



FACULTAD DE CIENCIAS

GRADO EN NUTRICIÓN HUMANA Y DIETÉTICA

Sara Acuña Piñeiro

**PREVENCIÓN DE LA DERMATITIS ATÓPICA
MODULANDO LA MICROBIOTA DE LA MADRE
DURANTE LA GESTACIÓN**

Trabajo Fin de Grado
Junio 2023

LISTA DE ABREVIATURAS

AEDV	Academia Española de Dermatología y Venereología.
SCORAD	Severity Scoring of Atopic Dermatitis.
IMC	Índice de Masa Corporal.
LTA	Ácido Lipoteicoico.
SCFAs	Ácidos Grasos de Cadena Corta.
MUFA	Ácidos Grasos Monoinsaturados.
PUFA	Ácidos Grasos Poliinsaturados.
RAM	Resistencia a los Antimicrobianos.
RNBP	Recién Nacido de Bajo Peso.
DMG	Diabetes Mellitus Gestacional.
DHA	Ácido Docosahexaenoico.
AD	Dermatitis Atópica.
FLG	Filagrina.
GOS	Galactooligosacáridos.
FOS	Fructooligosacáridos.
HMO	Oligosacáridos de la Leche Humana.
OMS	Organización Mundial de la Salud.
CS	Cesárea.
UCIN	Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales.

FMT	Trasplante de Microbiota Fecal.
LCPUFA	Ácidos Grasos Poliinsaturados de Cadena Larga.
BAPB	Bacterias Productoras de Ácido Butírico.
ISAPP	International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics.

ÍNDICE

1.INTRODUCCIÓN.....	9
1.1 DERMATITIS ATÓPICA.....	9
1.1.1 <i>Definición.....</i>	9
1.1.2 <i>Diagnóstico y cuadro clínico.....</i>	9
1.1.3 <i>Fisiopatología.....</i>	10
1.1.3.1 <i>Factores genéticos.....</i>	10
1.1.3.2 <i>Factores inmunológicos.....</i>	12
1.1.3.3 <i>Equilibrio microbiológico y barreras epitelial e intestinal.....</i>	12
1.2 MICROBIOTA Y DESARROLLO DE ALERGIAS.....	13
1.2.1 <i>Asentamiento precoz de la microbiota.....</i>	13
1.2.2 <i>Funciones de la microbiota.....</i>	16
1.2.3 <i>Microbiota y desarrollo del sistema inmune.....</i>	17
1.2.4 <i>Microbiota y dermatitis atópica.....</i>	19
1.2.5 <i>Modulación de la microbiota.....</i>	21
2 OBJETIVOS.....	24
3 METODOLOGÍA DEL TRABAJO.....	25
4 RESULTADOS.....	26
4.1 PAPEL DE LA MICROBIOTA MATERNA EN EL DESARROLLO PERINATAL DEL SISTEMA INMUNE.....	26
4.1.1 <i>Transmisión bacteriana de madre a descendencia durante el embarazo y la lactancia.....</i>	27
4.1.2 <i>Factores perinatales que influyen en la colonización inicial del intestino... 30</i>	
4.1.2.1 <i>Factores del periodo prenatal.....</i>	30
4.1.2.2 <i>Modo de nacimiento.....</i>	35
4.1.2.3 <i>Factores del periodo postnatal.....</i>	36
4.2 MODULACIÓN DE LA MICROBIOTA MATERNA DURANTE LA GESTACIÓN.....	39

5	CONCLUSIONES.	46
6	BIBLIOGRAFÍA.	47

Resumen.

La dermatitis atópica es una enfermedad inflamatoria crónica de la piel que aparece fundamentalmente en niños. Su fisiopatología es compleja y multifactorial. Entre los factores involucrados en ella tenemos: factores genéticos, una respuesta inmune alterada y el equilibrio microbiológico alterado de las barreras cutánea e intestinal.

En este trabajo hemos hecho una revisión bibliográfica con el objetivo de ampliar el conocimiento acerca de la posibilidad de prevenir la dermatitis atópica en la descendencia mediante la modulación de la microbiota de la madre durante la gestación. La microbiota humana se encarga, entre otras cosas, de la regulación del sistema inmunitario. Por ello, la colonización temprana que ocurre en la vida puede ser crucial para controlar la maduración del sistema inmunológico y el desarrollo de alergias en los niños. El desarrollo inmunológico del feto comienza antes del parto y probablemente está impulsado por la translocación de la microbiota o sus metabolitos del intestino materno a la unidad materno-fetal u otras superficies mucosas. Se ha propuesto que la influencia recíproca de la microbiota intestinal y cutánea, el llamado “eje intestino-piel”, también desempeña un papel en el desarrollo y los síntomas de la EA. Por tanto, la disbiosis de la microbiota juega un papel importante en el desarrollo de la dermatitis atópica.

Dada la relación directa entre la microbiota materna y la colonización inicial del intestino del niño, existen una serie de factores perinatales que pueden influir en ella como son: el estado de salud materna, dieta materna, edad gestacional, genética, modo de nacimiento, consumo de antibióticos por parte de la madre y/o descendencia y la dieta infantil.

Los prebióticos, probióticos y ciertos aspectos de la dieta como un aumento de la ingesta de ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga de omega-3 son algunas de las estrategias prometedoras para regular la microbiota materna.

Palabras clave: microbiota, gestación, dermatitis atópica, sistema inmune, barrera cutánea, barrera epitelial, prebióticos, probióticos, disbiosis, eubiosis.

Resumo.

A dermatite atópica é unha enfermidade inflamatoria crónica da pel que aparece fundamentalmente en nenos. A súa fisiopatoloxía é complexa e multifactorial. Entre os factores involucrados nela temos: factores xenéticos, unha resposta inmune alterada e o equilibrio microbiolóxico alterado das barreiras cutánea e intestinal.

Neste traballo fixemos unha revisión bibliográfica co obxectivo de ampliar o coñecemento acerca da posibilidade de prever a dermatite atópica na descendencia mediante a modulación da microbiota da nai durante a xestación. A microbiota humana encárgase, entre outras cousas, da regulación do sistema inmunitario, levando a pensar que a colonización precoz que ocorre na vida pode ser crucial para controlar a maduración do sistema inmunitario e o desenvolvemento de alerxias nos nenos. O desenvolvemento inmunolóxico do feto comeza antes do parto e probablemente sexa impulsado pola translocación da microbiota ou os seus metabolitos, do intestino materno á unidade materno-fetal ou outras superficies mucosas. Propúxose que a influencia recíproca da microbiota intestinal e cutánea, o chamado “eixo intestino-pel”, tamén desempeña un papel no desenvolvemento e os síntomas da EA. A disbiosis xoga un papel importante no desenvolvemento da dermatite atópica.

Dada a relación directa entre a microbiota materna e a colonización inicial do intestino do neno, sabemos que existen unha serie de factores perinatales que poden influír nela como son: o estado de saúde materna, dieta materna, idade xestacional, xenética, modo de nacemento, consumo de antibióticos por parte da nai e/o descendencia e a dieta infantil.

Os prebióticos, probióticos e certos aspectos da dieta como un aumento da inxesta de ácidos graxos poliinsaturados de cadea longa de omega-3 son algunhas das estratexias prometedoras para regular a microbiota materna.

Palabras clave: microbiota, xestación, dermatite atópica, sistema inmune, barreira cutánea, barreira epitelial, prebióticos, probióticos, disbiosis, eubiosis.

Abstract.

Atopic dermatitis is a chronic inflammatory skin disease that appears mainly in children. Its pathophysiology is complex and multifactorial. Among the factors involved in it we have : genetic factors, an altered immune response and the altered microbiological balance of the skin and intestinal barriers.

In this work we have carried out a bibliographic review with the aim of expanding knowledge about the possibility of preventing atopic dermatitis in offspring by modulating the mother's microbiota during pregnancy. The human microbiota is responsible, among other things, for regulating the immune system, leading to the idea that early colonization that occurs in life may be crucial to control the maturation of the immune system and the development of allergies in children. The immunological development of the fetus begins before birth and is probably driven by the translocation of the microbiota or its metabolites, from the maternal intestine to the maternal-fetal unit or other mucosal surfaces. It has been proposed that the reciprocal influence of the intestinal and skin microbiota, The so-called “gut-skin axis” also plays a role in the development and symptoms of AD.

Dysbiosis plays an important role in the development of atopic dermatitis.

Given the direct relationship between the maternal microbiota and the initial colonization of the child's intestine, we know that there are a series of perinatal factors that can influence it, such as: maternal health status, maternal diet, gestational age, genetics, mode of birth, consumption of antibiotics by the mother and/or offspring and the child's diet.

Prebiotics, probiotics, and certain aspects of the diet such as increasing the intake of omega-3 long-chain polyunsaturated fatty acids are some of the promising strategies to regulate the maternal microbiota.

Keywords: microbiota, pregnancy, atopic dermatitis, immune system, skin barrier, epithelial barrier, prebiotics, probiotics, dysbiosis, eubiosis.

1.Introducción.

1.1 Dermatitis atópica.

1.1.1 Definición.

Según la AEDV (*Academia Española de Dermatología y Venereología*), la dermatitis atópica se trata de una enfermedad inflamatoria crónica de la piel que aparece fundamentalmente en niños (1).

Aunque suele iniciarse en la infancia y en general mejora con la edad, puede persistir en la edad adulta o incluso iniciarse en esta época de la vida (1).

Se trata además de un trastorno muy común y cada vez más frecuente, sobre todo en los países desarrollados, que afecta por igual a ambos sexos (1).

Los pacientes diagnosticados con esta afección muestran una mayor incidencia de otras manifestaciones alérgicas como asma, alergia alimentaria o rinitis alérgica (2).

En cuanto al tratamiento, este va encaminado a evitar los factores provocadores específicos e inespecíficos y a mantener la barrera cutánea (3).

1.1.2 Diagnóstico y cuadro clínico.

La morfología y distribución de las lesiones, la evolución clínica del paciente, las afecciones comórbidas y los antecedentes familiares son factores importantes para el diagnóstico de dermatitis atópica (4).

El SCORing Atopic Dermatitis (SCORAD) utiliza una puntuación compuesta para evaluar la actividad y la carga de la enfermedad (4). Mide la extensión del área afectada por la dermatitis, la intensidad de las diferentes lesiones (eritema, edema, exudado y sequedad) y los síntomas subjetivos (prurito y pérdida de sueño) en una escala analógica visual (4).

Se establecieron tres niveles (4):

- Leve (0-25).
- Moderado (25-50).
- Grave (más de 50).

El prurito es el síntoma principal de esta enfermedad y, si está mal controlado, limita la actividad diaria, reduce la productividad y altera el sueño (5).

La edad del paciente en el momento de la presentación de la dermatitis atópica afecta a la distribución y a los síntomas. La dermatitis atópica generalmente aparece durante el primer año de vida con pápulas, parches o placas eritematosas en la cara (especialmente las mejillas), el cuero cabelludo, el tronco y las extremidades. Los niños mayores suelen tener parches en las superficies de flexión. Los adultos pueden experimentar parches secos y escamosos en las extremidades (6).

1.1.3 Fisiopatología.

La fisiopatología de la dermatitis atópica es compleja y multifactorial, y la cantidad de factores sinérgicos que influyen en ella dificultan su comprensión. Además de los aspectos ambientales tales como; la contaminación, una mayor exposición a alérgenos alimentarios o aéreos, infecciones, uso de antibióticos, duración de la lactancia, dieta, cosméticos o detergentes fuertes; algunos factores involucrados en la patogénesis de la dermatitis atópica son: los factores genéticos, una respuesta inmune alterada y equilibrio microbiológico alterado de la piel (5).

