



UNIVERSIDAD NACIONAL DE LA PLATA

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

LICENCIATURA EN NUTRICIÓN

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA:

“LECHE MATERNA, MICROBIOTA Y ALERGIA ALIMENTARIA: UNA REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA PARA SU COMPRENSIÓN”

DIRECTORA: ISLA LARRAIN, MARINA T.
CO-TUTORA: HERNÁNDEZ MALÁN, ARENA.

PRESENTA:

Carrión, Gregorio.
D'Agustini, Maria Florencia.
Iturreria, Juan.
López de Armentia, Lucía.
Mirambell, Federico.

FECHA: 12 DE JUNIO DE 2023

AGRADECIMIENTOS

Queremos expresar nuestros agradecimientos a la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de La Plata, por los años de formación, dónde se nos brindó una educación pública, gratuita y de calidad, como así también a todos los docentes que nos cruzamos en este camino de aprendizaje, que nos supieron formar, guiar, enseñar y brindar conocimientos y experiencias para poder crecer como futuros profesionales de la salud y también como personas.

También queremos agradecerles a nuestra directora y co-tutora de tesina, Marina Isla Larrain y Arena Hernandez Malan respectivamente, por habernos dado la posibilidad de desarrollar el trabajo final de la carrera con su apoyo, por brindarnos confianza, conocimientos, experiencia y críticas constructivas durante este proceso del cierre de una gran y hermosa etapa.

A nuestro grupo, que pese a las adversidades presentadas, logró salir adelante y desarrollar finalmente una tesina de grado con todo lo que eso implica, mucho aprendizaje y crecimiento tanto personal como grupal.

Finalmente, queremos agradecer a nuestras familias y amigos, por su esfuerzo, sostén y apoyo incondicional a lo largo de la carrera. Por estar en los momentos más complicados como así también festejando los mayores logros.

A toda persona que en esta etapa nos enriqueció tanto de forma personal como profesional para que de ahora en más, seamos considerados Licenciados en Nutrición graduados en la Universidad Nacional de La Plata ¡Muchas gracias!

Índice

Acrónimos	4
Introducción	5
Justificación	6
Marco teórico	8
LACTANCIA MATERNA	8
LECHE MATERNA	8
FÓRMULAS ARTIFICIALES	14
MICROBIOTA INTESTINAL	15
EFECTOS DE LA LECHE MATERNA EN LA COLONIZACIÓN	21
SISTEMA INMUNE	22
MICROBIOTA, SISTEMA INMUNE Y TOLERANCIA INMUNITARIA	24
ENFERMEDADES DE TRASTORNO INMUNITARIO: ALERGIAS ALIMENTARIAS	25
MICROBIOTA Y ALERGIAS ALIMENTARIAS	26
Estado del arte	28
Objetivo general	29
Objetivos específicos	29
Metodología	30
Resultados	31
Variables	38
Discusión	43
Conclusión	47
Bibliografía	48

Acrónimos

- Ac: Anticuerpos
- Ag: Antígenos
- AGCC: Ácidos grasos cadena corta
- AMPc: Adenosín monofosfato cíclico
- APC: Célula presentadora de antígeno
- APLV: Alergia a la proteína de la leche de vaca
- ATP: Adenosín trifosfato
- FMN: Flavin mononucleótido
- GALT: Tejido linfoide asociado con el intestino
- GMPc: Guanosín monofosfato cíclico
- GOS: Galactooligosacáridos
- HMO: Oligosacáridos de la leche humana
- Ig: Inmunoglobulinas
- ISAPP: Asociación Científica Internacional para Probióticos y Prebióticos
- LM: Lactancia materna
- LME Lactancia materna exclusiva
- MHC: Complejo mayor de histocompatibilidad
- MOS: Oligosacáridos derivados de la leche bovina
- NAD: Nicotinamida Adenina dinucleótido
- NK: Célula asesina
- OMS: Organización Mundial de la Salud
- PODCCP: Provocaciones orales doble ciego controladas con placebo
- SAP: Sociedad Argentina de Pediatría
- UNICEF: Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia

Introducción

Los primeros meses de vida son fundamentales para el adecuado desarrollo del sistema inmunitario del recién nacido. Dicho sistema se encuentra estrechamente relacionado con la composición de la microbiota intestinal definida como la comunidad de microorganismos que habitan todo el tracto gastrointestinal, encontrándose principalmente en el colon (90%).

La composición de la microbiota intestinal es dinámica. Está compuesto por especies nativas adquiridas desde la génesis hasta el primer año de vida, y por otras especies transitorias (1).

La formación, desarrollo y composición de la microbiota está condicionada por factores prenatales, natales y postnatales. Dentro de estos últimos, es importante destacar el tipo de alimentación que reciba el niño (2,3).

La leche materna garantiza la adecuada nutrición del lactante durante sus primeros meses de vida. Además, contiene una gran cantidad de factores bioactivos, entre los que se incluyen factores inmunitarios celulares y solubles, prebióticos y probióticos (4).

Los probióticos son *“microorganismos vivos que después de su ingestión en un número específico, ejercen beneficios para la salud del huésped”*; esta definición es la más reciente acordada por consenso por la ISAPP (Asociación Científica Internacional para Probióticos y Prebióticos por sus siglas en inglés) en 2014.

Y los prebióticos, son *“ingredientes alimentarios de baja digestibilidad (oligosacáridos) que llegan al colon y sirven de sustrato a los microorganismos, originando energía, metabolitos y micronutrientes utilizados por el hospedador y estimulando el crecimiento selectivo de determinadas especies beneficiosas (principalmente bifidobacterias y lactobacilos) de la microbiota intestinal”*(5). Estos últimos, se sintetizan en la glándula mamaria, reciben el nombre de oligosacáridos de la leche humana (HMO, por sus siglas en inglés) (6). Tanto los probióticos como los prebióticos desempeñan un rol clave en el desarrollo de la homeostasis intestinal (7).

Actualmente se reconoce que un lactante alimentado a pecho recibe, por cada 800 ml, 1.000.000 a 10.000.000 de bacterias, por lo que cumple un rol fundamental en la conformación de la microbiota intestinal (8).

Por todos los beneficios que aporta la leche materna, se considera a la lactancia materna exclusiva una herramienta fundamental como factor de protección ante futuras enfermedades asociadas a alteraciones de la microbiota (9). Dichas alteraciones definidas como “disbiosis” derivan en la génesis de diversas afecciones de carácter inmunitario como es el caso de las alergias alimentarias.

La alergia es una respuesta exacerbada del sistema inmunitario a un elemento desencadenante. Una probable causa de las alergias alimentarias es la composición de la microbiota intestinal, que en conjunto con el sistema inmune puede determinar si se desencadena o no una reacción de tipo alérgica frente a un alimento (10).

Los índices de prevalencia de alergias alimentarias se encuentran en aumento en las últimas décadas y afectan principalmente a la población infantil, encontrando su máxima incidencia durante el primer año de vida. Por lo mencionado anteriormente es importante hacer hincapié en la alimentación con leche materna en las etapas tempranas de la vida para prevenir estas enfermedades y establecer la base de una buena salud (4,11).

Palabras clave: LECHE MATERNA - LACTANCIA MATERNA EXCLUSIVA - PREBIOTICOS - PROBIOTICOS- MICROBIOTA INTESTINAL - ALERGIAS ALIMENTARIAS - SISTEMA INMUNE.

Justificación

Se realizará una revisión bibliográfica que tendrá como finalidad analizar cómo la alimentación con leche materna modula el desarrollo y composición de la microbiota del niño, y su consecuente impacto en el sistema inmune, en relación a la posibilidad de desarrollar alergias alimentarias.

En las últimas décadas se ha demostrado un interés creciente en determinar la relación que existe entre la lactancia materna exclusiva, la microbiota y el desarrollo del sistema inmune.

En varios estudios, la lactancia materna ha demostrado ser protectora para el sistema inmunológico en desarrollo, al colaborar en la colonización, estructuración y fortalecimiento de una microbiota intestinal que funcionará como barrera protectora y defensora del lactante.

De forma extendida, las investigaciones sobre el tema concluyen que la lactancia materna exclusiva hasta los seis meses tiene un impacto positivo en el desarrollo inmunológico del lactante, entre otros factores, por su efecto prebiótico y probiótico favorable sobre la microbiota intestinal (12)(13)(14).

La composición de la microbiota del niño con lactancia materna exclusiva es considerada el “patrón de oro” para una microbiota saludable (15). El predominio de géneros bacterianos como *Bifidobacterium* y *Lactobacillus*, transferidos a partir de la microbiota materna mediante el parto vaginal y la lactancia, y reforzado por los prebióticos naturales (HMO), constituye la colonización intestinal inicial exitosa, que prepara el escenario para una infancia saludable. A partir del reconocimiento de la importancia de presentar bacterias anaerobias estrictas productoras de AGCC como dominantes en el intestino, la microbiota es el tema principal de estudio cuando hablamos del rol protector de la lactancia materna (16)(17)(18).

Por otro lado, se observa que la prevalencia de alergias alimentarias presenta un constante aumento en las últimas décadas: *“La prevalencia de Alergia Alimentaria sufrió un crecimiento exponencial en los últimos años en países occidentales, considerándose ‘la segunda oleada’ de la epidemia alérgica, impactando en la calidad de vida del paciente y su familia, posicionándola como un verdadero problema de salud pública”* sostuvo la Dra. Karina López, *Pediatra Especialista en Alergia e Inmunología Infantil y Directora del Comité de Alergia Alimentaria y Anafilaxia de la AAAeIC (Asociación Argentina de Alergia e Inmunología Clínica).*

Si bien este fenómeno no es atribuible a una única causa, una limitada exposición microbiana temprana es uno de los posibles factores que interfieren en la maduración inmunitaria posnatal.

Siguiendo con esta premisa, la composición (diversidad y abundancia) de la microbiota intestinal de los niños en los primeros meses de vida varía en torno al tipo de lactancia que reciben (2,19,20). En

consecuencia, las intervenciones tempranas para modular la microbiota intestinal y el sistema inmunológico pueden ser claves para prevenir el desarrollo de alergias alimentarias.

Marco teórico

LACTANCIA MATERNA

Definición

La lactancia materna es un proceso vital mediante el cual la madre provee leche al niño, no solo con el objetivo de satisfacer sus necesidades nutricionales, sino que también lleva a cabo funciones inmunológicas y emocionales en el recién nacido.

“La lactancia materna proporciona a los bebés todos los nutrientes que necesitan para crecer y que su sistema inmunológico se desarrolle plenamente. La OMS y UNICEF recomiendan que la leche materna sea el alimento exclusivo de los bebés recién nacidos hasta los 6 meses de edad, y que hasta los 2 años se alimenten con una combinación de la misma con alimentos adecuados y nutritivos para su edad” (21).

Clasificación de lactancia materna

Lactancia materna exclusiva: el niño se alimenta solamente de leche materna durante los primeros 6 meses de vida, y ningún otro alimento o bebida, ni siquiera agua (22).

Lactancia materna predominante: la leche materna es la fuente predominante de la alimentación. A su vez, el niño puede complementar con agua u otras bebidas, vitaminas, minerales y demás suplementos (23).

Lactancia materna parcial: el niño es amamantado algunas veces y otras recibe sustancias sólidas y líquidas (24).

LECHE HUMANA

Definición

La leche humana es un fluido biológico complejo y cambiante, capaz de adaptarse a los diferentes requerimientos del niño a lo largo del tiempo, donde varía el volumen y los componentes bioactivos, así como también los macronutrientes y micronutrientes que contiene. La leche humana cumple con la totalidad de los requerimientos nutricionales del lactante hasta los 6 meses de vida, momento en el cual se debe iniciar la alimentación complementaria¹.

¹ La alimentación complementaria (AC) se considera un proceso por el cual se ofrecen al lactante alimentos sólidos o líquidos distintos de la leche materna o de una fórmula infantil como complemento y no como sustitución de esta.

Evolución de la leche materna

Pre-calostro: primera secreción producida durante el embarazo, alrededor del tercer trimestre. Se acumula en los alvéolos durante el último trimestre de la gestación. Se compone de exudado plasmático, células, inmunoglobulinas, lactoferrina, seroalbúmina, cloro, sodio y lactosa (25).

Calostro: se produce durante los 4 días siguientes al parto, es de escaso volumen y alta densidad (2-20 ml/toma). Su composición es rica en proteínas -destacando la Inmunoglobulina A secretora (Ig A), sodio, selenio, zinc, hierro, magnesio, azufre, y potasio, vitaminas liposolubles (principalmente la vitamina A, la cual le da la coloración amarillenta característica), factor de crecimiento intestinal y lactobacilos, linfocitos, macrófagos y anticuerpos (25).

Leche de Transición: se produce entre los 4 a 15 días luego del parto, hacia el quinto día hay un aumento brusco de su producción y va incrementando su volumen hasta llegar a 700 ml/día aproximadamente entre los 15-30 días posparto. Su composición es más elevada en agua, lactosa, lípidos, vitaminas hidrosolubles y se observa una disminución en su composición proteica total e inmunoglobulinas. Su composición varía hasta llegar a la de la leche madura (25).

Leche Madura: Leche producida a partir de la segunda semana posparto hasta el final del amamantamiento. Su producción ronda los 750 ml/día. El agua es el componente más abundante (90%), también contiene minerales, vitaminas, hidratos de carbono -principalmente lactosa-, lípidos y elevada proporción de proteínas (α -lactoalbúmina y lactoferrina), aunque los componentes nutricionales dependen del estado nutricional de la madre, edad, fase de lactancia, ingesta proteica, número de partos, etc (25).

