei*), *Bifidobacterium animalis* spp. *lactis* (*B. lactis*) y *Lactobacillus plantarum* (*L. plantarum*), integrados en yogur durante 12 semanas contra un grupo control. Encontraron que la ausencia de suplementación con probióticos favorece un estado proinflamatorio debido al aumento de la actividad de las células asesinas naturales (NK, por sus siglas en inglés) ($p < 0,001$) y aumento del nivel sérico de IL-12, IFN- γ ($p = 0,041$) e IgG1 ($p = 0,022$) en el grupo control⁴⁰.

Así mismo, Chowdhury *et al.* reportaron que la administración simultánea de probióticos (*Bifidobacterium longum* y *Lentinula edodes micelios*) genera una polarización hacia un estado antiinflamatorio al compararse con un placebo, notando un aumento en la actividad de las células T reguladoras ($p = 0,046$)⁴¹.

Además de modular la respuesta inmune global, los probióticos pueden generar cambios en la respuesta inmunológica local de manera directa. Xiao *et al.*, en 2019, realizaron un estudio en lactantes de 3,5-6 meses de edad con buen estado de salud, cuya alimentación se basaba en fórmula en un 80 %. Al inicio mostraron niveles disminuidos de inmunoglobulina A (IgA) intestinal. Al incluir la suplementación con probióticos (*Bifidobacterium infantis*, *Bifidobacterium bifidum* y *Lactobacillus helveticus*), la concentración de IgA se mantuvo en niveles altos en comparación al grupo control ($p < 0,0044$)⁴².

Efectos de la suplementación con *Bifidobacterium* en el control de enfermedades alérgicas

El uso de probióticos como *Bifidobacterium* spp. ha ganado importancia en la salud pública como tratamiento coadyuvante en la prevención primaria de enfermedades alérgicas en el paciente pediátrico⁴³, con intervenciones incluso antes del nacimiento.

En 2019, Kim et al. compararon el efecto de *Bifidobacterium longum*, *Lactobacillus plantarum*, mezcla de ambos probióticos, un placebo control en ratones con rinitis alérgica inducida y demostraron que los tres grupos que utilizaron probióticos presentaron una mejoría significativa de síntomas, menores niveles de IL-4 e IL-5 intranasal y broncoalveolar, así como una disminución de IgE sanguínea y eosinófilos, mastocitos y Th2⁴⁴.

Dotterud et al., en 2010, presentaron un ensayo clínico controlado con placebo realizado en 415 mujeres embarazadas y encontraron que los recién nacidos que consumieron lactancia de madres tratadas con probióticos tenían una razón de probabilidad menor de presentar dermatitis atópica (OR =0,51) y disminución significativa en la gravedad ($p < 0,05$) en comparación al grupo control⁴⁵.

Resultados similares fueron obtenidos en el estudio abierto de Enotomo et al., en 2014, realizado con 166 mujeres embarazadas sanas, en el que compararon la suplementación de una mezcla de bifidobacterias contra un grupo control. Se administraron las bifidobacterias a las madres 4 semanas previo a la fecha probable de parto y a los neonatos desde 1 semana posterior al nacimiento hasta los 6 meses de edad. Identificaron que el grupo tratado presentó una prevalencia menor de eccema menor a los 10 meses ($p = 0,007$) y 18 meses ($p = 0,033$)⁴⁶.

Las intervenciones de prevención primaria también han mostrado beneficios al aplicarse en la infancia tardía. En 2019, Schmidt et al. realizaron un ensayo clínico en 290 niños sanos con edad promedio de 10 meses, comparando el uso por 6 meses de una combinación de lactobacilos y bifidobacterias contra un placebo control. Reportaron que el grupo tratado presentó menor incidencia de eccema ($p = 0,036$) en comparación con grupo control⁴⁷.

Del Giudice et al. efectuaron un ensayo clínico en 40 niños con rinitis alérgica inducida por polen y asma intermitente por alergia, comparando durante 4 semanas una mezcla de bifidobacterias contra un placebo control. Evaluaron como desenlaces el alivio de la sintomatología nasal y la mejora en la calidad de vida. El grupo tratado presentó mejora significativa de síntomas ($p < 0,005$) y en calidad de vida ($p < 0,001$), mientras que el grupo control presentó empeoramiento en ambos parámetros⁴⁸.