1.1.3.1 Factores genéticos

Se ha observado que entre un 70-80% de los pacientes tienen una historia familiar positiva de atopia. Si ambos padres presentan un determinado tipo de enfermedad atópica, el riesgo de que la descendencia presente ese tipo de enfermedad es del 70% (5).

Esto se debe a que hay muchos genes que cooperan responsables de la patogénesis de la enfermedad. Sin embargo, esta no es una simple herencia mendeliana. Los genes también están sujetos a varios fenómenos de herencia, como la penetración genómica incompleta, la impresión genómica y los cambios epigenéticos (5).

Entre los grupos de genes involucrados, podríamos citar los que codifican las proteínas estructurales y funcionales de la epidermis y los que codifican las proteínas que regulan la respuesta inmune innata y adquirida. En el primer grupo, las mutaciones genéticas conducen a un deterioro de la función de la barrera epidérmica, siendo la más popular de este grupo la

mutación del gen *filaggrin*, considerada uno de los principales genes de la AD (atopic dermatitis) (5).

Las mutaciones de *filaggrina* son un factor de alto riesgo para la AD y están relacionadas con un fenotipo de inicio temprano y grave (5).

No obstante, es importante señalar que los pacientes asintomáticos pueden experimentar mutaciones y que la ausencia de un gen mutado no brinda protección contra la enfermedad. También hay discusiones sobre la posible influencia de las mutaciones del gen FLG (filagrina) en el nivel elevado de IgE, en la marcha atópica de la provocación y el asma (5).

Las pequeñas proteínas ricas en prolina, la *loricrina* y la *involucrina* son algunas de las otras proteínas que construyen la envoltura cornificada además de la *filaggrina*. La totalidad protege la piel de la pérdida excesiva de agua, mantiene el pH adecuado de la piel, detiene el crecimiento de *Staphylococcus aureus* y restringe la entrada de antígenos a capas más profundas (5).

Aunque los factores genéticos tienen un impacto significativo en la susceptibilidad individual, los cambios genotípicos no pueden justificar el aumento tan rápido en la prevalencia de la alergia. Por lo tanto, la razón detrás de la creciente prevalencia de estas enfermedades desde mediados del siglo pasado debe ser la pérdida de factores protectores o la aparición de factores de riesgo en el medio ambiente (5).

Los factores ambientales, como el estilo de vida occidental, la industrialización, la contaminación del aire, los cambios en la dieta, la obesidad, el aumento del uso de antibióticos y el tabaquismo, están cambiando rápidamente. Así pues, un posible mecanismo de cómo el medio ambiente afecta a las células del cuerpo son los cambios epigenéticos que influyen no sólo en la capacidad de secretar citocinas, sino también en la función, activación y polarización celular (5).

Estos últimos consisten principalmente en la metilación del ADN mediada por ARNm y la acetilación de histonas, provocando la activación o inhibición de la transcripción de genes específicos, lo que da como resultado la traducción de nuevo ARNm en cadenas polipeptídicas (5).

Es importante tener en cuenta que los cambios en el epigenoma pueden ser permanentes y que los cambios ambientales tienen un impacto tanto en el período posnatal como en el prenatal (5).

1.1.3.2 Factores inmunológicos.

No se pueden evitar los trastornos de la regulación inmunitaria al explicar las causas de la dermatitis atópica por lo que se han propuesto dos hipótesis diferentes. La primera, sugiere que las aberraciones inmunológicas son el principal evento en el desarrollo, y que, la estimulación con alérgenos conduce al debilitamiento de la barrera epidérmica, mientras que, la otra teoría sostiene que el deterioro de la barrera cutánea es el primer paso hacia el eczema atópico y es necesario para el desarrollo de la desregulación inmunitaria (5).

En cualquier caso, los niveles de IgE e IgE específica en el plasma aumentan en los pacientes con AD. Presentan además un desequilibrio TH1 TH2; la fase aguda de la dermatitis atópica está dominada por un perfil TH2 mientras que la fase crónica de la misma presenta un patrón mixto más Th1/Th2. Esto implica una mayor susceptibilidad a las infecciones y a la colonización cutánea (5).

1.1.3.3 Equilibrio microbiológico y barreras epitelial e intestinal.

Todos los microorganismos presentes en la superficie de la epidermis forman la microbiota cutánea. A su vez, participan en procesos metabólicos, mantienen un estado inmunológico adecuado al afectar a los sistemas innato y adquirido, protegen contra los microorganismos patógenos y apoyan la acción de la barrera epidérmica (5).

La composición cualitativa y cuantitativa de la microbiota cutánea varía debido a su ubicación en el cuerpo humano y está influenciada por una variedad de factores. Estos factores incluyen: el espesor de la piel, la exposición a la luz ultravioleta, la temperatura, la humedad, el contenido de sebo, el pH de la piel y la presencia de pliegues de cavidades naturales y protuberancias en el cuerpo, que separan las áreas de alta humedad, sebáceas y secas (5).

Por lo tanto, la alteración y la disfunción de ciertos microorganismos provocan afecciones como la dermatitis atópica; demostrándose que la composición y la diversidad de

microorganismos en la piel difieren entre las personas con eccema y las sanas. En la piel atópica, las bacterias comensales de los géneros *Streptococcus*, *Corynebacterium*, *Cutibacterium* y *Proteobacteria* se encuentran disminuidas, mientras que, el género *Staphylococcus* (*S. aureus* en particular) aumenta (5).

La gravedad de la enfermedad y el aumento de la colonización por bacterias patógenas están correlacionados con la reducción de la diversidad del microbioma cutáneo (5).

Por otra parte, cabe destacar que, cuando la relación entre el microbioma intestinal y el sistema inmunitario se ve afectada, se pueden desencadenar efectos posteriores en la piel, lo que potencialmente promueve el desarrollo de enfermedades en la misma (5).

La barrera epitelial intestinal es una de las interfaces más grandes entre el medio ambiente y el medio interno del cuerpo y se encarga de mantener la compartimentación entre los microorganismos que hay en la luz intestinal y el medio interno para evitar respuestas inmunitarias anómalas.

La salud gastrointestinal se ha relacionado con la homeostasis y la alostasis de la piel en muchos estudios y hay evidencia de que el intestino y la piel interactúan entre sí de manera bidireccional (5).

Para mantener el equilibrio homeostático del huésped, es fundamental reducir el contacto entre los microorganismos y la membrana epitelial intestinal para reducir las respuestas inflamatorias y la translocación microbiana (7).

1.2 Microbiota y desarrollo de alergias.

La microbiota se define como “*el conjunto de los microorganismos* (todas las bacterias, arqueas, eucariotas y virus) *presentes en un entorno definido*” (8), los cuales desempeñan un papel importante en la salud y las enfermedades humanas a través de múltiples mecanismos.

1.2.1 Asentamiento precoz de la microbiota.

Definimos el asentamiento precoz como el establecimiento de una microbiota resiliente que nos va a acompañar a lo largo de la vida (9). Este asentamiento precoz se produce dentro de los 1000 primeros días, es decir, en el período que va desde la concepción hasta los 2 años y

que representa una ventana crítica para el crecimiento y el desarrollo en la primera infancia. La rápida maduración de las vías metabólicas, endocrinas, neuronales e inmunitarias definen este período prenatal y postnatal temprano. Estas vías tienen un gran impacto y apoyo en el crecimiento y el desarrollo infantil (10).

Los primeros indicios de la posible existencia de esta "ventana de oportunidad" durante la cual, las influencias ambientales pueden tener efectos duraderos en la composición de la microbiota, la regulación inmune y el sistema inmunológico, se encontraron en estudios epidemiológicos en los que, los científicos, encontraron una correlación positiva entre los estándares de higiene más altos en los países industrializados y una creciente incidencia de enfermedades autoinmunes y alérgicas (11).

Así pues, la microbiota es sin duda un "jugador" clave durante esta ventana de oportunidad. Se ha demostrado en varios modelos de ratones que la colonización temprana por un consorcio microbiano durante esta ventana de tiempo crítica es esencial para el desarrollo adecuado del sistema inmunológico. Aún no hay suficientes datos para determinar cuándo se cierra la ventana de oportunidad. Si bien el sistema inmunológico del niño madura predominantemente en los primeros años después del nacimiento, todavía tiene una fuerte forma más tarde durante la infancia. Se ha identificado la organización estructural de varias capas inmunitarias en el intestino debido a las diferentes necesidades en diferentes etapas de la vida. En los ratones neonatales, no hay un eje *crypto-viloso* establecido, y su epitelio tiene una menor rotación en comparación con los ratones adultos. Además, las células de Paneth maduras son escasas en los ratones neonatales y la capa de moco es mucho más delgada; solo durante el destete se establece un escudo de moco confiable contra los invasores. La ventana de oportunidad se abre durante el embarazo y no solo después del nacimiento; teniendo múltiples efectos en el feto en desarrollo (11).

En contraposición a las suposiciones de un "útero estéril", en el que la adquisición de bacterias ocurre por primera vez en el nacimiento, la evidencia reciente indica que las primeras interacciones entre la microbiota y el huésped pueden comenzar en el útero. Se creía que cualquier presencia microbiana en el útero era un peligro para el feto y que una infección intrauterina podría causar un parto prematuro. Sin embargo, las bacterias intracelulares en la placa basal placentaria (parte periférica de la placenta que se encuentra en contacto con la pared uterina) se han visualizado histológicamente a un ritmo similar en embarazos

prematuros y a término, sin infección evidente. Además, tras una cesárea electiva “estéril”, se ha encontrado ADN bacteriano en el líquido amniótico, la placenta, la sangre del cordón umbilical y el meconio (12).

La siguiente exposición bacteriana tiene lugar durante el parto. Aunque, el modo de parto tiene un impacto significativo en la composición de la microbiota del recién nacido, los estudios indican que, el 58,5 % del microbioma de un bebé se adquiere de su madre, independientemente de si se produce por parto vaginal o por cesárea (13).

Durante el nacimiento y las horas siguientes, el recién nacido está expuesto a una gran cantidad de microorganismos en su cavidad bucal. Se trata de los presentes en el canal del parto, durante la lactancia, en el contacto con los padres y el personal médico, y a través de la respiración (14).

Los bebés nacidos por parto vaginal tienen una microbiota similar a la microbiota vaginal de la madre, mientras que los bebés nacidos por cesárea tienen una microbiota similar a la de la piel materna, presentando así microbiomas enriquecidos con *Staphylococcus* y *Streptococcus*. Estas diferencias parecen estar relacionadas con un mayor riesgo de asma y enfermedades alérgicas, y la transferencia de microbios de la vagina materna al nacer puede reducir estos efectos (15).

Estos cambios en la composición de la microbiota entre los bebés nacidos por parto vaginal y los nacidos por cesárea son persistentes, y los microbios relacionados con la cesárea aún se pueden encontrar dos años después del nacimiento (16).

Es importante señalar que la microbiota infantil no es tan diversa ni tan estable como la microbiota adulta, y puede no estar completamente establecida hasta cinco años después del nacimiento (16).

Después del nacimiento, la composición de la microbiota depende de la dieta y el entorno. Se han encontrado correlaciones entre los cambios en la composición de la microbiota y el uso de antibióticos y la lactancia materna/alimentación con fórmula (16).