Composición de la leche madura

La leche madura contiene todos los nutrientes en las concentraciones adecuadas para cubrir los requerimientos nutricionales del lactante, aportando 65 - 75 kcal cada 100 ml (26).

Proteínas

Las proteínas de la leche materna pueden dividirse en 3 grupos: caseínas (α s1, α s2, β y κ) presentes en forma de micelas, las proteínas del suero (α -lactoalbúmina, lactoferrina, inmunoglobulinas secretoras, albúmina sérica y lisozima) y mucinas, glicoproteínas presentes en la membrana lipídica del glóbulo lácteo. Las caseínas y proteínas del suero se encuentran en una relación 40:60.

La lactoferrina posee múltiples funciones beneficiosas -antiviral, antifúngica y antimicrobiana-. Se ha evidenciado la capacidad de la lactoferrina para promover el crecimiento de bacterias probióticas

como *Bifidobacterium* y *Lactobacillus* (27).

Por otra parte, encontramos distintos tipos de anticuerpos: IgA, IgM, IgG, proporcionando inmunidad pasiva frente a infecciones en el neonato. La IgA es la que se encuentra en una concentración mayor, entre 90- 95%, la IgM representa entre el 2% y el 5%, siendo la IgG la que se encuentra en menor proporción, 1% (27).

Hidratos de carbono

El glúcido más importante en la leche materna es la lactosa, disacárido compuesto por glucosa y galactosa, que cumple funciones esenciales para el crecimiento del recién nacido.

También existen oligosacáridos que constituyen una fracción importante de los hidratos de carbono y debido a su baja digestibilidad, su función principal es la nutrición de la microbiota presente en el sistema gastrointestinal.

Lípidos

El 98% de los lípidos de la leche humana se encuentra en forma de triglicéridos. El resto consiste en una mezcla de diacilglicéridos, monoacilglicéridos, ácidos grasos libres, fosfolípidos y colesterol (28). Contiene alta proporción de ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga, como son el linoleico y linolénico, que favorecen la maduración del sistema nervioso central; y de cadena más larga como son el araquidónico, precursor esencial en la síntesis de prostaglandinas, leucotrienos y otros componentes del proceso inflamatorio que desempeña un papel crucial en la regulación de la respuesta inflamatoria en el organismo, y el docosahexaenoico que intervienen en el desarrollo y mielinización del sistema nervioso central y desarrollo de la retina (26).

Vitaminas y minerales

La concentración de minerales está adaptada a los requerimientos nutricionales y capacidad metabólica del niño. El aporte total de minerales es bajo, lo que favorece el correcto funcionamiento renal del lactante.

La leche materna presenta alta biodisponibilidad de calcio, magnesio, hierro, cobre y zinc. Los minerales se encuentran presentes principalmente ligados a las proteínas del suero, al citrato o a la membrana proteica del glóbulo lácteo. Estas particularidades serían las principales causas de la mejor absorción de estos nutrientes.

Se destaca la relación calcio/fósforo de la leche materna siendo 2/1, lo que favorece la absorción del calcio (29). En cuanto al hierro, su concentración se reduce a lo largo de la lactancia hasta mantenerse estable a los seis meses. Se absorbe entre 45 y 75% de su contenido total.

En la leche madura, las vitaminas hidrosolubles tienen una concentración óptima; la niacina y la vitamina C son las más abundantes (30). En cuanto a las liposolubles, la leche humana contiene mayores concentraciones de vitamina A (principalmente en forma de β -carotenos) y de vitamina E.

Nitrógeno no proteico

La leche materna tiene un alto contenido de nitrógeno no proteico, conformado por los ácidos nucleicos, nucleósidos y nucleótidos, que desempeñan una función muy importante en la maduración del sistema inmune propiciando inmunidad activa a largo plazo.

Estas moléculas, además de formar las unidades monoméricas precursoras de los ácidos nucleicos ADN y ARN, son fundamentales en el metabolismo intermediario (ATP), formando parte de coenzimas (CoA) en la cadena respiratoria (NAD, FMN) e interviniendo como mensajeros en la respuesta celular (AMPC, GMPc) (31).

Hormonas

Dentro del grupo de hormonas presentes en la leche humana se incluyen: isómeros de la prolactina, leptina, estradiol, oxitocina, adenocorticotrofina, hormona estimulante de la tiroides, hormona de crecimiento, tiroxina, cortisol e insulina. La prolactina se asocia al desarrollo de linfocitos T y B, y promueve la diferenciación del tejido linfoide intestinal (32)(33).

Componentes celulares

Las células de la leche materna comprenden los leucocitos polimorfonucleares (granulocitos neutrófilos, eosinófilos y basófilos) y los mononucleares (macrófagos y linfocitos B y T).

En la tabla 1 se detalla la composición de la leche humana.

Tabla 1: Contenido de nutrientes de la leche humana en 100 ml.

Leche madura	
Energía (kcal)	65 - 75
Carbohidratos (g)	7,0
Proteínas (g)	0,9 - 1,05
Lípidos (g)	3,5

Calcio (mg)	35
Hierro (mg)	0,05
Fósforo (mg)	14
Sodio (mg)	17,2
Potasio (mg)	51
Vitamina A (ug)	37
Vitamina D (ug)	1,1
Vitamina E (ug)	280
Vitamina K (ug)	1,5
Vitamina C (mg)	43 - 50
Folato (ug)	0,18
Vitamina B1 (mg)	0,014
Vitamina B2 (mg)	0,037

Fuente: Elaboración propia

Probióticos y prebióticos

Probióticos

Se conceptúa a los probióticos orales como *“microorganismos vivos que después de su ingestión en un número específico, ejercen beneficios para la salud del huésped, más allá de aquellos que son inherentes a la nutrición básica”*. Esta definición es la más reciente acordada por consenso por la Asociación Científica Internacional para Probióticos y Prebióticos (ISAPP, por sus siglas en inglés) en 2014.

Prebióticos

“Son ingredientes alimentarios de baja digestibilidad (oligosacáridos) que llegan al colon y sirven de sustrato a los microorganismos, originando energía, metabolitos y micronutrientes utilizados por el hospedador y estimulando el crecimiento selectivo de determinadas especies beneficiosas (principalmente Bifidobacterium y Lactobacillus) de la microbiota intestinal” (34).

Se sintetizan en la glándula mamaria, principalmente a partir de la lactosa y reciben el nombre de oligosacáridos de la leche humana.

FÓRMULAS ARTIFICIALES

Definición

Son productos alimenticios modificados a las necesidades fisiológicas de los individuos pediátricos, preparados industrialmente bajo las normas del Codex Alimentarius.

Las fórmulas las podemos dividir en dos grupos. En primer lugar existen fórmulas de inicio que abarcan del nacimiento a los 6 meses de edad. En el envase suele aparecer un “1”. En segundo lugar las fórmulas de continuación se utilizan a partir de los 6 meses hasta el año de edad. En su composición, presentan una mayor cantidad de proteínas, calcio, fósforo, y deben estar suplementadas con hierro. En el envase suele aparecer un “2”.

A partir del año se puede optar por fórmulas de crecimiento que son fórmulas de continuación modificadas parcialmente. También hay fórmulas especiales hechas a base de soja, hipoalergénicas, deslactosadas, antireflujo, antirregurgitación, antiestreñimiento, hidrolizadas, fórmulas para prematuros. Estos productos existen, ya que las fórmulas artificiales son más difíciles de digerir en comparación a la leche materna, es por ello que los niños alimentados con fórmula tienen más episodios de diarrea o estreñimiento (35).

MICROBIOTA INTESTINAL

Definición

El término microbiota se refiere a la comunidad de microorganismos vivos residentes en un nicho ecológico determinado. En el caso del cuerpo humano, es en el intestino donde hay mayor densidad de microorganismos habitantes (36). La densidad microbiana es en general baja en el intestino delgado y abundante en la luz del colon.

La microbiota intestinal incluye especies nativas que colonizan de forma permanente el tracto gastrointestinal y una serie variable de microorganismos vivos que se encuentran de forma transitoria. Las bacterias nativas se adquieren al nacer y durante el primer año de vida, mientras que

las bacterias en tránsito se adquieren continuamente y colonizan la mucosa por un corto periodo de tiempo.

Los microorganismos que conforman la microbiota intestinal se encuentran distribuidos en 4 hábitats representados por la superficie de las células epiteliales, las criptas del íleon, ciego y colon, la capa de moco que lo recubre y la luz del intestino (37).

Composición de la microbiota intestinal

La población de microorganismos que conviven en contacto directo con el hombre excede al número de células corporales del humano. El tubo digestivo alberga un ecosistema bacteriano complejo, que evoluciona con el ser humano, adaptándose y conviviendo con él en una estrecha relación simbiótica. Dicho sistema no se distribuye en forma homogénea, más del 99,9% de las bacterias se encuentran en el colon, con un fuerte predominio de bacterias anaeróbicas estrictas.

La microbiota que habita en el intestino está constituida por cuatro filos o divisiones bacterianas: Firmicutes (grampositivos), Bacteroidetes (gramnegativos), Actinobacterias (grampositivos) y Proteobacterias (gramnegativos) (38). Los primeros incluyen un gran número de géneros, siendo los más importantes los *Lactobacillus* y *Clostridium*. Las Bacteroidetes incluyen bacterias pertenecientes al género *Bacteroides* y al *Prevotella*. El género principal perteneciente al filo Actinobacteria en el intestino humano es *Bifidobacterium* (39) y, en cuanto al filo Proteobacterias, podemos nombrar a *Escherichia* y *Helicobacter*.

En la tabla 2 se detallan las distintas especies del tracto gastrointestinal que conforman la microbiota

Tabla 2: Especies bacterianas en el tracto gastrointestinal.

Boca (10 ² bacterias)
Estreptococos
Veillonella
Actinomicetos

Porphyromas
Fusobacterias
Eubacterias
Prevotella

Yeyuno e íleon (10³ – 10⁴ bacterias)
Lactobacilos
Coliformes
Estreptococos
Bacteroides
Bifidobacterias
Fusobacterias

Estómago y duodeno

(10¹ – 10³ bacterias)
Lactobacilos
Estreptococos

Colon (10¹⁰ – 10¹² bacterias)
Bacteroides
Bifidobacterias
Estreptococos
Eubacterias
Coliformes
Clostridios
Veillonella
Lactobacilos
Estafilococos

Pseudomas

Fuente: elaboración propia, adaptado de Mario Gómez Duque “Composición y funciones de la microbiota bacteriana”

SISTEMA INMUNE

Definición

La función fisiológica del sistema inmunitario consiste en la defensa contra microorganismos infecciosos. Sin embargo, una sustancia ajena que no tenga carácter infeccioso, puede despertar una respuesta inmunitaria. Estas sustancias que desencadenan una respuesta específica del sistema inmunológico o que constituyen el blanco de dichas respuestas, se los conoce como antígenos (Ag) (40).

Por lo tanto, una respuesta inmunitaria es una reacción desplegada tanto frente a los componentes de los microorganismos como a macromoléculas del tipo de las proteínas, polisacáridos y a pequeños compuestos químicos que sean reconocidos como ajenos (40).

El sistema inmune es un sistema complejo y altamente coordinado que está compuesto por varios componentes. Estos componentes trabajan en conjunto para reconocer y eliminar sustancias extrañas y mantener la homeostasis del organismo.

En la médula ósea y el timo, órganos linfoides primarios, es donde se originan, desarrollan, replican y maduran las células del sistema inmune. En los órganos linfoides secundarios, como son las adenoides, las amígdalas, las placas de Peyer, los ganglios linfáticos y el bazo, las células inmunes maduras son activadas por los antígenos (41).

Las células del sistema inmune incluyen a los linfocitos T (células T citotóxicas CD8⁺ y células T “helpers” CD4⁺) que desempeñan un papel central en la respuesta inmune, los linfocitos B que producen anticuerpos y están implicados en la respuesta humoral, y las células asesinas naturales (NK, por sus siglas en inglés) que pueden destruir células infectadas o tumorales sin requerir activación previa y son células del sistema inmune innato (42).

Estas células (linfocitos T, B y NK) son las encargadas de emplear los mecanismos de defensa ante los microorganismos y toxinas, pudiendo ejercerlos mediante dos formas: 1) destruyendo directamente los agentes generadores de enfermedad mediante fagocitosis; o 2) generando anticuerpos específicos capaces de destruir o inactivar a los patógenos (41).

Tipos de Inmunidad

Inmunidad innata

La inmunidad innata representa la primera línea de defensa contra infecciones y antígenos extraños. Está constituida por mecanismos de defensa celulares y bioquímicos que existen antes de producirse el encuentro con los antígenos y se activan rápidamente al irrumpir su presencia adelantándose a la elaboración de las respuestas inmunitarias adaptativas. Básicamente, responde de la misma manera cada vez que se repite una infección.

Los principales componentes son: barreras físicas y químicas, como los epitelios y las sustancias microbianas formadas en su superficie; células fagocíticas (neutrófilos y macrófagos) y linfocitos NK; y proteínas sanguíneas como los factores del sistema de complemento que regulan y coordinan muchas de las actividades de las células encargadas de la inmunidad innata.

Los mecanismos de ésta inmunidad son específicos para aquellas estructuras comunes a los grupos de microbios afines y no necesitan distinguir la existencia de diferencias mínimas entre sustancias ajenas (40).