Investigaciones en poblaciones con mayor edad muestran efectos similares con el uso de probióticos. En 2021, Anania et al. llevaron a cabo un estudio prospectivo en 250 pacientes de 6-17 años con diagnóstico de rinitis alérgica, comparando el uso por 3 meses consecutivos de una mezcla de bifidobacterias y enterococos contra un placebo control. Se evidenció que el grupo tratado presentó mejora significativa de los síntomas nasales ($p = 2,2 \times 10^{-10}$), una reducción en el uso de antihistamínicos orales ($p < 0,001$) de y de corticoesteroides tópicos ($p < 0,001$)⁴⁹.

Kang et al., en 2020, realizaron un ensayo clínico en 95 adultos con rinitis alérgica en el que compararon una mezcla de bifidobacterias y lactobacilos contra un placebo control. Los administraron como monoterapia durante 4 semanas e identificaron que al final del manejo el grupo tratado presentó mejora significativa de los síntomas nasales ($p = 0,029$), en el marcador de respuesta inmune ($p = 0,047$) y en las proporciones IL-10/IL-4 e IL-10/IL-13, $p = 0,046$ y $p = 0,018$, respectivamente⁵⁰.

CONCLUSIÓN

El uso de probióticos favorece un microbioma intestinal saludable, asociado a un estado antiinflamatorio en el organismo, debido a la regulación en el sistema inmune por diferentes vías, principalmente a través del balance celular Th1/Th2/T reguladoras y NK. Esta modulación en la respuesta inmune disminuye la incidencia de enfermedades alérgicas comunes en la infancia, como rinitis alérgica, asma y eccema.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Fujimura KE, Sitarik AR, Havstad S, Lin DL, Levan S, Fadrosch D, *et al.* Microbioma intestinal neonatal asociado con la atopía multisensibilizada infantil y la diferenciación de células T. *Nat Med.* 2016;22(10):1187-91. DOI: 10.1038/nm.4176
2. Lee-Sarwar KA, Kelly RS, Lasky-Su J, Zeiger RS, O'Connor GT, Sandel MT, *et al.* Análisis integrativo del metoboloma intestinal del asma infantil. *J Allergy Clin Immunol.* 2019;144(2):442-54. DOI: 10.1016/j.jaci.2019.02.032
3. Vidova V, Benesova E, Klanova J, Thon V, Spacil Z. Perfiles cuantitativos simultáneos de marcadores inmunes clínicamente relevantes en hisopos de heces neonatales para revelar inflamación. *Sci Rep.* 2021;11(1):1-9. DOI: 10.1038/s41598-021-89384-0
4. Russell SL, Gold MJ, Willing BP, Thorson L, McNagny KM, Finlay BB. El tratamiento con antibióticos perinatales afecta la microbiota murina, la respuesta inmunitaria y el asma alérgico. *Gut Microbes.* 2013;4(2):158-64. DOI: 10.4161/gmic.23567
5. Herrera AM, Cavada Ch G, Mañalich M J. Hospitalizaciones por asma infantil en Chile: 2001-2014. *Rev Chil Pediatría.* 2017;88(5):6027- DOI: 10.4067/s0370-41062017000500005
6. Pawankar R, Canonica GW., Holgate ST., Lockey RF. Libro Blanco sobre Alergia de la WAO. 2011:26. Disponible en: https://www.worldallergy.org/UserFiles/file/WWBOA_Executive-Summary_Spanish.pdf
7. Chalmers JR., Haines RH., Bradshaw LE., Montgomery AA., Thomas KS., Brown SJ., *et al.* Emolientes diarios durante la infancia para la prevención de eccema: ensayo controlado aleatorizado BEEP. *Lancet Lond Engl.* 2020;395(10228):962-72. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)32984-8
8. Álvarez Paneque O., Parra Cruz M., Martínez Ramírez R., Ochoa Roca TZ., Chapman Taberas M. Evaluación clínica de niños con rinitis alérgica tratados con montelukast. *Correo Científico Méd.* 2016;20(3):452-67. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1560-43812016000300002&lng=es&nrm=iso&tlng=en
9. Yang-Huang J., Van Grieken A., Van Meel ER., He H., De Jongste JC., Duijts L., *et al.* Factores sociodemográficos, asma actual y función pulmonar en una población infantil urbana. *Eur J Clin Invest.* 2020;50(10). DOI: 10.1111/eci.13277
10. Cabana MD., McKean M., Caughey AB., Fong L., Lynch S., Wong A., *et al.* Suplementación temprana con probióticos para la prevención del eccema y el asma: un ensayo controlado aleatorio. *Pediatrics.* 2017;140(3). DOI: 10.1542/peds.2016-3000
11. Kepert I., Fonseca J., Müller C., Milger K., Hochwind K., Kostic M., *et al.* El D-triptófano de bacterias probióticas influye en el microbioma intestinal y en la enfermedad alérgica de las vías respiratorias. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;139(5):1525-35. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.09.003
12. Durack J., Kimes NE., Lin DL., Rauch M., McKean M., McCauley K., *et al.* El retraso en el desarrollo de la microbiota intestinal en lactantes de alto riesgo de asma se puede modificar temporalmente mediante la suplementación con *Lactobacillus*. *Nat Commun.* 2018;9(1):707. DOI: 10.1038/s41467-018-03157-4
13. Kim MJ., Ku S., Kim SY., Lee HH., Jin H., Kang S., *et al.* Evaluación de seguridad de *Bifidobacterium bifidum* BGN4 y *Bifidobacterium longum* BORI. *Int J Mol Sci.* 2018;19(5):1422. DOI: 10.3390/ijms19051422