Por lo tanto, la microbiota infantil evoluciona con la edad y refleja la historia de exposición a factores externos y la genética del huésped antes de estabilizarse en una disposición de microbiota adulta (16).

1.2.2 Funciones de la microbiota

La microbiota humana tiene la capacidad de aumentar la extracción de energía de los alimentos, aumentar la cosecha de nutrientes y alterar la señalización del apetito. Además, contiene genes metabólicos mucho más versátiles que los que se encuentran en el genoma humano y proporciona enzimas y vías bioquímicas únicas y específicas para los humanos (17).

Proporciona también una barrera física, protegiendo a su huésped contra patógenos extraños a través de la exclusión competitiva y la producción de sustancias antimicrobianas. Siendo, por otra parte, esencial en el desarrollo de la mucosa intestinal y el sistema inmunológico del huésped (17).

En cada una de las diferentes localizaciones de nuestro cuerpo, como la piel, las mucosas, el tracto respiratorio, la vagina o el tracto digestivo, podemos encontrar ecosistemas microbianos complejos y adaptados a las particularidades de cada nicho. De todos ellos, el más complejo, diverso y numeroso es el relacionado con el sistema digestivo, especialmente el ciego, donde se encuentra la mayor concentración de microorganismos en nuestro cuerpo (18).

Estas comunidades se comportan de manera mutualista y simbiótica con las células eucariotas humanas, que son esenciales para que nuestro cuerpo funcione correctamente (18). Además, estamos constantemente expuestos a factores que pueden influir en ella, pero posee una notable capacidad de resiliencia. Esto significa que puede adaptarse ante un agente perturbador y luego recuperar su estado inicial y natural, conocido con el término eubiosis (18).

El nivel de estos cambios se determina no solo por la naturaleza, la fuerza y la duración de la perturbación, sino también por la composición y estabilidad de cada microbiota, asumiendo que es única para cada persona. En ocasiones, la naturaleza de la perturbación puede ser tan intensa que provoca alteraciones en su composición y/o funcionamiento, lo que conduce a un estado de disbiosis. Esta disbiosis puede producirse en cuestión de días, especialmente después de la ingesta de antibióticos, pero también puede ser el resultado de otras acciones a más largo plazo fundamentalmente relacionadas con la dieta (18).

1.2.3 Microbiota y desarrollo del sistema inmune.

Como se ha mencionado, la microbiota intestinal es la más estudiada, y desempeña una variedad de funciones. Entre ellas se incluyen: la digestión de ciertos alimentos, la fabricación de compuestos activos como la vitamina K, la eliminación de compuestos tóxicos; el mantenimiento de la barrera intestinal, la protección contra patógenos y la regulación del sistema inmunitario, ayudándolo a diferenciar entre lo que es propio y lo que debe eliminarse (19).

Esta última de sus funciones lleva a pensar que, la colonización microbiana, que ocurre temprano en la vida, puede ser crucial para controlar la maduración del sistema inmunológico y el desarrollo de alergias en los niños (19).

Es importante señalar que el desarrollo del sistema inmunológico coincide con la evolución de la microbiota hasta su configuración adulta durante las primeras etapas de la vida (16).

Así pues, estudios recientes realizados en roedores indican que la microbiota educa a parte del sistema inmunológico a temprana edad y durante un tiempo limitado. Se ha demostrado que esto ocurre durante el período neonatal de la vida, especialmente antes del destete, pero los detalles de estos efectos temporales en roedores, y particularmente en humanos, son aún desconocidos. También se ha demostrado que las influencias inmunitarias inducidas por la microbiota durante este período de tiempo podrían ser un factor importante en la resistencia o susceptibilidad a enfermedades, como la alergia, durante la adolescencia (16).

Por otro lado, en cuanto a las enfermedades alérgicas, se ha observado un aumento del número de casos en los últimos años, lo que sugiere la mayor higienización de la vida como posible hipótesis influyente. Al aumentar la esterilidad del medio ambiente y hacer que los antibióticos estén más disponibles, nuestro sistema inmunológico tiende a buscar nuevos "enemigos" (20).

Teniendo presente que la composición de la microbiota intestinal está estrechamente relacionada con la maduración y la regulación del sistema inmunitario del huésped, se sabe que, cualquier alteración en este delicado equilibrio, como la disbiosis, puede provocar respuestas inmunitarias anormales y, en última instancia, enfermedades alérgicas (21).

La composición microbiana puede verse alterada por factores como la exposición a antimicrobianos en los primeros años de vida, el parto por cesárea, la alimentación con fórmula y el consumo materno de antimicrobianos durante el embarazo. Estos factores

pueden contribuir al desarrollo de enfermedades alérgicas en la infancia. La mayoría de los estudios asocian la colonización bacteriana del tracto intestinal con las alergias, pero también hay indicios de que la colonización bacteriana de la piel, del tracto respiratorio y de la cavidad bucal pueden estar asociadas; ya que por ejemplo esta última es el primer lugar de contacto del sistema inmunológico con la mayoría de los antígenos extraños (22).

Según la "hipótesis de la higiene", una disminución en la exposición a microorganismos comensales y patógenos durante la primera infancia puede provocar una estimulación y maduración inadecuada del sistema inmunológico, lo que resulta en un "escenario" en el que la disbiosis puede tener un papel importante en el aumento de la frecuencia de las alergias (21).

Por otra parte, algunas bacterias, como los lactobacilos y las bifidobacterias, son cruciales para mantener la homeostasis inmune y juegan un papel importante en la estimulación de células T reguladoras, que pueden disminuir las reacciones alérgicas. Además, promueven la producción de citocinas antiinflamatorias como la IL-10. Sin embargo, la disbiosis con frecuencia resulta en una disminución de estas especies esenciales, lo que puede alterar el equilibrio inmunológico y predisponer a las personas a reacciones alérgicas. Esta disbiosis, que conduce a una disminución de la resistencia a los microorganismos patógenos y a una debilitación del sistema inmunológico, probablemente sea causada por una disminución de la diversidad de la microbiota intestinal (21).

Este desequilibrio puede causar una desregulación de la barrera intestinal, lo que permite que los alérgenos ingresen al torrente sanguíneo y desencadenen una respuesta inmunitaria que se cree que es provocada por la liberación de citocinas y mediadores inflamatorios (21).

De hecho, las bacterias intestinales, desempeñan un papel importante en la configuración de la respuesta inmune normal. Con una composición microbiana adecuada, con frecuencia observamos una proporción equilibrada de Th1/Th2 y una tolerancia alimentaria. La proporción Th1/Th2 se desplaza hacia una actividad reducida de las células Th 1 en pacientes con deterioro del ecosistema intestinal (20).

Por último, una nueva hipótesis sugirió que la disbiosis causada por una variedad de factores, como el uso de antibióticos y la cesárea, reduce las bacterias productoras de ácido butírico (BAPB), lo que reduce las concentraciones de ácido butírico en el intestino. La disminución de la concentración de ácido butírico puede suprimir la diferenciación de las células T en

células T reguladoras (Tregs). El número reducido de Tregs dificulta que el sistema inmunitario regule las respuestas inmunitarias excesivas, contribuyendo así a la aparición de enfermedades alérgicas (21).

1.2.4 Microbiota y dermatitis atópica.

El microbioma tiene un papel bien documentado en la DA de tal manera que, la interacción crucial entre la flora y los humanos se presenta mejor a través de la hipótesis de la higiene; cuya teoría implica que, en las condiciones de vida desinfectadas modernas, hay una reducción de la exposición microbiana en las primeras horas de la vida, lo que resulta en un cebado inmunológico inadecuado (23).

Por un lado, la microbiota temprana de un niño protege al sistema inmunitario contra la sobresensibilización alérgica; pero, por el contrario, se sabe que el desarrollo deficiente o el desequilibrio del microbioma afecta la respuesta inmunitaria cutánea, lo que predispone a los niños a una variedad de afecciones inmunitarias (24).

Varios factores, como la edad, el género, la etnia, el clima, la exposición a la luz solar y los factores relacionados con el estilo de vida pueden afectar a la composición del microbioma de la piel (25).

El microbioma de la piel sana está representado por *Propionibacterium*, que se encuentra principalmente en sitios sebáceos, y *Corynebacterium* y *Staphylococcus*, que son más comunes en microambientes húmedos (25).

La pérdida de la diversidad microbiana, con el predominio de *Staphylococcus aureus* sobre *Staphylococcus epidermidis*, es una característica que se da tanto en los casos cutáneos agudos como crónicos de la AD (25).

Esto significa que al identificar el crecimiento temprano de *S. aureus*, se puede establecer un umbral que, cuando se supera, podría usarse para predecir cuándo se podría desencadenar un brote, lo que puede dar lugar a la oportunidad de prevención (26).

En condiciones normales, la flora de la piel adulta secreta metabolitos que tienen propiedades antimicrobianas, los cuales impiden que *S. aureus* se propague. Se ha encontrado que *S. aureus* se encuentra en la piel del 30 al 100 % de los pacientes con AD, mientras que solo el 20 % de las personas sanas tiene *S. aureus* (24).

Independientemente del sitio (tanto en la piel lesionada como no lesionada), se sabe que la densidad de *S. aureus* está relacionada con la gravedad de la enfermedad. Además de tener excelentes mecanismos de adhesión y evitación inmunitaria a través de biopelículas, este, tiene muchos recursos poderosos que lo ayudan a invadir y romper la barrera cutánea. Secreta por ejemplo una α -toxina formadora de poro que entra en la membrana de la célula huésped y forma poros directos en los queratinocitos en la epidermis, lo que destruye la barrera cutánea (24).

Recientemente se demostró que el ácido lipoteicoico (LTA), un producto de la pared celular de *S. aureus*, daña la barrera de la piel al inhibir la expresión de las proteínas de la barrera epidérmica *filaggrina* y *loricrina*. Esto resalta la variedad de métodos que utiliza *S. aureus* para destruir la barrera, aumentar la pérdida de agua y permitir una mayor exposición a antígenos externos (24).

Estos hallazgos, junto con la evidencia de que la aplicación regular de cremas hidratantes repara la barrera cutánea y restaura la diversidad bacteriana comensal, motivaron la investigación en curso sobre la aplicación de probióticos tópicos, como una estrategia potencial para modular el microbioma de la piel y tratar la EA. También se demostró que el trasplante cutáneo autólogo de cepas antimicrobianas de *estafilococos coagulasa* negativas a sujetos humanos con AD podría reducir la colonización y el crecimiento excesivo de *S. aureus* (25).

La aparición de AD también parece estar influenciada por cambios en el microbioma intestinal (25).

La alteración y colonización microbiana intestinal se demostraron antes de cualquier manifestación clínica en la vida temprana, lo que indica que la disbiosis microbiana intestinal es una de las causas de la AD. De hecho, los hallazgos de numerosos estudios de cohortes sugieren que la microbiota intestinal aberrante precede a la aparición de la enfermedad atópica. Los bebés con menos diversidad microbiana intestinal parecen ser susceptibles a la dermatitis atópica (24).

Las concentraciones de *Bifidobacterium* en el microbioma intestinal de los pacientes con AD son más bajas que las de los controles sanos, y estos recuentos están inversamente relacionados con la gravedad de la enfermedad (25).

En contraste directo, *Staphylococcus* fue más abundante en los pacientes con AD que en los individuos sanos (24).

La colonización intestinal temprana con *Clostridium difficile* se relacionó con la aparición de AD y la menor diversidad de *Bacteroidetes* a 1 mes se asoció con AD a los 2 años (25).