Inmunidad adaptativa

La inmunidad adaptativa, es un tipo de respuesta inmunitaria que es estimulada por la exposición a los microorganismos infecciosos, cuya magnitud y capacidad defensiva crece con cada exposición sucesiva a un microorganismo concreto. Se caracteriza por su especificidad frente a diversas moléculas y la propiedad de “recordar” las exposiciones repetidas al mismo antígeno para responder con mayor energía. El sistema inmunitario adaptativo tiene la capacidad de reconocer una gran cantidad de sustancias microbianas y no microbianas y de reaccionar frente a ellas.

Los principales componentes son los linfocitos y sus productos de secreción como los anticuerpos (Ac) en el caso de los linfocitos B.

Tipos de respuestas inmunitarias adaptativas

Existen dos tipos de respuestas inmunitarias adaptativas: inmunidad humoral e inmunidad celular, en las que intervienen distintos componentes del sistema inmunitario y que sirven para eliminar antígenos de distintos tipos.

Inmunidad humoral

La inmunidad humoral cuenta con moléculas presentes en la sangre y en las secreciones mucosas, que reciben el nombre de anticuerpos (Ac), también llamados inmunoglobulinas (Ig), son sintetizados

por las células plasmáticas que derivan de los linfocitos B. Éstos reconocen a los antígenos (Ag) como moléculas extrañas o sustancias nocivas para el organismo, se unen a ellos y los marcan como una diana para la posterior neutralización, destrucción y eliminación del patógeno por distintos mecanismos efectores (40).

Existen diferentes clases de Ig, que se denominan IgA, IgD, IgE, IgG e IgM. Esta clasificación se basa en las características estructurales, distribución en el organismo y funciones específicas en la respuesta inmunitaria, tiempos de acción, vida media, y el tipo de proceso implicado (40).

Inmunidad celular

La inmunidad celular se encuentra a cargo de los linfocitos T. Los microbios intracelulares, como los virus y algunas bacterias, sobreviven y proliferan en el interior de los fagocitos y de otras células del huésped, donde los Ac circulantes no los tienen a su alcance. De esta manera la inmunidad celular fomenta la destrucción de los microorganismos residentes en los fagocitos o la desaparición de las células infectadas para suprimir los reservorios de la infección.

Los linfocitos T constan de distintas poblaciones desde el punto de vista funcional: los linfocitos T colaboradores o "helpers" ($CD4^+$) y los linfocitos T citotóxicos ($CD8^+$). Los primeros segregan unas proteínas llamadas citoquinas, cuyas funciones consisten en poner en marcha la proliferación y la diferenciación de los propios linfocitos T y activar diversas células como los linfocitos B, los macrófagos y otros leucocitos. Los segundos, destruyen las células portadoras de antígenos extraños, como las que están infectadas por virus, células tumorales y otros microbios intracelulares.

Algunos linfocitos T denominados linfocitos T reguladores, sirven básicamente para inhibir las respuestas inmunitarias (40).

Presentación antigénica

La presentación antigénica es un proceso fundamental en el sistema inmunológico mediante el cual las células presentadoras de antígenos (APC, por sus siglas en inglés) muestran fragmentos de antígenos a los linfocitos T, lo que permite que estos últimos reconozcan y respondan específicamente a los antígenos presentes en el organismo. Durante este proceso, las APC capturan los antígenos y los procesan internamente para generar pequeños péptidos que son presentados en la superficie de las APC mediante moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC, por sus siglas en inglés). Los linfocitos T tienen receptores específicos (receptores de células T), que reconocen los complejos MHC-Ag y desencadenan la respuesta inmunitaria.

Este proceso permite que los linfocitos T identifiquen y respondan a antígenos específicos, ya sean de origen microbiano, como proteínas virales o bacterianas, o de origen endógeno, como antígenos

tumorales o proteínas propias modificadas (43) (44).

La presentación antigénica a linfocitos T CD4⁺ se realiza a través de moléculas del MHC de clase II, mientras que la presentación a linfocitos T CD8⁺ se realiza mediante MHC de clase I.

Estos procesos son esenciales para la regulación y eficacia de la respuesta inmunitaria (43).

En la tabla 4 se muestra una breve descripción de las respuestas inmunes del organismo.

Tabla 4: Breve descripción de las defensas del organismo.

Sistema inmunitario		
Mecanismos de defensa innatos (no específicos)		Mecanismos de defensa adaptativos (específicos)
Primera línea de defensa	Segunda línea de defensa	Tercera línea de defensa
- Piel - Membranas mucosas - Secreciones de piel y membranas mucosas	- Células fagocitarias - Proteínas antimicrobianas - Respuesta inflamatoria	- Linfocitos - Anticuerpos - Macrófagos

Fuente: elaboración propia, adaptado de Marieb “Anatomía y fisiología humana”

MICROBIOTA, SISTEMA INMUNE Y TOLERANCIA INMUNITARIA

Los microorganismos que componen la microbiota intestinal desempeñan un papel fundamental en el desarrollo y mantenimiento del sistema inmunitario.

La colonización temprana, durante los primeros días y semanas de vida, determina en gran medida la composición de la microbiota en la adultez, así como también modula el desarrollo del tracto gastrointestinal y del sistema inmune (45). Los cambios instaurados por microorganismos se inician a nivel intestinal, cuando bacterias anaerobias² facultativas como *Escherichia coli* y *Enterococcus* modifican el ambiente aerobio³ del intestino del neonato, convirtiéndolo en anaerobio, y permitiendo así la colonización por bacterias de las familias Firmicutes y Bacteroidetes, como también por bifidobacterias (37)(46). Dichas bacterias anaerobias pasan a constituir la microbiota dominante de los niños alimentados en forma exclusiva con leche materna, con predominio de los

² Las bacterias anaerobias son microorganismos que son capaces de sobrevivir y multiplicarse en ambientes que no tienen oxígeno.

³ Un ambiente aerobio es aquel rico en oxígeno.

lactobacilos y bifidobacterias y recuentos bajos de bacteroides y enterobacterias.

Al nacimiento, esta colonización en la mucosa intestinal favorece la especialización del epitelio intestinal, la inducción de los linfocitos T regulatorios, la producción de IgA, entre otros.

La colonización adecuada de la microbiota permite mantener la integridad de la mucosa intestinal, que tiene un rol inmunitario fundamental: los linfocitos concentrados en los tejidos linfoides asociados a mucosas (MALT), junto a las células intestinales, desencadenan tanto la respuesta inmunológica como la supresión de la misma, estableciendo tolerancia inmunológica mediante interacciones con las células epiteliales y la microbiota, manteniendo la homeostasis intestinal (47)(48). Por ello, la integridad de las mucosas es de gran importancia, ya que pueden estar influenciando la salud o la patogenia de alguna enfermedad. Situaciones como por ejemplo una inadecuada lactancia materna, compromete la colonización de la microbiota y aumenta la probabilidad de desarrollar enfermedades de tipo alérgicas.

ENFERMEDADES DE TRASTORNO INMUNITARIO: ALERGIAS ALIMENTARIAS

Definición

Se define a las alergias alimentarias como una reacción adversa hacia determinados alimentos, que surge de una respuesta inmune específica, ya sea mediada por Ig E, por células o por ambos (49).

Prevalencia

La máxima prevalencia se alcanza en la infancia y la mayor incidencia, durante el primer año de vida (50). La población infantil es la que resulta más afectada, con una prevalencia de 6 a 8 % (51).

Si bien el 90 % de las alergias alimentarias son causadas por la leche, el huevo, el trigo, la soja, el maní, los frutos secos, los pescados y mariscos, el alimento más frecuentemente involucrado es la leche (52).

Diagnóstico

El correcto diagnóstico, se realiza a través de la dieta de exclusión y reintroducción evaluando tolerancia y sintomatología. De esta manera se puede indicar una dieta adecuada que favorezca el normal crecimiento y desarrollo del individuo. Una dieta de exclusión innecesaria o que se mantenga aún cuando el niño ya haya desarrollado tolerancia, puede perjudicar su desarrollo y su calidad de vida.

Mecanismos de inmunidad

La alergia alimentaria ocurre en individuos genéticamente predispuestos en los que la tolerancia inmunitaria no se desarrolla correctamente o se altera una vez establecida. Se diferencia una alergia a los alimentos mediada por IgE y no mediada por IgE, según los mecanismos de la respuesta inmune implicados.

1) La “alergia mediada por IgE” afectaría a pacientes que presentan anticuerpos IgE específicos, confirmados mediante pruebas in vivo o in vitro, frente a un alimento, con una correlación significativa con los síntomas del paciente y/o las pruebas de provocación. El papel de las reacciones Tipo I, mediadas por IgE, en la producción de los síntomas en la alergia a alimentos está perfectamente establecido y probado a través de estudios en los que se han realizado provocaciones orales doble ciego controladas con placebo (PODCCP).

2) La “alergia no mediada por mecanismo IgE”, incluye aquellas reacciones causadas por otros mecanismos inmunológicos como inmunidad celular específica, inmunocomplejos, o por otras inmunoglobulinas distintas de la IgE, aunque no se ha valorado su relevancia clínica mediante provocaciones orales controladas.

3) Mixto: se combinan ambos mecanismos.

MICROBIOTA Y ALERGIAS ALIMENTARIAS

La homeostasis intestinal se basa en el equilibrio y la comunicación cruzada permanente entre la microbiota y el sistema inmune asociado al intestino, es por ello que las modificaciones de la implantación de bacterias intestinales en la primera infancia es crucial, ya que están implicadas en el desarrollo del sistema inmunitario (53).

En estado saludable, la microbiota intestinal se encuentra en estado eubiótico, es decir que cumple con todas las funciones de manera correcta y el huésped se puede beneficiar de sus efectos sobre la salud a nivel metabólico, inmunitario y de barrera protectora. Por el contrario, la disbiosis intestinal, definida como un desequilibrio en la composición y/o función de la microbiota intestinal, puede causar una desregulación del sistema inmunológico (54)(55)(56).

Estado del arte

La colonización microbiana del niño sucede de un modo paralelo con la maduración del sistema inmunitario y desempeña un importante papel en la fisiología intestinal, así como también en el

metabolismo. El establecimiento de la microbiota intestinal es un proceso dinámico influenciado por distintos factores prenatales, natales y posnatales (57).

Durante el periodo prenatal se destacan los factores genéticos del huésped, la exposición intrauterina, la ganancia de peso materno, el estrés y el uso de probióticos. La gestación es un proceso de gran importancia ya que hay transmisión de bacterias comensales al feto siendo un proceso crítico que, si se altera la composición microbiana durante el mismo, se pueden producir alteraciones metabólicas del feto (58).

En la etapa del nacimiento, la composición de la microbiota se ve afectada por la edad gestacional y el tipo de parto. La implantación de la microbiota varía entre el nacido a término y el prematuro.

El tipo de parto es el primer factor y uno de los más importantes que afecta a la colonización intestinal del neonato. Durante el parto vía vaginal el niño encuentra gran cantidad de especies bacterianas en el canal vaginal y área perineal de la madre adquiriendo esencialmente esta microbiota materna, cuya composición es distinta a la de los nacidos por cesárea. La colonización en el intestino de estos últimos se caracteriza por menos presencia de bifidobacterias y especies del género *Bacteroides* y por mayores recuentos de *Clostridium difficile* y *Escherichia coli* (59).

En el periodo posnatal va a depender del tipo de lactancia, la introducción de sólidos, prebióticos, probióticos y el uso de antibióticos.

En estudios recientes se ha detectado que la microbiota de los neonatos alimentados con leche materna está compuesta casi en forma exclusiva por bifidobacterias, mientras que en aquellos que recibieron leche de fórmula se encontraron también bacteroides, enterobacterias y estreptococos (60)(61). Con el destete se produce una microbiota de transición y un paso gradual hacia la del adulto, la cual es determinada por factores intrínsecos (como secreciones dentro del intestino) y extrínsecos (dieta, envejecimiento, estrés, ambiente étnico entre otros) (62).

En 2018, Lunjani N. y cols. publicaron en la Revista Europea de Alergia e Inmunología clínica, una revisión con algunos de los avances recientes en el conocimiento acerca de la influencia de la microbiota en la reactividad inmunitaria frente a alergias alimentarias. Dentro de los principales resultados encontrados, se menciona a los HMO como un componente fundamental en la colonización de la microbiota intestinal infantil por ser un sustrato favorable para el crecimiento de bifidobacterias. Dentro de la revisión se mencionan otros dos estudios que describen diferencias en la composición de HMO que pueden generar el establecimiento de diferentes microbios en etapas tempranas de la vida, influyendo en la maduración del sistema inmune. Finalmente concluyen que varios estudios en humanos sugieren que la alergia alimentaria se asocia con cambios en la exposición microbiana en los primeros años de vida, lo que modifica el desarrollo de la inmunidad del huésped dando como resultado respuestas inmunitarias exacerbadas a los alérgenos alimentarios

(63).

Otro estudio publicado en 2020 por Andrea C. Aguilera y cols. expone que los bebés amamantados tienen una colonización de la microbiota intestinal en donde predominan bifidobacterias, y que en caso de que exista mayor recuento de clostridios en comparación con bifidobacterias dentro de las primeras 3 semanas de vida se asocia con el desarrollo de alergias alimentarias en el primer año; y de suceder entre 1 y 2 meses de edad aumenta el riesgo de desarrollarla dentro de los primeros 5 años de vida.