14. Barthow C., Wickens K., Stanley T., Mitchell EA., Maude R., Abels P., *et al.* Estudio de Probióticos en el Embarazo (PiP Study): justificación y diseño de un ensayo controlado aleatorio doble ciego para mejorar la salud materna durante el embarazo y prevenir eccema y alergia infantil. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2016;16. DOI: 10.1186/s12884-016-0923-y
15. Singh RK., Chang H-W., Yan D., Lee KM., Ucmak D., Wong K., *et al.* Influencia de la dieta en el microbioma intestinal y las implicaciones para la salud humana. *J Transl Med*. 2017;15(1):73. DOI: 10.1186/s12967-017-1175-y
16. Milani C., Duranti S., Bottacini F., Casey E., Turrone F., Mahony J., *et al.* Primeros colonizadores microbianos del intestino humano: composición, actividades e implicaciones para la salud de la microbiota intestinal infantil. *Microbiol Mol Biol Rev MMBR*. 2017;81(4). DOI: 10.1128/MMBR.00036-17
17. Barrett E., Kerr C., Murphy K., O'Sullivan O., Ryan CA., Dempsey EM., *et al.* La naturaleza individual y diversidad de la microbiota del lactante prematuro. *Arch Dis Child - Fetal Neonatal Ed*. 2013;98(4):F334–40. DOI: 10.1136/archdischild-2012-303035
18. Wang J., Zheng J., Shi W., Du N., Xu X., Zhang Y., *et al.* Disbiosis del microbioma materno y neonatal asociado con diabetes mellitus gestacional. *Gut*. 2018;67(9):1614–25. DOI: 10.1136/gutjnl-2018-315988
19. Lim ES., Wang D., Holtz LR. Los Hitos del microbioma bacteriano y del viroma en el desarrollo infantil. *Trends Microbiol*. 2016;24(10):801–10. DOI: 10.1016/j.tim.2016.06.001
20. Butler ÉM., Chiavaroli V., Derraik JGB., Grigg CP., Wilson BC, Walker N, *et al.* Bacterias maternas para corregir la microbiota intestinal anormal en bebés nacidos por cesárea. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(30). DOI: 10.1097/MD.00000000000021315
21. Sordillo JE., Zhou Y., McGeachie MJ., Ziniti J., Lange N., Laranjo N., *et al.* Factores que influyen en el microbioma intestinal de lactante entre los 3 y 6 meses de edad: resultados del ensayo de reducción del asma prenatal con vitamina D (VDAART) étnicamente diverso. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139(2):482-491.e14. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.08.045
22. Shao Y., Forster SC., Tsaliki E., Vervier K., Strang A., Simpson N., *et al.* Cambios en la microbiota y colonización de patógenos oportunistas en el parto por cesárea. *Nature*. 2019;574(7776):117-21. DOI: 10.1038/s41586-019-1560-1
23. Domínguez-Bello MG., De Jesús-Laboy KM., Shen N., Cox LM., Amir A., González A., *et al.* Restauración parcial de la microbiota de los recién nacidos por cesárea mediante transferencia microbiana vaginal. *Nat Med*. 2016;22(3):250-3. DOI: 10.1038/nm.4039
24. Bäckhed F., Roswall J., Peng Y., Feng Q., Jia H., Kovatcheva-Datchary P., *et al.* Dinámica y estabilización del microbioma intestinal humano durante el primer año de vida. *Cell Host Microbe*. 2015;17(5):690–703. DOI: 10.1016/j.chom.2015.04.004
25. Gehrig JL., Venkatesh S., Chang H-W., Hibberd MC., Kung VL., Cheng J., *et al.* Efectos de los alimentos dirigidos a la microbiota en animales gnotobióticos y niños desnutridos. *Science*. 2019;365(6449). DOI: 10.1126/science.aau4732
26. Illiano P., Brambilla R., Parolini C. La interacción mutua de la microbiota intestinal, la dieta y las enfermedades humanas. *FEBS J*. 2020;287(5):833–55. DOI: 10.1111/febs.15217
27. Wopereis H., Oozer R., Knipping K., Belzer C., Knol J. Los primeros mil días microbiología intestinal de la vida temprana: estableciendo una simbiosis. *Pediatr Allergy Immunol*. 2014;25(5):428-38. DOI: 10.1111/pai.12232
28. Korpela K., Salonen A., Vepsäläinen O., Suomalainen M., Kolmeder C., Varjosalo M., *et al.* La suplementación con probióticos restaura la composición y función normales de la microbiota en los bebés tratados con antibióticos y en los nacidos por cesárea. *Microbiome*. 2018;6. DOI: 10.1186/s40168-018-0567-4
29. Korpela K., Blakstad EW., Moltu SJ., Strømmen K., Nakstad B., Rønnestad AE., *et al.* Desarrollo de la microbiota intestinal y edad gestacional en recién nacidos prematuros. *Sci Rep*. 2018;8(1):2453. DOI: 10.1038/s41598-018-20827-x