Como se ha mencionado anteriormente, la flora intestinal establecida durante la infancia, que incluye el período de destete, es crítica para el desarrollo del sistema inmunológico. La flora intestinal juega un papel importante en la transformación de células T ingenuas en varios tipos de células Th, como Th1, Th2 y Th17. La interacción mutua entre las células Th1 y Th2 es importante para la homeostasis y el sesgo de Th1 o Th2 puede conducir a inflamación crónica y a afecciones autoinmunes o alérgicas (24).

Hay evidencia de que la suplementación prenatal y postnatal con cepas orales de *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* podría reducir el riesgo de AD en los bebés debido a los cambios en las respuestas mediadas por las células. Finalmente, un estudio prospectivo reciente de la microbiota intestinal reveló que *Lachnobacterium* y *Faecalibacterium* eran significativamente menos comunes en los niños con AD en edad escolar que en los controles sanos. En particular, se registró una abundancia diferencial de estos taxones bacterianos durante la infancia, lo que respalda la posibilidad de que desempeñen un papel protector en el desarrollo de la AD (25).

1.2.5 Modulación de la microbiota.

Como se ha mencionado, la microbiota se ve influida por muchos aspectos, desde la etapa prenatal (ya se ha visto que el intestino del feto no es estéril), a través de una translocación de la microbiota intestinal materna, pasando por el tipo de parto, el tipo de lactancia recibida, la alimentación de los 1.000 primeros días, la toma o no de antibióticos, el entorno en el que vivamos y el estilo de vida que tengamos. Sin embargo, la alimentación es el factor que más influye sobre el desarrollo de la microbiota (27).

A la hora de modular la microbiota, podemos hacerlo por ejemplo mediante el consumo directo de probióticos y/o prebióticos (27).

-Prebióticos

Un prebiótico se define según la ISAPP (International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics) como: "un sustrato que es utilizado selectivamente por microorganismos huésped que confieren un beneficio para la salud". Por lo tanto, el concepto incluye tres partes esenciales: una sustancia, un efecto fisiológicamente beneficioso y un mecanismo mediado por la microbiota (28).

Se tratan además de componentes alimentarios no digeribles que benefician al huésped al estimular selectivamente el crecimiento y la actividad de los microorganismos (29).

Pueden estar presentes de forma natural o sintetizada y los más estudiados son: las fibras solubles inulina, los fructooligosacáridos (FOS), los galactooligosacáridos (GOS) y los oligosacáridos de la leche humana (HMO). Pero, las sustancias prebióticas con los efectos sobre la salud mejor documentados hasta la fecha son los carbohidratos fermentables en el intestino (28).

Cabe destacar que, en la actualidad, no hay recomendaciones dietéticas oficiales para la "ingesta adecuada" o la "ingesta diaria recomendada" para los prebióticos en individuos sanos. La mayoría de los prebióticos para el intestino requieren una dosis oral de al menos 3 gramos por día o más para conferir un beneficio. Por lo general, alrededor de 5 gramos es el objetivo de FOS y GOS en la dieta diaria, y esto incluye fuentes dietéticas de prebióticos (28).

Además, a la hora de utilizarlos, deben emplearse de manera selectiva y tener la evidencia adecuada de un beneficio para la salud para el huésped objetivo (siendo los FOS y GOS los más investigados). Estos, además, no deben ser degradados por las enzimas de dicho huésped (28).

-Probióticos

Según la OMS (Organización Mundial de la Salud), los probióticos se definen como "*microorganismos vivos que, cuando se administran en cantidades adecuadas, confieren un beneficio para la salud al huésped*"(29).

Estos microorganismos vivos pueden estar presentes en muchos alimentos y suplementos, pero solo las cepas caracterizadas con un efecto científicamente demostrado en la salud deben llamarse probióticos (28).

Los beneficios para la salud atribuidos a una cepa probiótica no son necesariamente aplicables a otra, incluso dentro de una especie determinada. Además, la eficacia puede depender del momento de la intervención y de los aspectos de la composición actual de la microbiota. De hecho, diferentes estudios han demostrado que el tiempo es crucial (29).

Se ha sugerido que los probióticos pueden ayudar a prevenir el eccema y también muestran algunos efectos beneficiosos para otras enfermedades alérgicas, incluido el asma. Los períodos de tiempo óptimos para aplicar la intervención probiótica en estos casos serían antes, durante y justo después del nacimiento (29).

2 Objetivos.

El principal objetivo de este trabajo es mejorar mi conocimiento acerca de la posibilidad de prevenir la dermatitis atópica en la descendencia mediante la modulación de la microbiota de la madre durante la gestación.

Para ello, se ha realizado una revisión bibliográfica en la que se plantean una serie de objetivos específicos:

- Conocer la relación entre la microbiota y el desarrollo de alergias.
- Investigar sobre cómo afecta la microbiota de la madre al niño.
- Estudiar como la modulación de la microbiota mediante la alimentación, uso de probióticos y prebióticos, puede mejorar las enfermedades alérgicas.

3 Metodología del trabajo.

La pregunta de investigación que nos hacemos es: "¿Es posible el control de la dermatitis atópica en la descendencia mediante la modulación de la microbiota durante la gestación?"

Para intentar responderla hemos realizado una revisión bibliográfica en los motores de búsqueda Web of Science y Google Scholar en enero de 2024. Limitándonos a artículos publicados en inglés desde hace diez años. Utilizamos palabras de texto y vocabulario controlado para cuatro conceptos: gestación, microbiota, sistema inmune y dermatitis atópica, en los títulos, resúmenes y palabras clave de los artículos.

La revisión incluye artículos de investigación originales que investigaron las asociaciones entre la microbiota y la dermatitis atópica. Seleccionamos estudios publicados como artículos completos y revisiones que examinaban los cuatro conceptos y excluimos resúmenes de congresos, libros, editoriales, cartas al editor y artículos de acceso mediante pago o incompleto.

4 Resultados.

4.1 *Papel de la microbiota materna en el desarrollo perinatal del sistema inmune.*

La microbiota intestinal materna en el primer trimestre del embarazo se asemeja a la microbiota de las mujeres sanas no embarazadas. Las mujeres tienen una microbiota intestinal única que se puede clasificar en diferentes clases o enterotipos. A su vez, estos se caracterizan por diferentes grupos de bacterias. En la actualidad, existen tres categorías distintas de enterotipos, cada una con su grupo bacteriano predominante. El enterotipo I, está marcado por la presencia de *Bacteroides*; el enterotipo II, está caracterizado por *Prevotella*; y el enterotipo III, está dominado por *Ruminococcus*. La función de cada uno de los tres enterotipos es distinta y única, produciendo energía a partir de carbohidratos o proteínas. Cada persona tiene un enterotipo diferente y puede verse alterado por una variedad de factores, incluida la dieta y el IMC (30).

El desarrollo inmunológico del feto comienza antes del parto y probablemente está impulsado por la translocación de la microbiota o sus metabolitos, del intestino materno a la unidad materno-fetal u otras superficies mucosas, ya que hay evidencia que respalda la posibilidad de que la microbiota fetal se desarrolle en el útero a través de la barrera placentaria o a través de la ingestión de líquido amniótico, lo que puede afectar al sistema inmunológico del feto en desarrollo (31).

La microbiota materna está ubicada para controlar el metabolismo, la inmunidad y la función y el comportamiento del cerebro del feto (32). Las bacterias intestinales producen numerosos metabolitos que son mediadores críticos de varias funciones fisiológicas del huésped, modulación inmune y producción de energía. El sistema inmunitario reconoce patrones moleculares relacionados con patógenos y productos microbianos, incluidos los metabolitos, y el reconocimiento de estas moléculas puede afectar la inmunidad del huésped. Por ejemplo, los SCFA (Short-Chain.Fatty Acids) producidos por las bacterias intestinales maternas pueden influir indirectamente en el desarrollo de la inmunidad fetal durante el embarazo (31). Los SCFA, como el acetato, el propionato y el butirato son productos finales de la fermentación anaeróbica bacteriana y se ha demostrado que afectan a la inmunidad intestinal, al desarrollo de Treg, y la integridad epitelial (31).

Es probable que los microbios presentes en la vagina sean cruciales para establecer el sistema inmunológico del recién nacido. Se ha acumulado gran cantidad de información sobre las variaciones inmunológicas entre los bebés que nacen por parto vaginal y los que nacen por cesárea, lo que sugiere que la microbiota vaginal juega un papel en la formación de los sistemas inmunitarios de la descendencia (31).

En cualquier caso, se ha demostrado que la dieta materna antes y durante el embarazo influye en el metabolismo de la descendencia, así como en la susceptibilidad a las alergias y las infecciones bacterianas (33).

4.1.1 Transmisión bacteriana de madre a descendencia durante el embarazo y la lactancia.

Según los análisis de cepas microbianas, la microbiota se transmite verticalmente de la madre a la descendencia. El intestino alberga la mayor parte de la microbiota del cuerpo humano y gobierna la transmisión de la microbiota de la madre al bebé, desde bacterias específicas como las bifidobacterias hasta la microbiota general heredada (34).

En un estudio reciente en una cohorte de parejas italianas de madre e hijo se descubrió que el 50,7% de las especies microbianas presentes en el intestino del bebé el día del parto se transmitieron desde la piel de la madre, la vagina, la cavidad bucal o el intestino, lo que resultó estable durante los próximos 4 meses (34).

La contribución más significativa fue del intestino materno con un 22,1%, seguido por la vagina (16,3%), la cavidad bucal (7,2%) y la piel (5%).

En comparación con otras fuentes, como la piel materna, la vagina y la cavidad bucal, la microbiota intestinal materna es más persistente durante largos períodos de tiempo. De hecho, casi no se transfieren cepas desde la cavidad bucal (34).

Las cepas de la misma especie pueden transmitirse de diferentes maneras en función de lo abundantes que sean en el intestino materno. Un estudio reciente caracterizó los patrones de transmisión de cepas de madre a hijo secuenciando longitudinalmente muestras de heces de 44 pares de madres y bebés. Las cepas no dominantes también se heredaban, aunque las cepas dominantes (generalmente identificadas con al menos el 70% de la abundancia relativa de la especie) se heredaban con mayor frecuencia (34).

Al comienzo de la vida, el oxígeno limitado en el intestino parece ser ventajoso para la colonización de la microbiota facultativa y de gran abundancia; sin embargo, a medida que se agota el oxígeno, los anaerobios obligados (como *bifidobacteria* y *Bacteroides*) dominan a las poblaciones colonizadas. La dieta, (amamantamiento exclusivo, fórmula infantil o alimentos sólidos) selecciona microbios con la capacidad de descomponer sus sustratos, como los oligosacáridos de la leche humana (HMO) en la leche materna durante los primeros años de vida. Además, la intensa interacción entre los microbios y el sistema inmunológico del huésped (como células T, citoquinas secretadas e interferón) en el moco y el epitelio intestinal evita que la microbiota patógena u otra inigualable habite en el intestino del bebé al crear un estado homeostático (34).

Aunque no se ha llegado a un consenso con respecto a la transferencia de microbios durante el periodo perinatal, los metabolitos de la microbiota materna están indudablemente involucrados en el desarrollo embrionario y en la regulación de la salud infantil y tienen efectos a largo plazo durante la vida postnatal. Se han establecido una serie de hipótesis acerca de los mecanismos fisiológicos por los cuales el microbioma materno afecta la inmunidad fetal y al desarrollo cerebral. Estas hipótesis serían (34):

- a) Hipótesis de transmisión intestinal-placentaria (Figura 1). Esta hipótesis sostiene que el microbioma materno se transmite al feto antes del nacimiento. Las bacterias del intestino materno pueden ser cosechadas por células dendríticas y luego migrar al feto a través de la sangre (34).