El predominio de bifidobacterias y su rol protector frente a las alergias se sustenta en la capacidad de estos microorganismos de producir AGCC (butirato y propionato) que reducen el pH intestinal, creando un entorno desfavorable para las bacterias patógenas y favorable para las especies de bacterias que permiten desarrollar la tolerancia a los alimentos (64).

En concordancia con el estudio mencionado anteriormente, en el mismo año, Marit Zuurveld y cols. concluyeron a partir de varios estudios que, los AGCC (acetato, propionato y butirato) producidos a partir de los HMO de la leche materna, promueven y mejoran la integridad epitelial lo que puede ser relevante en la prevención de enfermedades alérgicas. Por otro lado, afirman que los componentes inmunomoduladores presentes en la leche materna protegen al lactante al proporcionar oligosacáridos, entre otros nutrientes, utilizados como sustrato por la microbiota intestinal, favoreciendo la función de la barrera intestinal, protegiendo contra infecciones patógenas, mejorando el desarrollo del sistema inmune y facilitando la tolerancia inmunológica (65).

Shuo Wang y cols. realizaron un estudio de caso control en el Tercer Hospital de la Universidad de Pekín desde febrero de 2018 hasta mayo de 2020, donde estudiaron la relación entre la composición de la leche materna, la posterior diversidad de la microbiota intestinal y la prevalencia de alergia alimentaria. La muestra estaba compuesta por 135 mujeres embarazadas sanas y sus recién nacidos a término de una cohorte de 202 parejas madre-bebé, de los cuales, 69 bebés fueron amamantados exclusivamente hasta los 6 meses después del nacimiento. En el seguimiento, 11 de los 69 bebés desarrollaron alergia alimentaria en la infancia, mientras que 22 no mostraron signos de alergia. Se recolectaron muestras de leche materna y también de materia fecal de los recién nacidos. En el estudio se evidencia que la leche materna es rica en microorganismos que ejercen un efecto protector sobre la aparición de alergias alimentarias en los bebés, ya que contiene bacterias benéficas (bifidobacterias, clostridios) que colonizan favorablemente el intestino, y bacterias que producen butirato. Ambos mecanismos tienen un efecto protector frente a alergias alimentarias en lactantes (66).

Objetivo general

Sistematizar la evidencia científica entre la lactancia materna, la composición de la microbiota intestinal y su posible impacto en el sistema inmune con el desarrollo de alergias alimentarias.

Objetivos específicos

- Evaluar la relación entre la leche materna y la composición de la microbiota intestinal del niño.
- Identificar las diferencias en cuanto a la composición de la microbiota intestinal del niño dependiendo del tipo de alimentación que recibió hasta los 6 meses de edad.
- Analizar la relación entre la diversidad de la microbiota intestinal y el desarrollo de alergias alimentarias.
- Evaluar las ventajas y desventajas de los distintos tipos de lactancia con respecto a la microbiota.

Metodología

Se realizó una revisión bibliográfica descriptiva, para la que se examinó evidencia científica disponible proveniente de estudios acerca de la alimentación en niños a base de leche materna, la composición de la microbiota intestinal y la relación con el desarrollo de alergias alimentarias. La búsqueda de estudios se realizó en la base de datos Pubmed, en la biblioteca electrónica de contenido científico Scielo y en Google Académico utilizando las siguientes palabras claves: "MICROBIOTA", "ALERGIA ALIMENTARIA", "LECHE MATERNA", "LACTANCIA MATERNA EXCLUSIVA", "OLIGOSACÁRIDOS DE LA LECHE MATERNA", "BIFIDOBACTERIAS", "LACTOBACILOS", "PROBIÓTICOS", "PREBIÓTICOS" "BREAST MILK", "FOOD ALLERGY", "IMMUNITY", "IMMUNE SYSTEM", "BREASTFEEDING", "PROBIOTICS", "PREBIOTICS", "HUMAN MILK OLIGOSACCHARIDE".

Se incluyeron 20 estudios los cuales fueron analizados en dicha revisión.

Criterios de inclusión: se incluyó en la revisión bibliográfica aquellos estudios publicados entre los años 2010 - 2022, que hayan evaluado la microbiota de los niños alimentados con leche materna y de los niños alimentados con leche de fórmula suplementada con oligosacáridos y sin suplementar; y que se hayan llevado a cabo de forma observacional en humanos y de forma analítica en ratones. También se incluyó a todos los estudios de las mismas características que hayan evaluado la presencia y desarrollo de alergia alimentaria.

Criterios de exclusión: se excluyó de la revisión bibliográfica los estudios que en su muestra contenga de forma predominante a niños prematuros y niños que reciban leche de fórmula especiales (sin lactosa, modificadas en proteínas, hipoalergénicas o hidrolizadas, hipoantigénicas, de soja, elementales, etc), estudios publicados antes del año 2010 y que sean de revisión bibliográfica.

Variables: las variables estudiadas fueron fecha de publicación, lugar de origen, diseño de investigación, unidad experimental, alimentación que recibe el niño desde el nacimiento hasta los 6 meses de edad, composición bacteriana de la microbiota investigada en los estudios, estudios que analizan la composición de la microbiota intestinal del niño según el tipo de alimentación que recibe, estudios que relacionan la composición de la microbiota intestinal del niño y la predisposición a desarrollar alergia alimentaria.

Resultados

En la siguiente tabla se visualizan los estudios que fueron seleccionados y analizados para determinar la relación que existe entre el tipo de alimentación que recibieron los niños, la composición de la microbiota intestinal y su posible impacto en el sistema inmune con el consecuente desarrollo de alergias alimentarias.

A partir de la búsqueda realizada en base a los criterios de inclusión, los ensayos que se recuperan corresponden al periodo de tiempo entre 2010 y 2022 ya que estudios previos fueron desestimados.

N° de estudio	Autor/es	Año de publicación	Lugar de origen	Diseño de estudio	Duración del estudio	Técnicas e instrumentos de recolección de datos	Edad (años)	Universo y muestra	Resultados
1	Thompson y cols.	2010	España	Análítico - observacional - caso control	6 meses	Muestras fecales	2 - 12 meses	92	Después de 6 meses de tratamiento con una fórmula hidrolizada extensiva, los lactantes con APLV tenían recuentos más altos de anaerobios y lactobacilos, un recuento más bajo de bifidobacterias y un porcentaje más

									bajo de enterobacterias en comparación con los niños de control.
2	Bunyavanich y cols.	2016	EE.UU	Analítico-observacional - cohorte	8 años	Muestras fecales	Desde 3 meses a 8 años	226	La composición de la microbiota intestinal a la edad de 3 a 6 meses se asoció con la resolución de alergia alimentaria
3	Gamboa	2012	Chile	Analítico-observacional - caso control	9 meses	Entrevista semiestructurada (formulario ad-hoc). Pruebas cutáneas	Hasta 2 años	99	La presencia de manifestaciones alérgicas en menores de 2 años se asocia a la incorporación precoz de fórmulas lácteas
4	Azad y cols.	2015	Canadá	Analítico-observacional - cohorte	9 meses	Pruebas cutáneas. Muestras fecales ilumina 16S secuenciación de ARNr	3 - 12 meses	166	La baja riqueza de la microbiota intestinal y una proporción elevada de enterobacterias en la primera infancia se asocia con la sensibilización alimentaria posterior
5	Azad y cols.	2013	Canadá	Analítico-observacional - cohorte	4 meses	Muestras fecales secuenciación de ADN de alto rendimiento. Cuestionario sobre la dieta infantil	4 meses	24	La microbiota fecal de los lactantes amamantados estaba representada principalmente por bifidobacterias y los lactantes alimentados con fórmulas lácteas tienen una mayor riqueza de especies con sobrerrepresentación de <i>Clostridium</i>

						(categorías: lactancia materna exclusiva, parcial o nula)			
6	Bezirtzoglou y cols.	2011	Grecia	Analítico- observacional - caso control	-	Muestras fecales FISH	10 - 14 días	12	Los niños amamantados albergan una microbiota fecal más de dos veces mayor en el número de bifidobacterias en comparación a los niños alimentados con fórmula y también mayor diversidad.
7	Luccioli y cols.	2014	EE.UU	Analítico- observacional - cohorte	2 años	IFPS II encuesta de panel realizada por correo	Hasta 6 años	1363	La LME >= a 4 meses puede tener un efecto preventivo sobre el desarrollo de alergias después del año de edad en niños que no son de alto riesgo de padecerlas.
8	Savage y cols.	2017	EE.UU	Analítico- observacional - caso control	3 años	Muestras fecales. Cuestionarios telefónicos (seguimiento)	3 - 6 meses a 3 años	225	La asociación temporal entre la colonización bacteriana y la alergia alimentaria sugiere que la microbiota puede tener un papel causal en el desarrollo de la alergia alimentaria.
9	Wang y cols.	2021	China	Analítico- observacional - caso control	2 años	Muestras de leche materna. Muestras fecales. Secuenciación del gen 16S ARNr	RN	135	Los lactantes alimentados con LME mostraron menor incidencia de alergias a los alimentos que aquellos no amamantados exclusivamente. La diferencia no se consideró significativa.

10	Berger y cols.	2020	EE.UU	Analítico-experimental - aleatorio	1 año	Muestras fecales. Secuenciación del gen 16S ARNr	3 - 12 meses	156	La microbiota de los lactantes alimentados con fórmula fue diferente si recibieron HMO y más cercana a la microbiota de los lactantes que recibieron LM. Se observó aumento de bifidobacterias, que se cree que ejerce beneficios positivos para la salud del huésped. También se observó disminución de <i>Escherichia</i> y <i>Clostridium</i> . La suplementación con HMO es potencialmente beneficiosa considerando que una gran abundancia de <i>Escherichia</i> y <i>Clostridium</i> se ha asociado con el desarrollo de atopia.
11	Estorninos y cols.	2022	EE.UU	Analítico-experimental - aleatorio	4 meses	Muestras fecales. Secuenciación del gen 16S ARNr	2 - 4 meses	230	La fórmula suplementada con oligosacáridos derivados de la leche materna mejora la defensa inmunitaria intestinal y demostró un aumento significativo de bifidobacterias.
12	Toro Monjaraz y cols.	2015	México	Analítico-observacional - caso control	1 año y 7 meses	Análisis de historias clínicas. Prueba chi cuadrado. Prueba U de Mann-Whitney	1 - 2 años	101	Se encontró que los factores asociados a APLV fueron el uso de antimicrobianos en la etapa gestacional y la duración en meses de la lactancia materna.
13	Wang y cols.	2015	EE.UU	Analítico-	1 mes	Muestras	1 - 3	22	Los géneros de bacterias fecales de

				observacional - caso control		fecales Muestras de leche	meses		los lactantes alimentados con leche materna y alimentados con leche de fórmula difieren y que los oligosacáridos de la leche humana modulan la microbiota de los lactantes
14	Noval Rivas y cols.	2013	EE.UU	Analítico- experimental - aleatorio	-	Sensibilización oral con ovoalbúmina micromatrices de oligonucleótidos de ADNr 16S de alta densidad y pcr secuenciación paralela de ampliaciones de ADNr 16 S	-	Ratones	Los ratones con alergia alimentaria tienen una microbiota intestinal específica. La microbiota asociada a la enfermedad puede desarrollar un papel patogénico en la alergia alimentaria.
15	Feehley y cols.	2019	EE.UU	Analítico- experimental - aleatorio	-	Muestras fecales de bebés humanos. Colonización de ratones por sonda intragástrica. Muestras fecales de ratones. Secuenciación	Edad de destete (3 meses)	Ratones	Los hallazgos demuestran que las bacterias intestinales son críticas para regular las respuestas alérgicas a los antígenos dietéticos y sugieren que las intervenciones que modulan las comunidades bacterianas pueden ser terapéuticamente relevantes para la alergia alimentaria.

						del gen 16S ARNr			
16	Thompson y cols.	2015	EE.UU	Analítico-observacional - caso control	4 meses	Muestras fecales	Hasta 14 meses	9	Los bebés sin LME mostraron mayor diversidad y riqueza de especies que los bebés con LME. Los bebés alimentados con LME tienen mayor proporción de bifidobacterias y menor abundancia de bacteroidetes y clostridia
17	Rodríguez y cols.	2011	Francia	Analítico-experimental - aleatorio	51 días	Sensibilización oral mediante infusión intragástrica. Provocación oral con lactoalbúmina. Muestras fecales. Detección de anticuerpos totales y específicos de BLG en plasma	Desde 2 a 6 semanas	57 Ratones	La colonización intestinal protege contra la desensibilización oral y la respuesta alérgica, particularmente cuando ocurre en la etapa temprana de la vida. La producción de anticuerpos IgE puede estar modulada por las células T y estas últimas dependen de la colonización intestinal para mantenerse en equilibrio, por lo tanto el efecto protector de la microbiota podría estar relacionado con su impacto en el equilibrio de las células T reguladoras. Demuestra la relación entre las alteraciones dentro de la microbiota subdominante y la gravedad de la alergia alimentaria.
18	Rodríguez y cols.	2021	Suecia	Analítico-observacional - cohorte	6 años	Muestras de sangre Muestras		208	Dentro del compartimento de células T, la baja abundancia de especies de bifidobacterias y/o la falta de

						fecales			capacidad de utilización de HMO se asocia con inflamación intestinal impuesta por respuestas anómalas de las células T.
19	Hascoet y cols.	2011	Francia	Analítico-observacional - caso control	4 meses	Muestras fecales método FISH para recuentos bacterianos	2 semanas a 4 meses	190	Demostró que la fórmula láctea baja en fosfato y proteína (más parecida a la leche materna) era más bifidogénica que una fórmula láctea estándar y condujo a un perfil de microbiota similar a la de los bebés alimentados con LME.
20	Tanaka y cols.	2017	Japón	Analítico-observacional - cohorte	3 años	Muestras fecales. Cuestionario de seguimiento	1 mes a 3 años	56	Encontraron que dos grupos de bacterias, clostridia y enterobacterias estaban sobrerrepresentados en el grupo con alergias alimentarias. Demostraron que la microbiota intestinal alterada durante el periodo de lactancia y destete está asociada con el desarrollo de alergias alimentarias.