30. Dermyshe E., Wang Y., Yan C., Hong W., Qiu G., Gong X., *et al.* La “edad de oro” de los probióticos: una revisión sistemática y un metaanálisis de estudios aleatorizados y observacionales en infantes prematuros. *Neonatology*. 2017;112(1):9–23. DOI: 10.1159/000454668
31. Pammi M., Cope J., Tarr PI., Warner BB., Morrow AL., Mai V., *et al.* Disbiosis intestinal en infantes prematuros que preceden a la enterocolitis necrotizante: una revisión sistemática y un metanálisis. *Microbiome*. 2017;5. DOI: 10.1186/s40168-017-0248-8
32. Underwood MA., Gaerlan S., De Leoz MLA., Dimapasoc L., Kalanetra KM., Lemay DG., *et al.* Oligosacáridos de la leche materna en lactantes prematuros: absorción, excreción e influencia en la microbiota intestinal. *Pediatr Res*. 2015;78(6):670–7. DOI: 10.1038/pr.2015.162
33. Atukunda P., Muhoozi GKM., Van den Broek TJ., Kort R., Diep LM., Kaaya AN., *et al.* Desarrollo, crecimiento y microbiota infantil: seguimiento de un ensayo educativo aleatorizado en Uganda. *J Glob Health*. 2019;9(1). DOI: 10.7189/jogh-09-010431
34. Ryan PM., Stanton C., Ross RP., Kelly AL., Dempsey E., Ryan CA. Perspectiva de pediatría en la investigación del microbioma intestinal infantil: estado actual y desafíos. *Arch Dis Child*. 2019;104(7):701–5. DOI: 10.1136/archdischild-2019-316891
35. Kortekangas E., Kamng’ona AW., Fan Y., Cheung YB., Ashorn U., Matchado A., *et al.* Exposiciones ambientales y microbiota intestinal materna e infantil en las zonas rurales de Malawi. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2020;34(2):161–70. DOI: 10.1111/ppe.12623
36. Martin R., Makino H., Cetinyurek Yavuz A., Ben-Amor K., Roelofs M., Ishikawa E., *et al.* Los eventos tempranos, incluido el modo de parto y el tipo de alimentación, los hermanos y el género, dan forma al microbiota intestinal en desarrollo. *PLoS ONE*. 2016;11(6). DOI: 10.1371/journal.pone.0158498
37. Manzano S., De Andrés J., Castro I., Rodríguez JM., Jiménez E., EspinosaMartos I. Seguridad y tolerancia de tres cepas de probióticos en infantes sanos: un ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo. *Benef Microbes*. 2017;8(4):569–78. DOI: 10.3920/BM2017.0009
38. Wu B-B., Yang Y., Xu X., Wang W-P. Efectos de la suplementación con *Bifidobacterium* sobre la composición de la microbiota intestinal y la respuesta inmune en infantes sanos. *World J Pediatr*. 2016;12(2):177–82. DOI: 10.1007/s12519-015-0025-3
39. De Andrés J., Manzano S., García C., Rodríguez JM., Espinosa-Martos I., Jiménez E. Efecto modulador de tres cepas probióticas sobre la composición microbiana intestinal y los parámetros inmunológicos de infantes en un estudio placebo control, doble ciego aleatorizado. *Benef Microbes*. 2018;9(4):573–84. DOI: 10.3920/BM2017.0132
40. Lee A., Lee YJ., Yoo HJ., Kim M., Chang Y., Lee DS., *et al.* El consumo de yogur lácteo que contiene *Lactobacillus paracasei* ssp. *paracasei*, *Bifidobacterium animalis* ssp. *lactis* y técnicamente tratado *Lactobacillus plantarum* mejora la función inmune, incluida la actividad de las células asesinas naturales. *Nutrients*. 2017;9(6). DOI: 10.3390/nu9060558
41. Chowdhury AH., Cámara M., Verma C., Eremin O., Kulkarni AD., Lobo DN. Modulación de fenotipos de células T reguladoras y dendríticas después de la ingestión de *Bifidobacterium longum*, AHCC y azitromicina en individuos sanos. *Nutrients*. 2019;11(10):2470. DOI: 10.3390/nu11102470
42. Xiao L., Gong C., Ding Y., Ding G., Xu X., Deng C., *et al.* Los probióticos mantienen los niveles de secreción intestinal de inmunoglobulina A secretora en bebés sanos alimentados con fórmula: un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo. *Benef Microbes*. 2019;10(7):729–39. DOI: 10.3920/BM2019.0025
43. Tamburini S., Shen N., Wu HC., Clemente JC. El microbioma en la vida temprana: implicaciones para los resultados de salud. *Nat Med*. 2016;22(7):713–22. DOI: 10.1038/nm.4142
44. Kim W-G., Kang G-D., Kim HI., Han MJ., Kim D-H. *Bifidobacterium longum* IM55 y *Lactobacillus plantarum* IM76 alivian la rinitis alérgica en ratones al restaurar el desequilibrio Th2/Treg y la alteración de la microbiota intestinal. *Benef Microbes*. 2019;10(1):55–67. DOI: 10.3920/BM2017.0146
45. Dotterud CK., Storror O., Johnsen R., Øien T. Probióticos en mujeres embarazadas para prevenir enfermedades alérgicas: un ensayo aleatorizado, doble ciego. *Br J Dermatol*. 2010;163(3):616–23. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2010.09889.x