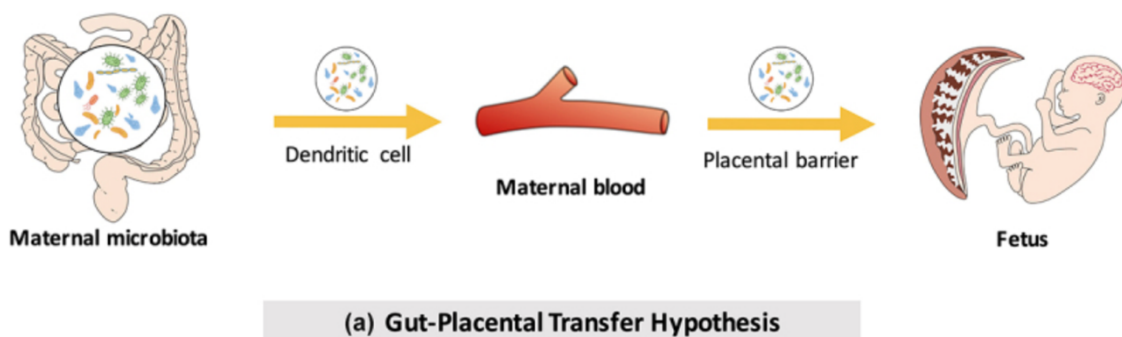


Figura 1. Hipótesis de transmisión intestinal-placentaria, basado en Tian et al.2023 (34)

Creative Commons Attribution (CC BY) license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>)

b) -Hipótesis de transferencia enteromamaria (Figura 2). El vínculo más importante entre los bebés y las madres después del parto es la leche materna. Según esta hipótesis, la IgA en el intestino se combina con los microbios progenitores para formar un complejo (IgA+). Los parches intestinales de Peyer (PP) permiten que las células plasmáticas de IgA+ se transfieran al tejido mamario materno para liberar microorganismos y secretar IgA. Los recién nacidos durante la lactancia reciben nutrientes y microorganismos de la leche materna, los cuales ingresan al intestino del recién nacido (34).

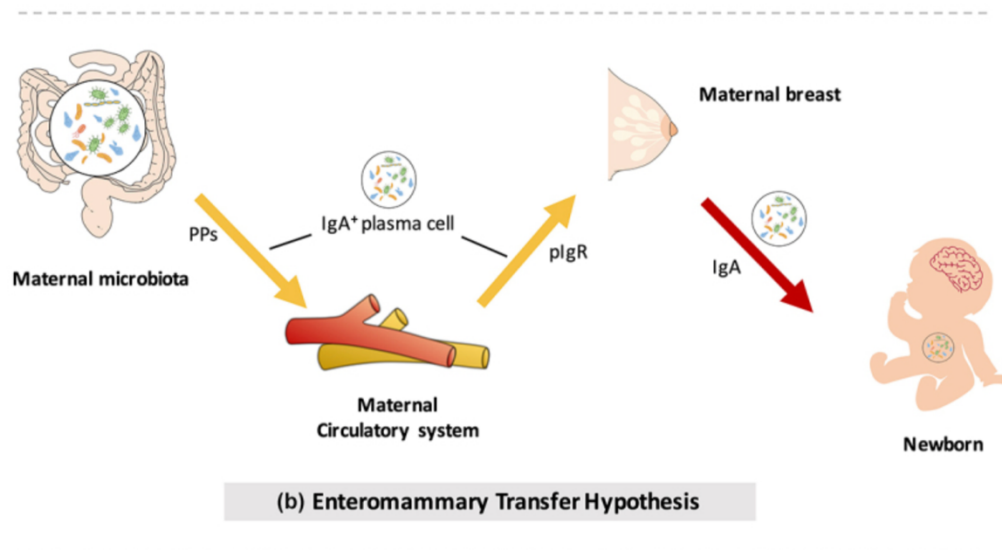
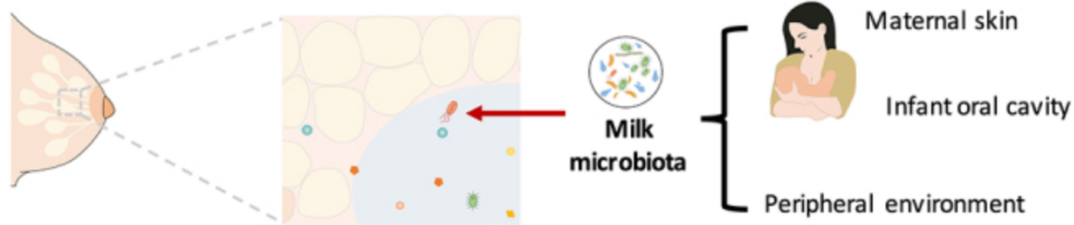


Figura 2. Hipótesis de transferencia enteromamaria, reproducido de Tian et al.2023 (34).

Creative Commons Attribution (CC BY) license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>)

c) Hipótesis de transferencia de flujo retrógrado (Figura 3). Según esta teoría la microbiota de la piel materna, la cavidad oral fetal y el medio ambiente entran en la glándula mamaria materna durante la lactancia, componiendo así la comunidad microbiana de la leche (34).



(c) Retrograde Flow Transfer Hypothesis

Figura 3. Hipótesis de transferencia de flujo retrógrado, basado en Tian et al.2023 (34). Creative Commons Attribution (CC BY) license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>)

Como podemos observar, existen varias vías por las cuales los microorganismos maternos llegan al feto y pueden afectar al desarrollo de su sistema inmune.

4.1.2 Factores perinatales que influyen en la colonización inicial del intestino.

Dada la relación directa entre la microbiota materna y la colonización inicial del intestino del niño, sabemos que existen una serie de factores perinatales que pueden influir en ella y que podemos dividir en tres etapas (35).

4.1.2.1 Factores del periodo prenatal.

-Estado de salud materna durante el embarazo

La salud de la madre durante el embarazo es crucial para el bienestar del feto y el desarrollo del niño. Numerosos estudios han descrito una colonización intestinal aberrante en bebés nacidos de madres que sufrieron niveles elevados de estrés y cortisol durante la gestación. Específicamente, una mayor abundancia de bacterias patógenas *Proteobacteria* (*escherichia*, *enterobacteria*, *Serratía*, *citrobacter*, *Campilobacter*) y *Firmicutes* (*veillonella* y *finagoldia*) además de una menor abundancia de bacterias beneficiosas como las bacterias del ácido

láctico (*Lactobacilo*, *Lactococo*, *Aerococo*), *Actinobacterias* (*Bifidobacterias*, *Collinsella*, *Eggerthella*) (35).

Si bien el aumento de peso durante el embarazo es una respuesta fisiológica natural, el aumento excesivo de peso gestacional (definido como 16 kg o más para mujeres con un IMC, índice de masa corporal, de 19,8 a 25 o superior a 11,5 kg para mujeres con un IMC de más de 25) se ha informado que conduce a una mayor abundancia relativa de *Escherichia* y *Dorea* en bebés nacidos por vía vaginal. El análisis metagenómico también ha demostrado que el aumento de peso gestacional afecta a la función del microbioma intestinal inicial del bebé y se relaciona también con el enriquecimiento de las vías de síntesis de glucosa bacteriana, fenilalanina, cisteína/serina, folato, tiamina, biotina y piridoxina en los bebés. Estos efectos se observan hasta ocho meses después del parto, lo que enfatiza los efectos a largo plazo en la función de la microbiota (35).

-Dieta materna

Cada vez hay más evidencia sobre cómo una dieta materna saludable durante todo el periodo gestacional mejora la adquisición de una microbiota intestinal rica y diversa en los recién nacidos. Aunque no hay una dieta prenatal ideal, se recomienda a las mujeres embarazadas "una dieta equilibrada con la distribución adecuada de los grupos básicos de la pirámide alimenticia" (35).

En cuanto a los estudios sobre la influencia de la dieta materna en el desarrollo del microbioma intestinal de los niños, es importante destacar que muchos, por ejemplo, utilizan grupos de mujeres con sobrepeso u obesidad, que no son representativos de una población normal (35).

Por un lado, nos encontramos con que una dieta rica en fibra mejora el deterioro sináptico causado por la obesidad materna en la descendencia al remodelar los microbios intestinales maternos. La modificación de los microbios mediante una dieta alta en fibra se asocia con el enriquecimiento de los SCFA, siendo estos más que una fuente de energía; pues también sirven como moléculas de señalización para regular las funciones celulares (35).

En contraposición, se ha demostrado que la dieta materna rica en grasas tiene un impacto negativo en el microbioma intestinal del bebé. Estando esta asociada con el enriquecimiento de *enterococo* y agotamiento de *bacteroides*. Pero en la microbiota de la descendencia, la

ingesta de grasas en forma de ácidos grasos saturados y ácidos grasos mono y poliinsaturados (MUFA y PUFA) aumentó significativamente los géneros filo *Firmicutes* y disminuyó los géneros filo *Proteobacteria* (35).

Por otra parte, los patrones de alimentación a base de plantas y vegetarianas son muy populares hoy en día. Se cree que este tipo de dieta reduce el riesgo de obesidad, diabetes mellitus, enfermedades cardiovasculares, enfermedades cerebrovasculares y enfermedades renales crónicas. Se cree también que los patrones dietéticos vegetarianos alteran la microbiota intestinal, con cambios beneficiosos para el huésped (aumento de la síntesis de SCFA, mayor abundancia de *bifidobacterias*, *lactobacilos*, *Roseburia*, *Ruminococcus*, disminución de *Proteobacteria* y *Firmicutes*...). Hay poca información sobre la microbiota intestinal de mujeres embarazadas vegetarianas. También hubo diferencias en la frecuencia relativa de varios géneros en los que tienen una dieta vegetariana (disminución en *Collinsella* y *Holdemania* y aumentos en *Roseburia* y *Lachnospiraceae*). Estos cambios podrían dar lugar a niveles más altos de SCFA asociados con una mucosa intestinal más saludable y un menor grado de inflamación. No existen datos sobre el impacto de la microbiota intestinal de las mujeres vegetarianas embarazadas en los problemas de salud de sus hijos (36).

En cuanto al consumo de edulcorantes, se puede decir que están ganando popularidad en la vida diaria (*sucralosa*, *aspartamo*, *acesulfamo-K*, etc.). Esto probablemente se debe a la creciente conciencia de los efectos perjudiciales del azúcar en la salud.

Varios edulcorantes artificiales parecen alterar la composición de la comunidad bacteriana intestinal, a pesar de que rara vez entran en contacto con la propia microbiota colónica... Se ha demostrado, principalmente en experimentos con animales, que los edulcorantes artificiales alteran la composición de la microbiota intestinal, afectando a ciertos taxones bacterianos adultos y a su descendencia. Estos efectos incluyen un aumento de *Bacteroides*, *Lactobacillus* y *Clostridiales* y una disminución de *Akkermansia muciniphila*. Esta última, que se encuentra agotada en la microbiota después de la administración de edulcorante, es una bacteria útil asociada con el peso normal, los niveles equilibrados de glucosa en suero y los efectos antiinflamatorios intestinales.