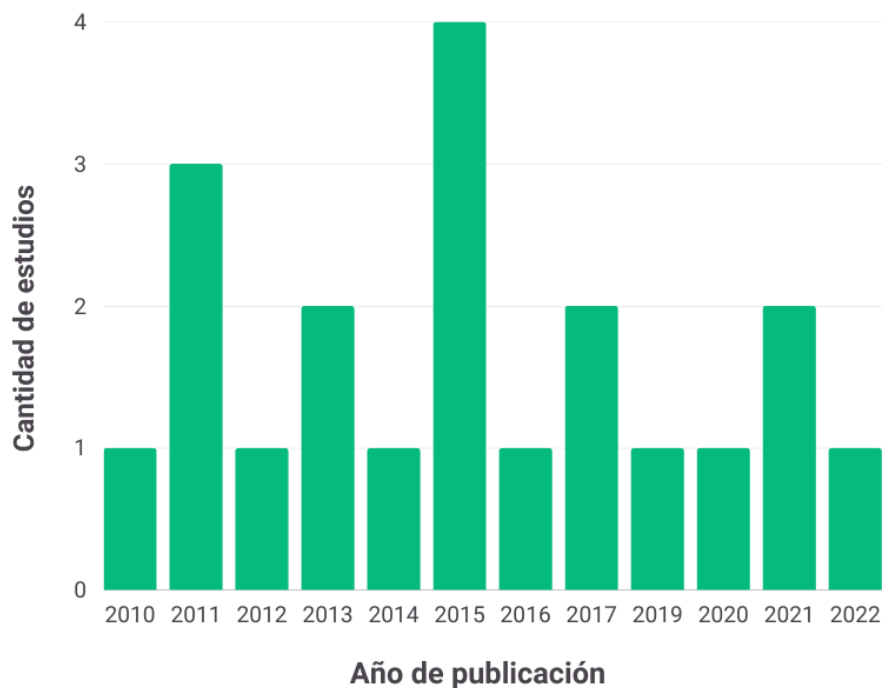
FECHA DE PUBLICACIÓN

Los estudios analizados que conforman la muestra abarcan del año 2010 al 2022, dado que se priorizaron aquellos realizados en los últimos años con el objetivo de recopilar la información más reciente relacionada al tema.

Es importante destacar que los estudios que analizan la variación en la composición de la microbiota requieren un tiempo de estudio prolongado, son realizados durante años.

Por otro lado, es un área de la nutrición en la que se ha profundizado recientemente en los últimos años, la microbiota humana es un terreno fértil en el que aún queda mucho por investigar.

Figura 1: Cantidad de estudios de acuerdo al año de publicación



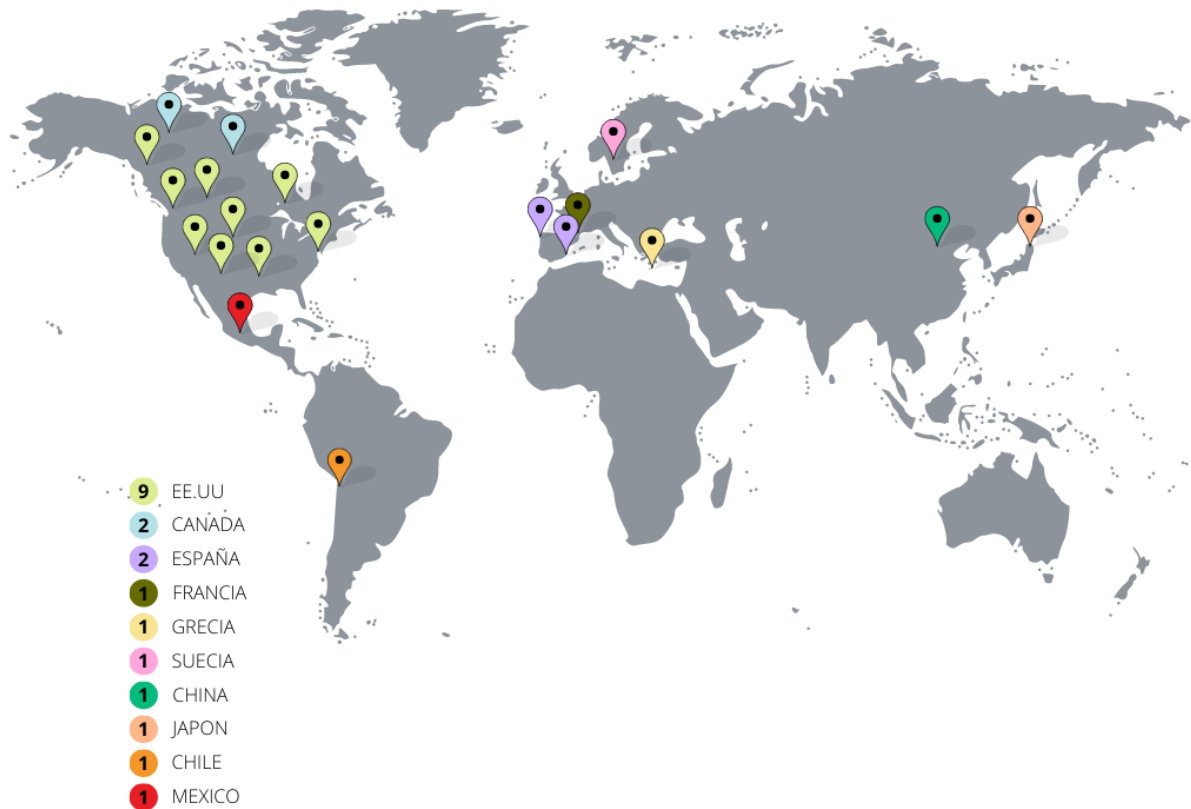
Fuente: elaboración propia

LUGAR DE ORIGEN

En cuanto a la variable “lugar de origen”, se estableció agrupar el origen de los estudios por continente/zona geográfica en lugar de países individualmente, a fin de poder realizar un análisis más sencillo con los países agrupados, y teniendo en cuenta que dentro de un continente las poblaciones comparten muchos comportamientos relacionados a la alimentación.

Se evidencia un marcado predominio de estudios provenientes de Norteamérica con un 55%, luego le siguen aquellas investigaciones provenientes de Europa 25%, y por último, las regiones de Asia y Latinoamérica con un 10% en ambas regiones.

Figura 2: Lugar de origen de los estudios.



Fuente: elaboración propia

DISEÑO DE INVESTIGACIÓN

En cuanto a la variable que mide los distintos tipos de investigación realizados en los estudios que conforman la muestra (20 estudios), se observa un predominio de estudios analíticos observacionales que corresponden a un 75% (15 estudios). Dentro de este grupo encontramos estudios del tipo caso-control que conforman un 40% (8 estudios) de la muestra y un 35% (7 estudios) corresponde a estudios de cohorte. A su vez, la muestra consta de 5 estudios analíticos experimentales aleatorios que corresponden al 25%.

Figura 3: Cantidad de estudios de acuerdo al tipo de diseño de investigación



Fuente: elaboración propia

UNIDAD EXPERIMENTAL

En cuanto a esta variable, se observa una distribución mayoritaria del 85% en niños, mientras que el restante 15% se experimenta y se analiza en ratones.

ALIMENTACIÓN QUE RECIBE EL NIÑO DESDE EL NACIMIENTO HASTA LOS 6 MESES DE EDAD

Del total de los estudios pesquisados (20 estudios), el 75% (15 estudios) tuvieron en cuenta la alimentación del niño.

Esta variable se categorizó según los distintos tipos de alimentación que recibieron los niños en cada estudio.

Estudios que analizaron un solo tipo de alimentación: el 20% de los estudios (4 estudios) analizó solo un tipo de alimentación. Estos estudios refieren solo a niños alimentados con leche materna.

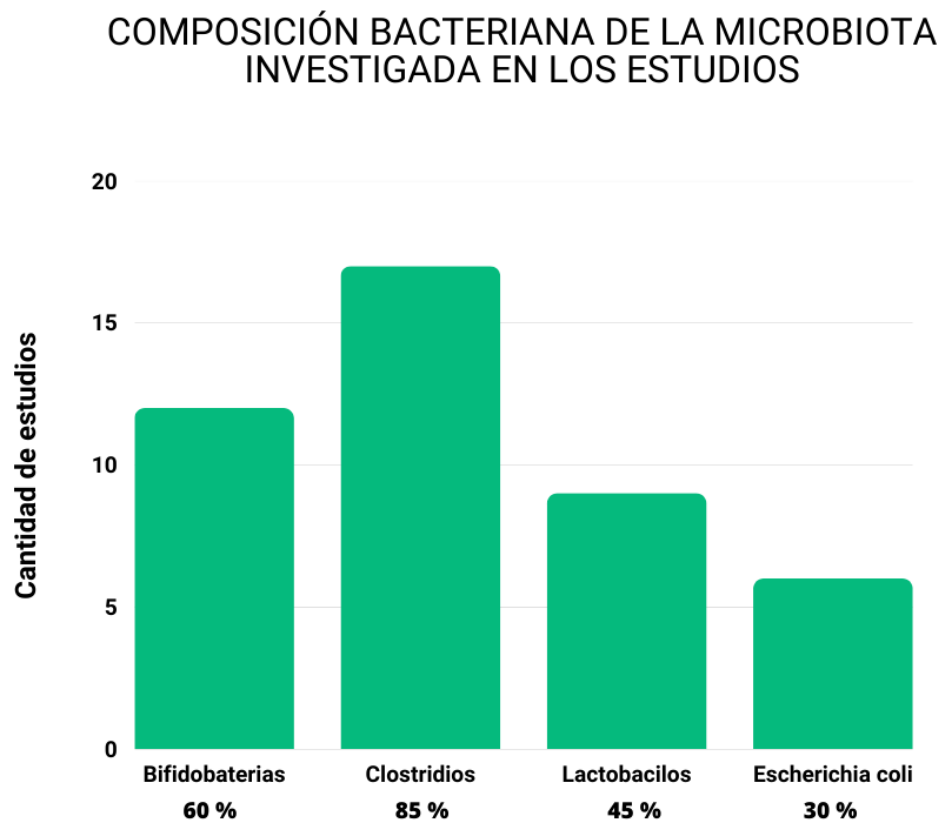
Estudios que analizaron dos tipos de alimentación: el 50% de los estudios (10 estudios) incluyeron dos grupos de niños los cuales recibieron dos tipos de alimentación distinta. Dentro de los mismos el 80% de los estudios (8 estudios) tuvieron en cuenta niños alimentados con leche materna y niños alimentados con leche de fórmula y el 10% (1 estudio) tuvo en cuenta niños alimentados con leche de fórmula y niños alimentados con leche de fórmula suplementada con oligosacáridos.

Estudios que analizaron tres tipos de alimentación: sólo un estudio 5% refirió a 3 grupos de niños diferenciando a los alimentados con leche materna, con leche de fórmula y por último con leche de fórmula suplementada con oligosacáridos.

COMPOSICIÓN BACTERIANA DE LA MICROBIOTA INVESTIGADA EN LOS ESTUDIOS

Del total de los estudios pesquisados (20 estudios), el 60% (12 estudios) identificaron bifidobacterias en la microbiota intestinal del niño, el 85% (17 estudios) identificaron clostridios, el 45% de los estudios identificó lactobacilos y el 30% Escherichia coli. Solo 3 estudios no tuvieron en cuenta esta variable.

Figura 4



Fuente: elaboración propia

ESTUDIOS QUE ANALIZAN LA COMPOSICIÓN DE LA MICROBIOTA INTESTINAL DEL NIÑO SEGÚN EL TIPO DE ALIMENTACIÓN QUE RECIBE

Del total de los estudios pesquisados (20 estudios), el 55% (11 estudios) analizaron/estudiaron/describieron la composición de la microbiota intestinal de los niños dependiendo del tipo de alimentación que recibieron.

Del total de los estudios que tuvieron en cuenta ésta variable, el 82% (9 estudios) analizaron la microbiota intestinal de niños que recibieron lactancia materna, el 36% (4 estudios) estudió la microbiota intestinal de niños que recibieron leche de fórmula sin suplementar y el 18% (2 estudios) analizó la microbiota intestinal niños alimentados con leche de fórmula suplementada con oligosacáridos.

ESTUDIOS QUE RELACIONAN LA COMPOSICIÓN DE LA MICROBIOTA INTESTINAL DEL NIÑO Y LA PREDISPOSICIÓN A DESARROLLAR ALERGIA ALIMENTARIA

Del total de estudios analizados (20), el 45% (9 estudios) relacionan la composición de la microbiota intestinal con la predisposición a desarrollar alergia alimentaria y el 40% de los estudios (8 estudios) no indican esta relación.