46. Enomoto T., Sowa M., Nishumori K., Shimazu S., Yoshida A., *et al.* Efectos de la suplementación con bifidobacterias en mujeres embarazadas y lactantes en la prevención del desarrollo de alergias en lactantes y en la microbiota fecal. *Allergology international*. 2014;63:575-585. DOI: 10.2332/allergolint.13-OA-0683
47. Schmidt RM., Laursen RP., Bruun S., Larnkjær A., Mølgaard C., Michaelsen KF., *et al.* Los probióticos en la infancia tardía reducen la incidencia de eccema: un ensayo controlado aleatorio. *Pediatr Allergy Immunol*. 2019;30(3):335–40. DOI: 10.1111/pai.13018
48. Del Giudice MM, Indolfi C, Capasso M, Maiello N, Decimo F, Ciprandi G, Ital J. Mezcla de bifidobacterias (B longum BB536, B infantis M-63, B breve M-16V) en el tratamiento de niños con rinitis alérgica estacional y asma intermitente. *Pediatr*. 2017;43:25. DOI: 10.1186/s13052-017-0340-5
49. Anania C., Di Marino VP., Olivero F., De Canditiis D., Brindisi G., Iannilli F., *et al.* Tratamiento con una mezcla probiótica que contiene Bifidobacterium animalis Subsp. Lactis BB12 y Enterococcus faecium L3 para la prevención de los síntomas de la rinitis alérgica en niños: un ensayo controlado aleatorizado. *Nutrients*. 2021;13(4):1315. DOI: 10.3390/nu13041315
50. Kang M-G., Han S-W., Kang H-R., Hong S-J., Kim D-H., Choi J-H. El probiótico NVP-1703 alivia la rinitis alérgica al inducir la expresión de IL-10: un ensayo clínico de cuatro semanas. *Nutrients*. 2020;12(5). DOI: 10.3390/nu12051427.