Mientras tanto, los hallazgos humanos también respaldan la idea de que los edulcorantes artificiales pueden tener un impacto negativo en la microbiota intestinal de la descendencia.

La ingesta regular de edulcorantes artificiales por parte de las mujeres resultó en un IMC más alto en los bebés de un año, lo que sugiere que una microbiota intestinal infantil alterada podría explicarlo en parte, ya que las diferencias en algunos metabolitos asociados con la microbiota podrían favorecer el aumento de peso (36).

También se ha demostrado que la dieta prenatal modifica el microbioma de la leche materna. Se encontró que un alto consumo de proteínas vegetales, fibra y carbohidratos en la dieta estaba relacionado con una mayor cantidad de *Estafilococo*, *bifidobacteria* y *lactobacilo*. La dieta materna también puede modular la composición de oligosacáridos de la leche materna (HMO). Un método para controlar el desarrollo de especies microbianas en el intestino del bebé puede ser la manipulación dietética del perfil HMO de la leche materna. Para aclarar completamente esta relación, se necesitan más investigaciones (35).

-Edad gestacional.

Uno de los factores que más influyen en la formación de la microbiota intestinal es la edad gestacional, que se define como término (37-42 semanas), prematuro (menos de 37 semanas) o postérmino (más de 42 semanas) (34).

La colonización retrasada y la diversidad y abundancia de especies disminuidas distinguen la microbiota intestinal del lactante prematuro. Además, es más probable que sea colonizada por anaerobios potencialmente patógenos como *enterobacterias*, *escherichia* y *Klebsiella*, así como por organismos comensales estrictamente anaeróbicos como *Bifidobacteria*, *bacteroides* y *clostridio* (35).

Los bebés prematuros también enfrentan una serie de condiciones ambientales y de huésped únicas, que pueden afectar negativamente la formación y establecimiento del microbioma intestinal. Por ejemplo, incluso antes del nacimiento, entre el 25% y el 30% de los bebés prematuros están expuestos a microbios en el contexto de rotura prematura de membranas e infección intraamniótica. El parto por CS (cesárea) también es común en casos de parto prematuro; por lo tanto, comúnmente ocurre la colonización por la piel y las condiciones ambientales en lugar de la microbiota vaginal y rectal. Además, la exposición a la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) se ha relacionado con una microbiota central asociada a la UCIN compuesta por familias bacterianas Enterobacterias (géneros *Klebsiella* y *escherichia* en particular) y *Enterococcaceae* (35).

Recientemente se ha demostrado que una práctica común en la UCIN, la asistencia respiratoria, impulsa diferencias en el desarrollo de la microbiota entre bebés extremadamente prematuros y muy prematuros. Específicamente, los bebés prematuros exhibieron una mayor colonización por anaerobios facultativos y una colonización retrasada por anaerobios obligados. Como resultado, con el cambio en la proporción de bacterias anaeróbicas facultativas y obligadas, la defensa contra las bacterias patógenas a menudo puede verse afectada (35).

-Genética.

La genética humana influye en la composición de la microbiota intestinal, respaldada por evidencia de que la similitud de la microbiota intestinal entre humanos es mucho mayor que con otros mamíferos. Las personas con diferentes genes albergan microbios diferentes, con diferentes densidades, incluso entre taxones conservados y gemelos con genes más similares, es decir, los gemelos monocigóticos tienen microbiota intestinal más similar que los gemelos dicigóticos (34).

Estos hallazgos combinados demuestran claramente el papel de la genética del huésped en la configuración del desarrollo de la microbiota humana; sin embargo, se necesitarán más investigaciones para comprender cómo las variaciones genéticas afectan a la transmisión de la microbiota de madre a hijo (34).

Todo esto conduce a la idea de que la transmisión vertical de microbiota de madre a hijo está controlada y que los microbios que colonizan las primeras etapas de la vida se seleccionan en lugar de que el bebé los adquiriera al azar (34).

Un estudio de trillizos dicoriónicos sugirió que la genética del huésped desempeña inicialmente un papel importante en la determinación de la composición de la comunidad microbiana; sin embargo, hacia el primer año, los factores ambientales son el principal determinante en los bebés sanos, lo que sugiere que la crianza tiene el potencial de superar la naturaleza genética de un individuo. Los resultados generales de estos estudios demostraron que la genética del huésped tiene un impacto en la formación y el desarrollo de la microbiota humana. Para comprender completamente cómo las variaciones genéticas pueden afectar la transmisión de microbiota de madre a hijo y la formación del microbioma intestinal en las etapas iniciales de la vida, se necesitan más investigaciones (35).

4.1.2.2 *Modo de nacimiento.*

Durante el parto vaginal, el bebé está expuesto principalmente a la microbiota intestinal y vaginal materna (35).

Se ha informado que la microbiota vaginal de las madres constituye hasta el 16,3 % de la microbiota intestinal total de sus propios bebés en el día 1 (34).

Sin embargo, la contribución de la vagina materna es menor y la persistencia de la microbiota transmitida es débil, como lo demuestra la disminución de la abundancia de especies vaginales con la edad. Esto puede deberse en parte a la diferencia de nichos ambientales entre el intestino anaeróbico y la vagina microaerófila. Pero, esto no elimina la posibilidad de que la microbiota vaginal materna tenga un papel importante en el establecimiento de la microbiota infantil en las primeras etapas de la vida (34).

Microbios del canal del parto como *Lactobacilo*, *Prevotella* y *Sneathia* por lo general, se detectan en el intestino de los bebés nacidos por vía vaginal; *Bacteroides*, *Escherichia*, *Bifidobacteria*, y *Parabacteroides*, también se suelen encontrar. Estos géneros dominan la microbiota infantil y comprenden hasta el 68% de todos los microbios presentes cuatro días después del nacimiento. La cesárea elimina la exposición del bebé a los microbios intestinales y vaginales maternos, bloqueando así la transmisión vertical y es el factor perinatal con los efectos más uniformes en la microbiota intestinal infantil entre individuos y estudios. Una característica de la microbiota intestinal de los bebés nacidos por CS es la baja abundancia relativa de bifidobacterias y la falta casi total de *Bacteroides*. La relativa abundancia de *Enterococo*, *Estafilococo*, *Streptococo*, *Klebsiella*, *Enterobacteria*, *Propionibacteria*, y *Clostridio* también es mayor en el intestino del lactante nacido en CS. Muchos de estos taxones son representantes comunes de patógenos oportunistas endémicos responsables de infecciones nosocomiales y son comunes a la piel materna y al entorno hospitalario. El tipo de cesárea realizado puede modular aún más sus efectos sobre el microbioma intestinal infantil. Por ejemplo, se cree que la piel y la vagina son la fuente de la microbiota intestinal en la cesárea de emergencia, mientras que se considera que la piel es el origen microbiano predominante de la microbiota intestinal en los bebés nacidos mediante cesárea electiva. Estudios recientes han intentado utilizar el trasplante de microbiota fecal (FMT) administrado por vía oral y la administración oral de microbiota vaginal materna para

restaurar la colonización microbiana intestinal alterada en bebés nacidos con CS. A pesar de su reciente creación, el FMT ha arrojado resultados alentadores mientras que el trasplante vaginal ha arrojado resultados menos completos (35).

Las otras posibles fuentes maternas de microbios incluyen la cavidad bucal y la piel de la madre; sin embargo, dichos microbios, y en particular los de la cavidad bucal, no contribuyen sustancialmente a la microbiota intestinal inicial del bebé en comparación con las partes del cuerpo (34).

-Antibióticos.

A la luz de la crisis de resistencia a los antimicrobianos (RAM) en constante evolución, es primordial descifrar las implicaciones del uso de antibióticos perinatales en el establecimiento del microbioma intestinal infantil.

Se ha propuesto que la transmisión vertical de antibióticos y microorganismos resistentes a los antibióticos de la madre al bebé tiene un impacto negativo en el desarrollo y la sucesión de la microbiota intestinal infantil. La mayoría de los antibióticos de amplio espectro (p. ej., amoxicilina, gentamicina, vancomicina) utilizados en el período perinatal pueden transmitirse fácilmente al feto a través de la placenta y la vena umbilical debido a la simple difusión y flujo sanguíneo. Debido a la actividad restringida de las enzimas metabolizadoras de fármacos hepáticas fetales en comparación con los adultos, el fármaco no metabolizado se acumula en los tejidos fetales. Existe evidencia sólida de que el tratamiento antibiótico materno durante la gestación llega al bebé en cantidades adecuadas para afectar potencialmente sus perfiles de resistencia. Numerosos estudios han explorado el efecto del uso de antibióticos durante el embarazo sobre la composición y/o diversidad del microbioma intestinal de los bebés. Abundancias relativas reducidas de *actinobacterias*, específicamente *bifidobacteria* y *bacteroides* se observan comúnmente en bebés cuyas madres fueron tratadas con antibióticos antes del nacimiento o durante el parto en comparación con aquellos que no los recibieron (35).

4.1.2.3 Factores del periodo postnatal

-Dieta infantil.

La leche materna humana es la nutrición "estándar de oro" para la salud y el desarrollo infantil y se considera la segunda fuente integral de microbios para el bebé después del canal de parto ya que puede suministrar hasta 800,000 bacterias diarias sirviendo, así como colonizadores pioneros del intestino del lactante (35).

No solo brinda a los bebés los nutrientes necesarios, sino también una variedad de reguladores funcionales que confieren protección directa e indirecta contra enfermedades inflamatorias e infecciones respiratorias y gastrointestinales y alergias (34).

Los oligosacáridos de la leche humana (HMO) son carbohidratos que son solubles y variables, pero que los lactantes no pueden digerir.

Al comportarse como prebióticos, los HMO ejercen una variedad de efectos. Se sabe que los HMO apoyan el desarrollo de la inmunidad neonatal. Afectan positivamente a la expansión de los comensales intestinales, que es parte de nuestra estrategia de defensa de primera línea al proporcionar resistencia a la colonización y contribuir a la homeostasis de la mucosa. Además, los HMO apoyan directamente la función de barrera intestinal al afectar la maduración de las células epiteliales. Los estudios *in vitro* revelaron que protegen la barrera intestinal de una manera dependiente de la dosis al conferir resistencia a la disfunción de las células epiteliales inducida por la inflamación (35).

La contribución de las HMO al desarrollo y la función de las células inmunitarias también está bien establecida. Por ejemplo, recientemente se publicó que impulsan la maduración de las células dendríticas derivadas de monocitos (moDC), que a su vez estimulan la generación de Tregs. Por lo tanto, las HMO mejoran la tolerancia inmunitaria, que puede ser uno de los mecanismos centrales por los que contribuyen a la prevención de enfermedades inmunomediadas en el recién nacido (35).

Aunque los orígenes de la microbiota de la leche humana no están claros, se ha sugerido que los microbios llegan a la glándula mamaria desde el intestino materno a través de la vía enteromamaria (34).

La microbiota de la leche materna también puede provenir de la piel materna y las cavidades bucales del bebé durante la lactancia, lo que les permite a los microbios regresar a las cavidades mamarias como los microbios típicos de la cavidad bucal. Además, el perfil de la microbiota de la leche materna está relacionado con la amplitud de la red social de la madre y el bebé, así como con la frecuencia con la que el bebé interactúa con otros, como sus

cuidadores, lo que indica la fuente microbiana horizontal de la leche materna (34). La composición y diversidad de la microbiota de la leche materna puede cambiar durante el transcurso de la lactancia en humanos.