Diferencia en la colonización bacteriana de los neonatos

El establecimiento de la microbiota intestinal neonatal representa una etapa crucial para la maduración intestinal, la programación metabólica e inmunológica y, en consecuencia, el estado de salud a corto y largo plazo (67).

La leche humana es un verdadero inóculo de probióticos (destacando Bifidobacterias y Lactobacilos) y prebióticos (HMO) que favorecen su desarrollo. Estos microorganismos aportan diversos beneficios para la salud intestinal y general de los niños desempeñando un papel importante en la digestión de los nutrientes y en la protección contra patógenos ya que promueven el desarrollo del sistema inmunológico.

Se ha demostrado que los recién nacidos amamantados exclusivamente adquieren una microbiota relativamente más simple y estable durante las primeras dos semanas de vida, predominada por

Bifidobacterias y Lactobacilos. Por el contrario, la microbiota de los recién nacidos alimentados con fórmula es más diversa pero menos estable, albergando menos Bifidobacterias, Lactobacilos y más Bacteroides y Escherichia (67). La colonización bacteriana de estos últimos es similar a la de los niños que desarrollan alergias (ver tabla 5) como se demuestra en varios estudios analizados en el siguiente apartado (ver discusión).

En la tabla 5 se muestra la similitud de bacterias entre niños con alergias y niños alimentados con fórmula infantil vs niños alimentados con leche materna, dejando en evidencia que los niños alérgicos tienen una composición de bacterias similar a los niños sanos alimentados con fórmula.

Tabla 5: Distribución de bacterias en niños alimentados con leche materna, fórmula y con alergias.

↑: Aumentado ↓: Disminuido

		Bifidobacterias	Lactobacilos	Bacteroides	Coliformes (Escherichia)
Niños alérgicos		↓	↓	↑	↑
Niños sanos	Fórmula	↓	↓	↑	↑
	Leche materna	↑	↑	↓	↓

Fuente: elaboración propia, adaptado del IV Congreso Argentino de Neonatología (SAP).

Discusión

El tracto gastrointestinal es uno de los órganos desde el punto de vista inmunológico más activos del cuerpo humano (68). Con el paso del tiempo, la microbiota intestinal ha pasado de considerarse como un comensal acompañante sin funciones específicas conocidas, a reconocerlo un “órgano metabólico” con funciones nutricionales y metabólicas como son la recuperación de energía y nutrientes; funciones inmunitarias de protección del huésped frente a invasión por microorganismos extraños; y funciones tróficas sobre la proliferación y diferenciación del epitelio intestinal.

Una de las principales funciones de la microbiota es el ahorro de energía mediante la fermentación de carbohidratos no digeribles y oligosacáridos. El efecto de estos sobre el sistema inmune puede llevarse a cabo mediante un mecanismo directo o indirecto. En el primer caso, los oligosacáridos actúan como análogos de los receptores intestinales (ya que las bacterias enteropatógenas y sus toxinas utilizan la porción oligosacárido de las glicoproteínas como diana para su adhesión). Este proceso produce ácidos grasos de cadena corta, como acetato, butirato y propionato, que son utilizados como fuente de energía por diferentes células del cuerpo (69)(70). Los microorganismos más eficientes para la producción de ácidos grasos de cadena corta son las Firmicutes en especial las especies *Clostridium* y *Bifidobacterium* (71)(72). Por otro lado, el mecanismo indirecto se basa en que los oligosacáridos pueden servir como sustrato alimenticio de los componentes de la microbiota intestinal y contribuir así a la reducción del pH intestinal que ayuda a inhibir el crecimiento de algunos patógenos gastrointestinales (73). Por último, la microbiota también es capaz de sintetizar vitaminas y aminoácidos.

Como resultado de todas estas complejas actividades metabólicas se genera energía y sustratos absorbibles para el hospedador; como también energía y productos nutritivos que favorecen el crecimiento y proliferación de las bacterias presentes en la microbiota (74).

Las bacterias que forman parte de la microbiota intestinal conforman una línea crucial de resistencia frente a la colonización por microorganismos exógenos y, por lo tanto, son fundamentales en la prevención de la invasión de tejidos por diferentes patógenos. A la función protectora de la microbiota se la denomina “efecto barrera” el cual implica que las bacterias que ocupan un espacio o nicho ecológico impiden la implantación de bacterias extrañas al ecosistema. Este efecto se debe a la capacidad de ciertas bacterias para segregar sustancias antimicrobianas -bacteriocinas- que inhiben la proliferación de otras bacterias y también a la competencia entre bacterias por los recursos del

sistema, ya sean nutrientes o espacios ecológicos (75). En esta línea, además de las bacterias residentes también participan bacterias oportunistas presentes en el intestino pero que tienen un crecimiento restringido, de esta manera el equilibrio entre las diferentes especies de bacterias residentes en la microbiota intestinal aportan estabilidad en la población microbiana de un individuo bajo condiciones normales.

La proliferación y diferenciación de las células epiteliales intestinales está influenciada por la interacción con los microorganismos residentes en la microbiota intestinal. Los ácidos grasos de cadena corta, compuestos generados por el metabolismo de la microbiota bacteriana, ejercen un efecto trófico sobre el epitelio intestinal controlando la diferenciación y proliferación de células epiteliales (76).

EFFECTOS DE LA LECHE MATERNA EN LA COLONIZACIÓN

La lactancia materna, desde el inicio influye en la modulación temprana de la microbiota del niño, por ser una fuente de compuestos bioactivos y microorganismos, que colonizan el intestino del lactante, y que le otorgan múltiples beneficios a la salud del niño (77).

En lo que respecta a los microorganismos, es fuente de bacterias para el intestino del lactante, donde pueden desempeñar distintas funciones inmunomoduladoras, metabólicas y antiinfecciosas.

Considerando su composición, la leche materna es altamente específica y apta para el niño, ya que constituye un gran aporte de oligosacáridos prebióticos que favorecen el crecimiento de determinadas especies de microorganismos, sobre todo bifidobacterias, y también otras especies en menor cantidad, como lactobacilos, estreptococos, estafilococos, enterococos y enterobacterias contribuyendo así a su proliferación en el intestino (78)(79)(80). Por su parte, los oligosacáridos de la leche materna (HMO) no son digeridos ni absorbidos, es decir, pasan intactos al intestino delgado y alcanzan el colon, por tanto, hablamos de fibra soluble. Contienen de 3-30 moléculas de monosacáridos unidos por enlaces glicosídicos (81). Los galactooligosacáridos (GOS) son un tipo de oligosacárido presente en la leche materna que estimulan en el colon el desarrollo de una microbiota beneficiosa y modulan el sistema inmunológico. Éstos disminuyen la incidencia de procesos infecciosos o alérgicos que comprometen el crecimiento normal y desarrollo del niño, y contribuyen a mantener su salud (82)(83).

ALIMENTACIÓN Y MICROBIOTA

La alimentación es reconocida como uno de los factores más importantes que pueden modular la composición y función de la microbiota intestinal, es por esto que dicha modulación dependerá del tipo de alimentación que recibe el niño (84). En este sentido, se ha comprobado que el tipo de

bacterias que tienen los niños alérgicos es muy similar a la que desarrollan los niños alimentados con fórmula infantil, y, por el contrario, muy diferente a aquellos alimentados con leche materna.

Como se describió anteriormente, los prebióticos, desencadenan de forma selectiva el crecimiento de microorganismos en el intestino con efectos benéficos para la salud del huésped (85).

En primer lugar, éstos se encuentran de forma natural en la leche materna (HMO), lo que explica el aumento de bifidobacterias y lactobacilos en lactantes amamantados (86)(87). Por lo tanto, consumir leche materna puede impactar en la diferenciación de la microbiota intestinal y vincularse con la aparición de procesos alérgicos. Si la microbiota intestinal está conformada por bacterias benéficas, que interactúan de manera adecuada, los linfocitos T reguladores son estimulados y generan citoquinas que inhiben la respuesta inmune y permiten desarrollar tolerancia. En caso contrario se produce una respuesta efectora, en la que los linfocitos T helper CD4⁺ generan otro tipo de citoquinas que activan una respuesta alérgica. Por ende, el tipo de respuesta depende del tipo de bacterias presentes en el intestino y cómo interactúan en el tracto gastrointestinal.

La bibliografía analizada en esta revisión ha mostrado indicios que la leche materna puede favorecer el crecimiento de ciertas bacterias beneficiosas en el intestino del bebé, lo que podría ayudar a prevenir alergias alimentarias.

Entre estos estudios se destacan los realizados por Azad y cols. (4 y 5) publicados en 2015 y 2013, respectivamente. En el primer estudio, los autores encontraron que los bebés con una menor diversidad de microbiota intestinal tenían un mayor riesgo de desarrollar alergia alimentaria; y que ciertas bacterias intestinales específicas se asociaron con un menor riesgo de alergia alimentaria. Aunque se necesitan estudios adicionales para confirmar estos hallazgos y comprender mejor los mecanismos subyacentes, estos resultados sugieren que la colonización intestinal durante la infancia puede influir en el desarrollo de alergias alimentarias y enfermedades atópicas. La relación entre la diversidad de la microbiota intestinal y la sensibilidad alérgica subyace en que una microbiota intestinal equilibrada puede ayudar a regular el sistema inmunológico del bebé. Se cree que ciertas bacterias intestinales como bifidobacterias, lactobacilos y *Dorea* pueden estimular el desarrollo de células inmunitarias que protegen contra las alergias, mientras que otras bacterias pueden tener efectos opuestos. Además, se ha demostrado que estas bacterias intestinales tienen propiedades antiinflamatorias específicas y pueden ayudar a prevenir la inflamación excesiva asociada con las alergias alimentarias.

El segundo estudio encontró que la lactancia materna se asocia con una menor prevalencia de *Clostridium* y podría prevenir la alergia alimentaria al mantener una microbiota intestinal saludable predominada por bifidobacterias.

Asimismo, Tanaka y cols., en el año 2017, realizaron un estudio donde encontraron que dos grupos de bacterias, clostridia y enterobacterias, estaban sobrerrepresentados en bebés con alergias alimentarias (20). Los resultados mostraron que la diversidad de la microbiota fecal fue significativamente menor en los lactantes con alergias alimentarias en comparación con los lactantes sin alergias. Los autores concluyeron que la diversidad de la microbiota fecal en lactantes puede estar relacionada con el desarrollo de alergias alimentarias y que se necesitan más estudios para confirmar estos hallazgos.

Estos tres estudios anteriormente mencionados, sugieren que la colonización intestinal durante la infancia puede influir en el desarrollo de alergias alimentarias y enfermedades atópicas, y que la toma de decisiones informadas sobre la alimentación infantil puede garantizar una microbiota beneficiosa y una buena salud a largo plazo.

Otros estudios de importancia (6, 10, 11, 13, 16, 19) tuvieron como objetivo identificar las diferencias en la microbiota intestinal entre lactantes amamantados exclusivamente y no amamantados exclusivamente, así como también evidenciar que las fórmulas suplementadas con oligosacáridos de la leche materna tienen un efecto bifidogénico en la composición de la microbiota intestinal en los bebés. Los estudios 6 y 13, publicados en 2011 y 2015 y realizados por E. Bezirtzoglou y Wang y cols., respectivamente, mostraron que los bebés alimentados con leche materna tienen una microbiota más uniforme y estable, dominada por bifidobacterias, mientras que los bebés alimentados con fórmula tienen una microbiota más diversa y con niveles más bajos de bifidobacterias. En ambos estudios se destaca la importancia de la dieta en la regulación de la microbiota intestinal de los recién nacidos y se sugiere que la leche materna es superior a la fórmula en términos de su efecto en la microbiota intestinal. El estudio 16, realizado por Thompson y cols. en el año 2015, también mostró que los lactantes alimentados exclusivamente con leche materna tenían una mayor proporción de bifidobacterias y menor abundancia de bacteroidetes y clostridia en comparación a los bebés sin lactancia materna exclusiva, concluyendo que la alimentación con leche materna podría tener efectos protectores contra el desarrollo de alergias alimentarias.

Sin embargo, hubo dos estudios realizados entre los años 2016 y 2017 por Bunyavanich y cols. y Savage y cols. respectivamente, cuyos resultados fueron distintos (2, 8) . Ambos concluyeron que el enriquecimiento de Clostridia en la microbiota intestinal infantil puede acelerar la resolución de alergia alimentaria, sobre todo el género *Dorea*, que se redujo significativamente entre los niños con sensibilización alimentaria. Por el contrario, la presencia de *Clostridium difficile* se ha asociado positivamente con resultados alérgicos en la niñez posterior.

Por otro lado, los estudios 10 y 11 comparan la composición de la microbiota intestinal de bebés alimentados con fórmula infantil suplementada y la leche materna. El estudio 10, realizado por

Bergers y cols. en el año 2020, comparó con la leche materna los efectos de la fórmula infantil suplementada con dos tipos específicos de oligosacáridos. Los resultados arrojaron que los bebés alimentados con fórmula tienen una comunidad fecal diferente a los bebés alimentados con leche materna, con aumento de bifidobacterias y disminución de E. coli y Clostridia. En el estudio 11 realizado en el año 2022, Estorninos y cols. investigaron los efectos de una fórmula infantil suplementada con MOS sobre la microbiota y la inmunidad intestinal. Los resultados mostraron que la fórmula infantil suplementada con MOS cambia la microbiota intestinal favorablemente y se asemeja a la de los niños alimentados con lactancia materna exclusiva mejorando la respuesta inmune intestinal.