Por ejemplo, la microbiota de la leche materna de madres obesas tiene una composición diferente y una diversidad menor que la de madres con peso normal. Las madres que dieron a luz por cesárea muestran cantidades mayores de *Carnobacteriaceae* y cantidades disminuidas de *Leuconostocaceae* en comparación con las madres que dieron a luz por vía vaginal. Estas cantidades persisten durante toda la lactancia. En mujeres con mastitis, *S. aureus* dominó la microbiota de la leche materna, con una pérdida de diversidad microbiana y un aumento de agentes patógenos bacterianos.

Alimentar a los bebés con leche humana donada que generalmente está pasteurizada da como resultado un perfil diferente de la microbiota intestinal, lo que destaca la necesidad de dilucidar el papel de los componentes no bacterianos de la leche materna en la modulación de la microbiota en la vida temprana.

La microbiota intestinal de los niños madura más rápidamente cuando la lactancia cesa. Los bebés amamantados a los 12 meses todavía tienen bacterias relacionadas con la leche materna en su microbiota intestinal, mientras que el cese temprano de la lactancia materna provoca cambios en la microbiota, similares a los de los adultos.

No obstante, una lactancia materna prolongada, como más de 30 meses, cuando termina la fase de transición microbiana, puede retrasar la maduración de la microbiota en los lactantes (34).

Sin embargo, la lactancia materna no es elegida o no es posible en muchas circunstancias. Los bebés alimentados exclusivamente con fórmula albergan una microbiota más diversa con menores cantidades de HMO. Mientras se reduce la brecha entre la composición de las fórmulas comerciales y la leche materna, la microbiota intestinal de los lactantes alimentados con fórmula y amamantados sigue siendo distinta (35).

-Antibióticos.

Por otro lado, la administración directa de antibióticos a los bebés puede alterar la microbiota que se hereda de las madres. Los resultados de diferentes estudios varían según el tipo de antibiótico, la dosis, la vía de administración y la duración de la administración. Sin embargo,

la administración de los mismos a bebés aumenta la abundancia de proteobacterias y disminuye la estabilidad, diversidad y riqueza taxonómica de la microbiota intestinal (34). Se ha observado que la exposición de los bebés a los antibióticos provoca un estado proinflamatorio y retrasa el desarrollo y la maduración de la microbiota intestinal en comparación con sus homólogos no expuestos. En tales circunstancias, la recuperación de la microbiota intestinal es más difícil y requiere más tiempo que la de los adultos tratados con antibióticos (34).

-Ambiente.

También se ha informado que factores ambientales como el lugar de nacimiento y la ubicación geográfica influyen en los patrones iniciales de colonización de la microbiota intestinal infantil. Por ejemplo, si bien el entorno hospitalario contribuye ambiente antiséptico para el trabajo de parto y el parto, también presenta una posible ruta de exposición de bacterias resistentes a los antibióticos, especialmente en el caso del parto por CS (35).

4.2 Modulación de la microbiota materna durante la gestación.

Como hemos visto que la microbiota materna influye en el desarrollo de la microbiota infantil, en el asentamiento precoz, y este a su vez en el desarrollo del sistema inmune del niño, el embarazo es una etapa crítica durante la cual la salud de la madre puede afectar directamente a la salud del bebé (37).

Durante el embarazo, la manipulación del microbioma intestinal puede ser beneficiosa para la salud de la madre y el bebé (38).

Hay una literatura limitada que examina la asociación entre la ingesta de macronutrientes y micronutrientes maternos y el microbioma intestinal infantil y materno (38).

Se han realizado investigaciones detalladas sobre los patrones dietéticos de las dietas mediterráneas, occidentales, bajas en grasas y altas en fibra. Algunas de ellas, han demostrado que la dieta occidental tiene un impacto más significativo en el microbioma intestinal que el IMC. Se ha demostrado que las dietas con una alta cantidad de fibra tienen la capacidad de aumentar la abundancia de las bacterias que producen SCFA específicas. Esto se opone a dietas que contienen una gran cantidad de grasas animales, grasas saturadas y proteínas, que han demostrado ser perjudiciales (38).

La fibra y, en menor grado, la grasa, se han identificado como moduladores importantes del microbioma intestinal humano (38).

El intestino grueso (donde los microbios están más concentrados) recibe alrededor de 20 a 60 g de carbohidratos no digeridos al día. Esto es mayor que la cantidad de grasa y proteína que llegan al colon, que se digieren fácilmente en el tracto gastrointestinal superior, y por lo tanto es más probable que tengan un impacto en la microbiota intestinal pequeño. En las dietas altas en grasas (>35 % de la ingesta total de energía), una mayor proporción de grasa llegará al colon, y se plantea la hipótesis de que esto causa la reducción de las bacterias generalmente utilizadas para la degradación de carbohidratos, causando un cambio en el microbioma en su conjunto. Sin embargo, las dietas con una alta cantidad de fibra (más de 25 g/d) están relacionadas con una mayor cantidad relativa de bacterias productoras de SCFA (tales como *Holdemania* y *Roseburia*) y un agotamiento relativo de los productores de lactato (tales como *Collinsella*), y la primera se relaciona directamente con perfiles metabólicos beneficiosos (38).

Varios estudios de cohortes de nacimiento han demostrado que aumentar la ingesta de ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga de omega-3 (LCPUFA) durante el embarazo puede reducir el riesgo de asma, sensibilización a los ácaros del polvo domésticos y el riesgo de DA. Se ha propuesto la suplementación de LCPUFA, a través de la administración de aceite de pescado durante el embarazo y los primeros años de vida, para la prevención de la sensibilización alérgica y las enfermedades atópicas (39).

La exposición al sol y la dieta influyen en los niveles de VD (vitamina D), lo que lo convierte en un importante factor modificable en la prevención de alergias. Se ha sugerido que los niños nacidos de madres que no consumieron VD durante el embarazo tienen una mayor probabilidad de desarrollar EA. Además, estudios transversales mostraron que, los niños nacidos durante el otoño y el invierno tienen una mayor probabilidad de desarrollar EA que los niños nacidos durante la primavera y el verano. Un metanálisis reciente de cuatro estudios prospectivos de cohortes encontró que la VD materna baja durante el embarazo estaba relacionada con un mayor riesgo de EA en la descendencia (39).

Además, las exposiciones durante el embarazo, como el tabaquismo, influyen en el microbioma intestinal materno. Usando un modelo de ratón, Zubcevic et al. examinaron las

alteraciones en el microbioma intestinal materno en respuesta a la exposición a la nicotina durante el embarazo (40).

Además de lo que se ha mencionado anteriormente, existen otros mecanismos que nos permiten modular la microbiota de la madre durante la gestación, sobre los que todavía se requiere más investigación, como son los prebióticos y los probióticos.

1.Prebióticos.

Los prebióticos son productos alimenticios que fomentan el crecimiento y/o la actividad de microorganismos beneficiosos. Los oligosacáridos resistentes a la digestión del intestino delgado son el ejemplo más común. Como sugieren los experimentos con animales, la administración de prebióticos durante el embarazo podría ser una alternativa más segura que el uso de probióticos para controlar la microbiota intestinal materna. En un modelo de ratón con dermatitis atópica, la suplementación materna prenatal con un fructo-oligosacárido alteró el microbioma intestinal de la descendencia y suprimió el aumento de las puntuaciones clínicas de gravedad de la piel y el comportamiento de rascado en la descendencia.

La evidencia de estudios en animales muestra claramente que la suplementación materna con prebióticos durante el embarazo puede reducir las características de la enfermedad alérgica en la descendencia. Por ejemplo, en ratones, el consumo materno de oligosacáridos no digeribles durante el embarazo se asocia con una disminución de la dermatitis y la enfermedad alérgica de las vías respiratorias y en los cerdos, con un aumento de la inmunidad α Th1 y Treg₁. Sin embargo, si bien hay una serie de ensayos relacionados en curso, la eficacia de la suplementación con prebióticos durante el embarazo en humanos sigue siendo incierta (41).

Dos investigaciones realizadas en Japón y Alemania estudiaron cómo la suplementación prebiótica afecta los recuentos bacterianos de los niños. En el estudio llevado a cabo en Alemania, en el que las mujeres recibieron prebióticos; galactooligosacáridos (GOS) y fructooligosacáridos de cadena larga (lcFOS) o un placebo desde las 25 semanas de gestación hasta el parto ($n = 48$), no se observaron diferencias significativas en los porcentajes de *bifidobacterias* presentes en las heces del bebé a los 5, 20 y 182 días de edad. Por el contrario, en el estudio basado en Japón ($n = 84$), con mujeres complementadas durante el

embarazo y la lactancia con FOS o un placebo, se detectó una diferencia significativa límite en el número de *bifidobacterias* en el grupo de intervención en comparación con el grupo de control ($P = 0,50$), y un aumento del número de especies de *Bifidobacterium longum* ($P = 0,01$) (42).

2.Probióticos.

El consumo de probióticos puede ser una alternativa eficaz para suministrar bacterias beneficiosas y restaurar la disfunción intestinal (43).

Como la inflamación de tipo Th2 es la característica básica de la EA; por un lado, los probióticos orales pueden inhibir la respuesta de Th2 al mismo tiempo que fomentan una respuesta inmunitaria dirigida hacia Th1 y, además, para lograr el efecto del tratamiento de la EA, pueden inducir la tolerancia inmune y mantener el equilibrio de Th1/Th2. Se ha encontrado que los probióticos orales pueden reducir la colonización anormal de *Staphylococcus aureus* y otras bacterias, restaurar la diversidad de la microbiota, ayudar a recuperar la función de la barrera intestinal y aliviar los síntomas clínicos de la EA (44).

Los probióticos aumentan el contenido de SCFA en la luz intestinal y fomentan la síntesis de nutrientes como aminoácidos y vitaminas en el huésped.

Especialmente, el SCFA, que incluye acetato, propionato y butirato, conduce a un entorno intestinal con un valor de pH bajo para inhibir el crecimiento de patógenos. Además, los probióticos compiten contra los patógenos, incluida la competencia por los sustratos de nutrientes y los nichos ecológicos, y estas interacciones ayudan a reducir proliferación excesiva de patógenos en el intestino. Por lo tanto, los probióticos pueden aliviar las manifestaciones clínicas de la EA al alterar la composición microbiana intestinal, las funciones metabólicas y las respuestas inmunitarias (43).

La mayoría de los estudios de intervención probiótica se limitan al uso de cepas de *Lactobacillos* y *Bifidobacteria*. Los efectos beneficiosos de estas cepas son complejos (36).

Existe controversia con respecto a los efectos preventivos y útiles de los probióticos en el desarrollo de trastornos alérgicos mediados por el sistema inmunitario. Si bien varios ensayos

clínicos revelaron el efecto beneficioso de los probióticos maternos en la reducción del riesgo de condiciones alérgicas otros no confirmaron una ventaja del tratamiento probiótico.

Se dispone de datos limitados sobre el mecanismo de acción y sobre el efecto de los probióticos en el eje de la microbiota intestinal materno-fetal. Hay buena evidencia de que las bacterias probióticas derivadas de la madre pueden colonizar el tracto gastrointestinal de los bebés y persistir allí durante 1 a 2 años. Sin embargo, otro estudio reveló que la cepa probiótica *Lactobacillus rhamnosus GG* aumentó la colonización intestinal infantil por *Bifidobacterium* spp, pero no por sí sola cuando se administra a las madres al final del embarazo. Esto sugiere que los probióticos pueden promover la siembra fetal con otras bacterias, probablemente a través de la acción de los metabolitos bacterianos. También existe la posibilidad de que diferentes bacterias probióticas puedan tener diferentes habilidades para ser transferidas de la madre al bebé. Dado que no hay consenso sobre el impacto real de la ingesta materna de probióticos en la composición de la microbiota intestinal fetal y los problemas de salud, se necesitan más investigaciones (36).