El estudio 19 realizado en el año 2011 por Hascoet y cols. demuestra que la inclusión de una cepa específica de bifidobacterias en la fórmula infantil puede promover el crecimiento de bifidobacterias en el intestino de los bebés y reducir la incidencia de alergias alimentarias.

En conjunto estos últimos tres estudios subrayan la importancia de la composición de la fórmula infantil en la microbiota intestinal y la salud digestiva de los bebés y sugieren que la inclusión de componentes como bifidobacterias y oligosacáridos puede mejorar la salud a largo plazo de los bebés alimentados con fórmula infantil.

Otros estudios resaltan la importancia de la microbiota intestinal y la dieta en el desarrollo y la prevención de alergias alimentarias en lactantes y niños (1,3,12). Relacionan específicamente la microbiota intestinal, la leche materna y las alergias alimentarias, en particular la alergia a las proteínas de la leche de vaca. El estudio realizado en el año 2010 por Thompson y cols. (1), concluye que la privación de la proteína de la leche de vaca puede haber contribuido a cambios en la microbiota intestinal de los lactantes con APLV y destaca la importancia de la microbiota en la salud intestinal. Por otra parte, Gamboa en el año 2012 (3) encontró que la introducción temprana de fórmula láctea aumenta el riesgo de alergia alimentaria en lactantes y es aún mayor en lactantes con antecedentes familiares de alergia y concluye que las prácticas alimentarias representan un factor de riesgo potencialmente modificable para la prevención de la alergia alimentaria. En el mismo año, Toro Monjaraz y cols. realizaron un estudio en niños con APLV con el fin de analizar los factores perinatales de riesgo para el desarrollo de alergia a las proteínas de la leche de vaca, y se encontró que los factores asociados estadísticamente fueron la duración de la lactancia materna y el uso de antibióticos durante la etapa gestacional.

En líneas generales, estos estudios destacan la importancia de la microbiota intestinal en el desarrollo de alergias alimentarias y sugieren que la manipulación de la dieta y de la composición microbiana podrían ser estrategias efectivas para prevenir y tratar alergias alimentarias en lactantes.

Por último, se seleccionaron para la investigación los mencionados estudios realizados en ratones

por su carácter de experimentales, cuya evidencia es contundente y directa en cuanto al impacto en la microbiota y el desarrollo de alergias (14,15,17). Si bien los resultados en animales no siempre se traducen directamente a los seres humanos, los estudios en ratones son un paso previo necesario y los más cercanos a las pruebas en humanos ya que proporcionan una base sólida para continuar y profundizar en la investigación. Los tres destacan la importancia de la microbiota intestinal en el desarrollo de la alergia alimentaria y la relevancia de la leche materna en el crecimiento y diversidad de la microbiota del recién nacido. Los estudios muestran que la composición de la microbiota intestinal está relacionada con la alergia alimentaria y que la leche materna puede influir en ella de manera positiva, reduciendo el riesgo de desarrollar alergias alimentarias. El estudio (14) sugiere que las alergias alimentarias están relacionadas con cambios en la diversidad y composición de la microbiota intestinal, mientras que el estudio (15) destaca que la leche materna contiene prebióticos y probióticos que pueden reducir el riesgo de alergias alimentarias. El estudio (17) menciona que la lactancia materna puede afectar la composición de la microbiota intestinal del bebé de forma beneficiosa para prevenir alergias alimentarias. En conclusión, la leche materna tendría un papel importante a la hora de prevenir las alergias alimentarias por su impacto en la composición de la microbiota intestinal del bebé.

En síntesis, la alimentación en la infancia y la colonización intestinal que conlleva son factores importantes en el desarrollo de alergias alimentarias y enfermedades atópicas. La lactancia materna y una microbiota intestinal equilibrada pueden ayudar a prevenir alergias alimentarias en bebés. Con el fin de ampliar la comprensión es necesario seguir investigando para verificar estos descubrimientos y entender más en profundidad los procesos implicados.

Es importante destacar que la alimentación infantil juega un papel crucial en la formación y el mantenimiento de la microbiota intestinal, lo que puede afectar la inmunidad y la aparición de alergias alimentarias. Al constituir un factor de riesgo modificable, es recomendable que los padres puedan informarse sobre la alimentación infantil y consulten con profesionales de la salud para garantizar que los bebés reciban la nutrición adecuada. Tomar medidas proactivas para fomentar una alimentación saludable desde la primera infancia es esencial para la promoción de la salud infantil que establece las bases de la salud adulta.

Conclusión

Las respuestas anafilácticas a los alimentos representan un problema de salud pública cada vez más relevante en la sociedad actual. La comprensión de los mecanismos involucrados en estas reacciones alérgicas ha llevado a un enfoque más amplio en la investigación de la microbiota intestinal y su relación con el desarrollo del sistema inmunológico en los primeros meses de vida.

La leche materna proporciona beneficios significativos en la salud, entre los que se incluyen la prevención de alergias alimentarias. Desempeña un papel fundamental en el establecimiento y desarrollo de una microbiota intestinal saludable debido a que contiene una amplia variedad de componentes bioactivos, incluyendo oligosacáridos (prebióticos), que estimulan el crecimiento de bacterias benéficas, como bifidobacterias y lactobacilos, que promueven una adecuada regulación del sistema inmunológico y una respuesta equilibrada frente a los alérgenos.

Hay situaciones en las que no es posible llevar a cabo la lactancia materna. Ante esto la industria ha realizado avances en la adición de prebióticos y probióticos en las fórmulas infantiles a fin de conseguir beneficios nutricionales similares a la alimentación con leche materna. La inclusión de oligosacáridos prebióticos en las fórmulas infantiles busca imitar el contenido nutricional de la leche materna y ayuda a fomentar un entorno intestinal propicio para el crecimiento de bacterias beneficiosas. Además, la incorporación de cepas probióticas específicas, como *Bifidobacterium* y *Lactobacillus*, contribuye a una microbiota saludable y puede brindar una protección adicional contra las alergias alimentarias.

Sin embargo, a pesar de resultar una opción nutricionalmente completa, no proporciona los beneficios psicosociales del acto de amamantar. Estos beneficios refieren al fortalecimiento en la estrecha relación emocional que se establece entre la madre y el bebé durante el proceso de lactancia. Promover y apoyar la lactancia materna es fundamental para preservar la salud pública y reducir la incidencia de alergias alimentarias en la población infantil. La educación y concientización sobre los beneficios de la lactancia materna, así como la implementación de políticas públicas de apoyo en los entornos de trabajo y salud, son aspectos clave para fomentar esta práctica. Al proporcionar un entorno favorable para la lactancia materna, se puede garantizar un desarrollo óptimo de la microbiota intestinal y fortalecer el sistema inmunológico de los bebés, mejorando así su salud y bienestar general a largo plazo.

Sugerencias

A partir de la investigación realizada consideramos imprescindible que se profundice en el conocimiento sobre el tema realizando estudios de carácter longitudinal que permitan observar y analizar los cambios de variables a lo largo del tiempo pudiendo evaluar la efectividad de intervenciones para la prevención o tratamiento de alergias. Al seguir a los niños desde su nacimiento se puede estudiar cómo la duración y la exclusividad de la lactancia materna pueden influir en el riesgo de desarrollar alergias alimentarias, proporcionando evidencia sobre la efectividad de estas intervenciones y su impacto en la salud de los lactantes. De esta manera se obtendrán resultados precisos que demuestren relaciones directas entre la alimentación en los primeros años de vida y la posibilidad de desarrollar alergia.

A su vez sería apropiado que a la hora de analizar e incluir estudios para futuras revisiones se tengan en cuenta como palabras clave las distintas manifestaciones clínicas de la alergia como pueden ser: dermatitis atópica, asma, colitis, urticaria, shock anafiláctico, etc.

Es imprescindible ampliar la comprensión de la población en general sobre los beneficios de la lactancia materna como factor de prevención de enfermedades como es la alergia alimentaria cuya prevalencia se encuentra en un constante aumento.

Bibliografía

1. Guarner F. Papel de la flora intestinal en la salud y en la enfermedad. *Nutr Hosp.* 2007;22:14–9.
2. Jose U. Microbiota perinatal: Revisión de su importancia en la salud del recién nacido. *Arch Argent Pediatr.* 2020 Jun 1;118(3):265–70.
3. Arboleya Montes S, Delgado Palacio S, Gueimonde Fernández M. Factores que influyen en el desarrollo de la microbiota. In: Guillermo Álvarez Calatayud Ascensión Marcos Abelardo Margolles, editor. *Probióticos, prebióticos y salud: Evidencia científica.* 2016. p. 51–8.
4. Macías SM, Rodríguez S, Ronayne de Ferrer PA. Leche materna: composición y factores condicionantes de la lactancia. *Arch Argent Pediatr.* 2006;104(5):423–30.
5. Corzo N, Alonso JL, Azpiroz F, Calvo MA, Cirici M, Leis R, et al. Prebióticos; concepto, propiedades y efectos beneficiosos. *Nutr Hosp.* 2015;99–118.
6. Gudiel-Urbano M, Goñi I. Oligosacáridos de la leche humana: Papel en la salud y en el desarrollo del lactante. *ALAN.* 2001;51(4):332–9.
7. Guillot CDC. Microbiota intestinal, probióticos y prebióticos Intestinal microbiota, probiotics and prebiotics. 2017;2:156–60.
8. El microbioma intestinal del Lactante - Larguia - Dr. Miguel Larguía Facultad de Medicina UBA [Internet]. Studocu. [cited 2023 May 18]. Available from: <https://www.studocu.com/es-ar/document/universidad-nacional-de-mar-del-plata/nacimiento-crecimiento-y-desarrollo/el-microbioma-intestinal-del-lactante-larguia/28301029>
9. Lactancia materna y su efecto en la microbiota del recién nacido [Internet]. 2021 [cited 2023 May 19]. Available from: <https://inta.uchile.cl/noticias/192787/lactancia-materna-y-su-efecto-en-la-microbiota-del-recien-nacido>
10. de Oliveira LC, Gonçalves DC, Trigo EL. Probióticos en el tratamiento de alergias: una revisión. *Rev Esp Nutr Humana Diet.* 2017;21(3):293–9.
11. Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy: A review and update on epidemiology, pathogenesis, diagnosis, prevention, and management. *J Allergy Clin Immunol.* 2018 Jan;141(1):41–58.
12. Miquel E I, Arancibia S ME. Alergia a proteína de leche de vaca en el menor de un año. *Rev Chil Pediatr.* 2012;83(1):78–83.
13. Montero Salas A. Estudio descriptivo e intervencionista sobre alergia a proteínas de leche de vaca IgE mediada en niños del Área de Salud de Mérida [Internet]. 2016 [cited 2023 May 18]. Available from: <https://dehesa.unex.es:8443/handle/10662/4060>
14. Walker WA, Iyengar RS. Breast milk, microbiota, and intestinal immune homeostasis [Internet]. Vol. 77, *Pediatric Research.* 2015. p. 220–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/pr.2014.160>

15. Martín R, Jiménez E, Olivares M, Marín ML, Fernández L, Xaus J, et al. *Lactobacillus salivarius* CECT 5713, a potential probiotic strain isolated from infant feces and breast milk of a mother-child pair. *Int J Food Microbiol.* 2006 Oct 15;112(1):35–43.
16. Brunser Tesarschü O. Leche Materna: Características funcionales de los oligosacáridos de la leche materna (Parte 2). *Rev Chil Nutr.* 2019;46(5):633–43.
17. Chirido FG, Menéndez AM, Pita Martín de Portela ML, Sosa P, Toca M del C, Trifone L, et al. Prebióticos en salud infantil. *Arch Argent Pediatr.* 2011;109(1):49–55.
18. González-Rodríguez RI, Jiménez-Escobar I, Gutiérrez-Castrellón P. Microbiota de la leche humana y su impacto en la salud humana. *Gac Med Mex.* 2020;156(Supl 3):S58–66.
19. Ramos ML-. “INFLUENCIA DE LA LACTANCIA MATERNA EN LA MICROBIOTA INTESTINAL DEL RECIÉN NACIDO.” 2021; Available from: https://titula.universidadeuropea.com/bitstream/handle/20.500.12880/105/lopez_frias.pdf?sequence=1&isAllowed=y
20. Vázquez MM. RELACION ENTRE MICROBIOTA INTESTINAL, SALUD Y ALIMENTACION EN RECIÉN NACIDOS. 2021; Available from: https://repositorio.uam.es/bitstream/handle/10486/687917/munoz_vazquez_mariatfg.pdf?sequence=1
21. UNICEF. Informe Anual de UNICEF 2015. United Nations Children’s Fund, The (UNICEF); 2016. 58 p.
22. Unicef. Lactancia Materna: La Guia De Vida. Unicef; 2015.
23. OMS | Recomendación de la OMS sobre la alimentación del lactante [Internet]. [cited 2022 Jul 11]. Available from: https://apps.who.int/nutrition/topics/infantfeeding_recommendation/es/index.html
24. Paula FEE. Lactancia Materna y Alimentación Complementaria, Situación en una Población del Área Metropolitana de Buenos Aires. 2016 [cited 2023 May 18]; Available from: <https://www.aadynd.org.ar/dieta/seccion.php?n=75>
25. Chávez, Delgado, Rubio E, Salazar S, Pacheco T. Lactancia materna. Archivos venezolanos de puericultura y pediatría [Internet]. 2009;72. Available from: http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-06492009000400010
26. Sabillón DF, Abdu B. Composición de la Leche Materna. 1997; Available from: <http://www.bvs.hn/RHP/pdf/1997/pdf/Vol18-4-1997-7.pdf>
27. Thai JD, Gregory KE. Bioactive Factors in Human Breast Milk Attenuate Intestinal Inflammation during Early Life. *Nutrients* [Internet]. 2020 Feb 23;12(2). Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/nu12020581>
28. Maján y M. B. Hernández Rupérez SL. Composición de la leche humana (II). In: Panamericana M, editor. Importancia de lactancia materna y composicion de leche humana. 2022.
29. Abrams SA. Building bones in babies: can and should we exceed the human milk-fed infant’s rate of bone calcium accretion? *Nutr Rev.* 2006 Nov;64(11):487–94.
30. Cordero MJA. Lactancia materna. Elsevier, editor. Elsevier España; 2004. 692 p.

31. Lama More RA, Gil-Alberdi González B. Efecto de la suplementación dietética con nucleótidos sobre la diarrea en el lactante sano [Internet]. 1998 [cited 2022 Jul 4]. Available from: <https://www.aeped.es/sites/default/files/anales/48-4-8.pdf>
32. Cortez ALM. La composición química de la leche materna en relación con el estado nutricional de madres de la Ciudad de Córdoba (Argentina) [Internet]. Universidad nacional de Cordoba; [cited 2022 Jul 5]. Available from: <http://lildbi.fcm.unc.edu.ar/lildbi/tesis/Cortez-mariela-v-MV.pdf>
33. Gómez Gallego C, Pérez Conesa D, Bernal Cava MJ, Periago Castón MJ, Ros Berruezo G. Compuestos funcionales de la leche materna. *Enferm glob*. 2009;(16):0–0.
34. Larguía M. El microbioma intestinal del lactante. Vol. Cap 1.
35. Dalmau Serra J, Ferrer Lorente B, Victoria Miñana I. Lactancia artificial [Internet]. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario y Politécnico. La Fe. Valencia. [cited 2022 Jul 14]. Available from: <https://www.pediatriaintegral.es/publicacion-2015-05/lactancia-artificial/>
36. Ruiz Álvarez V, Puig Peña Y, Rodríguez Acosta M. Microbiota intestinal, sistema inmune y obesidad. *Rev Cub Invest Pesq*. 2010;29(3):364–97.
37. Rodríguez JM, Murphy K, Stanton C, Ross RP, Kober OI, Juge N, et al. The composition of the gut microbiota throughout life, with an emphasis on early life. *Microb Ecol Health Dis*. 2015 Feb 2;26:26050.
38. Ojetti V, Gigante G, Ainora ME, Fiore F, Barbaro F, Gasbarrini A. Microflora imbalance and gastrointestinal diseases. *Digestive and Liver Disease Supplements*. 2009 Jul 1;3(2):35–9.
39. Grenham S, Clarke G, Cryan J, Dinan T. Brain–Gut–Microbe Communication in Health and Disease. *Frontiers in Physiology* [Internet]. 2011;2(94). Available from: <http://dx.doi.org/10.3389/fphys.2011.00094>
40. Abul K Abbas M, Lichtman AH, Shiv Pillai M. *Inmunología Básica: Funciones Y Trastornos del Sistema Inmunitario*. Elsevier Health Sciences; 2020. 338 p.
41. Células, órganos y microambientes del sistema inmunitario [Internet]. [cited 2023 May 19]. Available from: <https://accessmedicina.mhmedical.com/Content.aspx?bookid=1953§ionid=143393565>
42. Abul-K.-Abbas-MBBS-Andrew-H.-Lichtman-MD-PhD-Shiv-Pillai. *Cellular and Molecular Immunology*. 2021.
43. Janeway CA Jr, Travers P, Walport M, Shlomchik MJ. *Inmunobiología: el sistema inmunológico en la salud y la enfermedad*. 5ª edición. Garland Science; 2001.
44. Purves D, Augustine GJ, Fitzpatrick D, Katz LC, LaMantia AS, McNamara JO, et al. *The Importance of Association in Information Storage*. Sinauer Associates; 2001.
45. West CE, Jenmalm MC, Prescott SL. The gut microbiota and its role in the development of allergic disease: a wider perspective. *Clinical and Experimental Allergy: journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*. 2015 Jan;45(1):43–53.
46. Ferreira CM, Vieira AT, Vinolo MAR, Oliveira FA, Curi R, Martins F dos S. The central role of the gut microbiota in chronic inflammatory diseases. *Journal of Immunology Research*. 2014 Sep

- 18;2014:689492.
47. Cesta MF. Normal structure, function, and histology of mucosa-associated lymphoid tissue. *Toxicologic Pathology*. 2006;34(5):599–608.
 48. Mayer L. Mucosal immunity. *Pediatrics*. 2003 Jun;111(6 Pt 3):1595–600.
 49. Burks AW, Jones SM, Boyce JA, Sicherer SH, Wood RA, Assa'ad A, et al. NIAID-sponsored 2010 guidelines for managing food allergy: applications in the pediatric population. *Pediatrics*. 2011 Nov;128(5):955–65.
 50. Steinke M, Fiocchi A, Kirchlechner V, Ballmer-Weber B, Brockow K, Hischenhuber C, et al. Perceived Food Allergy in Children in 10 European Nations. *International Archives of Allergy Immunology*. 2007 Mar;143(4):290–5.
 51. Muraro A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K, Roberts G, Beyer K, Bindslev-Jensen C, et al. EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines: diagnosis and management of food allergy [Internet]. Vol. 69, *Allergy*. 2014. p. 1008–25. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/all.12429>
 52. Koletzko S, Niggemann B, Arato A, Dias JA, Heuschkel R, Husby S, et al. Diagnostic approach and management of cow's-milk protein allergy in infants and children: ESPGHAN GI Committee practical guidelines. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2012 Aug;55(2):221–9.
 53. Ruiz-Briseño R, Sánchez-Reyes, Alvarez-Zabala M, Gonzalez-Hernandez LA, Ramos-Solano M, Andrade-Villanueva JF. Homeostasis intestinal: colaboracion del sistema inmune con la microbiota. *Rev Med*. 2018;(4):337–40.
 54. Bisgaard H, Li N, Bonnelykke K, Chawes BLK, Skov T, Paludan-Müller G, et al. Reduced diversity of the intestinal microbiota during infancy is associated with increased risk of allergic disease at school age. *The Journal of Allergy Clinical Immunology*. 2011 Sep;128(3):646–52.e1–5.
 55. Eberl G. A new vision of immunity: homeostasis of the superorganism. *Mucosal Immunology*. 2010 Sep;3(5):450–60.
 56. Grangette C. Probiotiques et régulation de la réponse immunitaire: impact sur les maladies allergiques et les maladies inflammatoires intestinales. *Phytothérapie*. 2011 Apr;9(2):93–9.
 57. Moreno-Villares JM, Collado MC, Larqué E, Leis-Trabazo MR, Sáenz-de-Pipaon M, Moreno-Aznar LA. Los primeros 1000 días: una oportunidad para reducir la carga de las enfermedades no transmisibles. *Nutrición Hospitalaria*. 2019;36(1):218–32.
 58. Cabrera-Rubio R, Mira-Pascual L, Mira A, Collado. Impact of mode of delivery on the milk microbiota composition of healthy women. *Journal of Developmental Origins Health Disease*. 2016 Feb;7(1):54–60.
 59. Orrhage K, Nord CE. Factors controlling the bacterial colonization of the intestine in breastfed infants. *Acta Paediatr Suppl*. 1999 Aug;88(430):47–57.
 60. Schiffrin EJ, Blum S. Interactions between the microbiota and the intestinal mucosa. *European Journal clinical Nutrition*. 2002 Aug;56 Suppl 3:S60–4.
 61. O'Hara AM, Shanahan F. The gut flora as a forgotten organ. *EMBO Reports*. 2006 Jul;7(7):688–93.

62. Dethlefsen L, McFall-Ngai M, Relman DA. An ecological and evolutionary perspective on human-microbe mutualism and disease. *Nature*. 2007 Oct 18;449(7164):811–8.
63. Lunjani N, Satitsuksanoa P, Lukasik Z, Sokolowska M, Eiwegger T, O’Mahony L. Recent developments and highlights in mechanisms of allergic diseases: Microbiome. *Allergy*. 2018 Dec;73(12):2314–27.
64. Aguilera AC, Dagher IA, Kloepfer KM. Role of the Microbiome in Allergic Disease Development. *Current Allergy and Asthma Reports*. 2020 Jun 16;20(9):44.
65. Zuurveld M, van Witzenburg NP, Garssen J, Folkerts G, Stahl B, Van’t Land B, et al. Immunomodulation by Human Milk Oligosaccharides: The Potential Role in Prevention of Allergic Diseases. *Frontiers in Immunology*. 2020 May 7;11:801.
66. Wang S, Wei Y, Liu L, Li Z. Association Between Breastmilk Microbiota and Food Allergy in Infants. *Front Cell Infect Microbiol*. 2021;11:770913.
67. Jost T, Lacroix C, Braegger C, Chassard C. Impact of human milk bacteria and oligosaccharides on neonatal gut microbiota establishment and gut health. *Nutr Rev*. 2015 Jul;73(7):426–37.
68. Cebra JJ, Jiang HQ, Boiko N, Tlaskalova-Hogenova H. The Role of Mucosal Microbiota in the Development, Maintenance, and Pathologies of the Mucosal Immune System. *Mucosal Immunol*. 2005;335.
69. Montalto M, D’Onofrio F, Gallo A, Cazzato A, Gasbarrini G. Intestinal microbiota and its functions. *Digestive and Liver Disease Supplements*. 2009 Jul 1;3(2):30–4.
70. Ouwehand AC, Vaughan EE. *Gastrointestinal Microbiology*. CRC Press; 2006. 432 p.
71. Neish AS. Microbes in gastrointestinal health and disease. *Gastroenterology*. 2009 Jan;136(1):65–80.
72. Hooper LV, Midtvedt T, Gordon JI. How host-microbial interactions shape the nutrient environment of the mammalian intestine. *Annu Rev Nutr*. 2002 Apr 4;22:283–307.
73. Urquizo Aréstegui. Lactancia materna exclusiva: ¿siempre? *Rev peru ginecol obstet* [Internet]. 2014 Apr;60(2). Available from: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?pid=S2304-51322014000200011&script=sci_arttext
74. Mario Gómez Duque FA. COMPOSICION_Y_FUNCIONES_DE_LA_FLORA_BACT.pdf. 2011;20(2):74–82.
75. Guarner F. Papel de la flora intestinal en la salud y en la enfermedad. *Nutr Hosp* [Internet]. 2007 May;22(2). Available from: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-16112007000500003
76. Cruz MDD, Carpio AGY, Veintimilla MSC, de los Ríos Tomalá PG, Peñaherrera JKM. Microbiota intestinal: impacto en la enfermedad metabólica. *Medicina*. 2017;21(1):52–60.
77. Salazar, Chávez, Delgado, Eudis Rubio. Lactancia materna. *Arch Venez Pueric Pediatr* [Internet]. Available from: http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-06492009000400010
78. Fernández L, Langa S, Martín V, Maldonado A, Jiménez E, Martín R, et al. The human milk

- microbiota: origin and potential roles in health and disease. *Pharmacological Research*. 2013 Mar;69(1):1–10.
79. McGuire MK, McGuire MA. Human milk: mother nature's prototypical probiotic food? *Advances in Nutrition*. 2015 Jan;6(1):112–23.
 80. Rodríguez, Jiménez, Merino. Microbiota de la leche humana en condiciones fisiológicas. *Acta pediátrica española*. 2007 Jun;66(2):77–82.
 81. Madrigal L, Sangronis E. La inulina y derivados como ingredientes claves en alimentos funcionales. *ALAN*. 2007;57(4):387–96.
 82. Boehm G, Stahl B. Oligosaccharides from milk. *J Nutr*. 2007 Mar;137(3 Suppl 2):847S – 9S.
 83. Vandenplas Y, Berger B, Carnielli V, Ksiazek J, Lagström H, Luna MS, et al. Human Milk Oligosaccharides: 2'-Fucosyllactose (2'-FL) and Lacto-N-Neotetraose (LNnT) in Infant Formula [Internet]. Vol. 10, *Nutrients*. 2018. p. 1161. Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/nu10091161>
 84. Li M, Wang M, Donovan SM. Early development of the gut microbiome and immune-mediated childhood disorders. *Seminars in Reproductive Medicine*. 2014 Jan;32(1):74–86.
 85. Roberfroid M, Gibson GR, Hoyles L, McCartney AL, Rastall R, Rowland I, et al. Prebiotic effects: metabolic and health benefits. *The British Journal of Nutrition*. 2010 Aug;104 Suppl 2:S1–63.
 86. Xu G, Davis JC, Goonatilleke E, Smilowitz JT, German JB, Lebrilla CB. Absolute Quantitation of Human Milk Oligosaccharides Reveals Phenotypic Variations during Lactation. *the Journal of Nutrition*. 2017 Jan;147(1):117–24.
 87. Bergmann H, Rodríguez JM, Salminen S, Szajewska H. Probiotics in human milk and probiotic supplementation in infant nutrition: a workshop report. *The British Journal of Nutrition*. 2014 Oct 14;112(7):1119–28.