Varios estudios han demostrado efectos relativamente favorables de la administración de probióticos durante el período perinatal. La suplementación materna con *Lactobacillus rhamnosus GG* (LGG; 2×10^9 UFC/día) durante el embarazo tardío (30-36 semanas) mostró una colonización con LGG en el intestino del bebé que en algunos casos permaneció estable hasta 24 meses. Por el contrario, la colonización intestinal de las especies de *Bifidobacterium* se mejoró con la administración de LGG ($1,8 \times 10^{10}$ UFC/día) desde las 36 semanas de gestación hasta el parto, pero no con LGG en bebés amamantados. Curiosamente, la transferencia de LGG entre la madre y el bebé, según se informa, establece más diversidad en *Bifidobacterium* en el intestino del bebé. Algunos estudios examinaron la seguridad de la administración de probióticos durante el embarazo. Sin embargo, no mostraron un efecto adverso significativo. Las investigaciones revelaron que la suplementación probiótica durante el embarazo es segura y efectiva para prevenir la preeclampsia, la diabetes gestacional, las infecciones vaginales, el aumento de peso materno e infantil y las enfermedades infantiles posteriores. La suplementación con probióticos maternos solo durante la gestación dio lugar a la aparición de bacterias en las muestras fecales de sus recién nacidos amamantados, incluso en aquellos nacidos por cesárea y, por lo tanto, carecen de

exposición al microbioma vaginal. Esto destaca el papel crucial que juega la leche materna en la transmisión de microbios a los bebés (45).

Tabla 1. Efectos de los probióticos sobre las manifestaciones clínicas de la EA en diferentes grupos. Adaptado de Fang et al.2021 (43).

Probióticos	Participantes	Resultado
<i>B. breve M-16V</i> y <i>B. longum BB536</i>	Mujeres embarazadas; N=130	Los probióticos redujeron significativamente el riesgo de desarrollar eccema y EA (46).
<i>L rhamnosus GG</i> , <i>B. animalis subsp. lactis Bb-12</i> , y <i>L. acidophilus La-5</i> .	Mujeres embarazadas; N=415	El consumo de probióticos disminuyó significativamente la proporción de células Th22 y previno la EA en su descendencia (47).
<i>Lactobacillus GG ATCC53103</i>	Mujeres embarazadas con antecedentes familiares de alergia. N=105	<i>Lactobacillus GG</i> no redujo la incidencia de la EA ni alteró su gravedad (48).
<i>L rhamnosus GG</i> , <i>L. acidophilus La-5</i> , y <i>B. animalis subsp. lactis Bb-12</i>	Mujeres embarazadas; N=415	Los probióticos redujeron la incidencia acumulada de EA, pero no afectaron la sensibilización atópica (49).
<i>Bifidobacterium infantis</i> , <i>Streptococcus thermophilus</i> , y <i>Bifidobacterium lactis</i>	Bebés prematuros; N=1099	Los probióticos no afectaron la incidencia de enfermedades alérgicas y sensibilización atópica (50).
<i>L rhamnosus HN001</i>	Bebés N=474	<i>L. rhamnosus HN001</i> ejerció el efecto protector contra el eccema cuando se administró solo durante los primeros 2 años y se extendió hasta al menos los 4 años (51).
<i>B. breve M-16V</i> y mezcla de oligosacáridos	Lactantes <7 meses con dermatitis atópica; N=90	Sin efecto sobre los marcadores AD (52).
<i>L rhamnosus MP108</i>	Niños de 4 a 48 meses con AD; N=66	<i>L. rhamnosus MP108</i> disminuyó las puntuaciones SCORAD (53).
<i>L. acidophilus DDS-1</i> , <i>B. lactis UABLA-12</i> con fructooligosacáridos.	Niños de 1-3 años con moderado a severo AD; N=90	La mejoría clínica se asoció con la administración de la mezcla probiótica (54).

<i>L. plantarum</i> CJLP133	Niños de 12 meses a 13 años; N=118	<i>L. plantarum</i> CJLP133 disminuyó la puntuación SCORAD y el recuento total de eosinófilos. IF-y e IL-4 se redujeron significativamente en comparación con las mediciones iniciales (55).
<i>L. paracasei</i> y <i>L. fermentum</i>	Niños de 1 a 18 años con DA de moderada a grave	Los probióticos mejoraron significativamente los síntomas clínicos de la EA (56).
<i>Lactobacillus pentosus</i>	Niños de 2 a 13 años; N=82	Los probióticos redujeron significativamente las puntuaciones SCORAD, pero la mejora de los síntomas clínicos no tuvo diferencias entre los grupos de probióticos y placebo (57).
<i>Bifidobacterium lactis</i> CECT 8145, <i>B. longum</i> CECT 7347, and <i>Lactobacillus casei</i> CECT 9104	Niños de 4 a 17 años con DA moderada; N=50	El índice SCORAD y el uso de esteroides tropicales se redujeron significativamente en el grupo de probióticos en comparación con el grupo de control (58).
<i>B. animalis</i> subsp <i>lactis</i> LKM512	Pacientes adultos N=44	<i>B. animalis</i> subsp <i>lactis</i> LKM512 disminuyó la picazón y las puntuaciones de calidad de vida específicas de dermatología a través del ácido quinurénico del metabolismo del triptófano (59).
Heat-killed <i>L. paracasei</i> K71	Pacientes adultos N=34	<i>L. paracasei</i> K71 redujo significativamente las puntuaciones de gravedad de la piel (60).

5 Conclusiones.

1. El asentamiento precoz de la microbiota se produce durante los primeros 1000 días de vida, estableciendo una microbiota resiliente que nos acompañará a lo largo de la vida. La colonización temprana por un consorcio microbiano durante esta ventana de tiempo crítica es esencial para el adecuado desarrollo del sistema inmunológico.
2. La microbiota materna está indudablemente involucrada en el desarrollo embrionario y en la regulación de la salud infantil, teniendo efectos a largo plazo durante la vida postnatal.
3. Existen una serie de factores perinatales que afectan la colonización inicial de microbios en el intestino de los niños, tales como la dieta materna, la edad gestacional, la genética, el modo de nacimiento, el consumo de antibióticos por parte de la madre y/o de la descendencia, la dieta infantil y el ambiente.
4. En cuanto a posibles estrategias de modulación de la microbiota materna, se pueden considerar el consumo de prebióticos y probióticos, así como la modificación de aspectos de la dieta materna. Sin embargo, aún se necesita más investigación al respecto.

6 Bibliografía.

1. Dermatitis atópica. (2016, enero 14). Fundación Piel Sana AEDV; Fundación Piel Sana Academia Española de Dermatología y Venereología. <https://aedv.fundacionpielsana.es/wikiderma/dermatitis-atopica/>.
2. Rojas A R, Quezada L A. Relación entre dermatitis atópica y alergia alimentaria. *Rev Chil Pediatr.* 2013 Jul;84(4):438–50.
3. Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, Christen-Zaech S, Deleuran M, Fink-Wagner A, et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology.* 2018 May 20;32(5):657–82.
4. Martorell-Aragonés A, Martorell-calatayud C, Martorell-Calatayud A. Avances en el diagnóstico y tratamiento de la dermatitis atópica. *Anales de Pediatría Continuada.* 2011 Mar;9(2):73–80.
5. Sroka-Tomaszewska J, Trzeciak M. Molecular Mechanisms of Atopic Dermatitis Pathogenesis. *Int J Mol Sci.* 2021 Apr 16;22(8):4130.
6. Frazier W, Bhardwaj N. Atopic Dermatitis: Diagnosis and Treatment. *Am Fam Physician.* 2020;101(10):590–8.
7. Mahmud MdR, Akter S, Tamanna SK, Mazumder L, Esti IZ, Banerjee S, et al. Impact of gut microbiome on skin health: gut-skin axis observed through the lenses of therapeutics and skin diseases. *Gut Microbes.* 2022 Dec 31;14(1).
8. Información Sobre la Microbiota Intestinal. (2020, febrero 19). Gut Microbiota for Health; European Society of Neurogastroenterology and Motility. <https://www.gutmicrobiotaforhealth.com/es/sobre-la-microbiota-intestinal/>.
9. Aires J. First 1000 Days of Life: Consequences of Antibiotics on Gut Microbiota. *Front Microbiol.* 2021 May 19;12.
10. Robertson RC, Manges AR, Finlay BB, Prendergast AJ. The Human Microbiome and Child Growth – First 1000 Days and Beyond. *Trends Microbiol.* 2019 Feb;27(2):131–47.
11. Kalbermatter C, Fernandez Trigo N, Christensen S, Ganal-Vonarburg SC. Maternal Microbiota, Early Life Colonization and Breast Milk Drive Immune Development in the Newborn. *Front Immunol.* 2021 May 13;12.

12. Jenmalm MC. The mother–offspring dyad: microbial transmission, immune interactions and allergy development. *J Intern Med.* 2017 Dec 14;282(6):484–95.
13. Bogaert D, van Beveren GJ, de Koff EM, Lusarreta Parga P, Balcazar Lopez CE, Koppensteiner L, et al. Mother-to-infant microbiota transmission and infant microbiota development across multiple body sites. *Cell Host Microbe.* 2023 Mar 8;31(3):447-460.e6.
14. Sampaio-Maia B, & MSF. Acquisition and maturation of oral microbiome throughout childhood: An update. *Dental Research Journal*, 11(3), 291. 2014;
15. Zhang C, Li L, Jin B, Xu X, Zuo X, Li Y, et al. The Effects of Delivery Mode on the Gut Microbiota and Health: State of Art. *Front Microbiol.* 2021 Dec 23;12.
16. Gensollen T, Blumberg RS. Correlation between early-life regulation of the immune system by microbiota and allergy development. *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2017 Apr;139(4):1084–91.
17. Wang B, Yao M, Lv L, Ling Z, Li L. The Human Microbiota in Health and Disease. *Engineering.* 2017 Feb;3(1):71–82.
18. del Campo-Moreno R, Alarcón-Cavero T, D’Auria G, Delgado-Palacio S, Ferrer-Martínez M. Microbiota en la salud humana: técnicas de caracterización y transferencia. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2018 Apr;36(4):241–5.
19. Otero O. ¿Qué es la microbiota? 2023.
20. Marko M, Pawliczak R. The role of microbiota in allergy development. *Alergologia Polska - Polish Journal of Allergology.* 2017 Apr;4(2):58–62.
21. Pantazi AC, Mihai CM, Balasa AL, Chisnoiu T, Lupu A, Frecus CE, et al. Relationship between Gut Microbiota and Allergies in Children: A Literature Review. *Nutrients.* 2023 May 29;15(11):2529.
22. Tuniyazi M, Li S, Hu X, Fu Y, Zhang N. The Role of Early Life Microbiota Composition in the Development of Allergic Diseases. *Microorganisms.* 2022 Jun 9;10(6):1190.
23. Guarner F. Papel de la flora intestinal en la salud y en la enfermedad. *Nutricion hospitalaria: organo oficial de la Sociedad Espanola de Nutricion Parenteral y Entera.* 2007;22:14–9.

24. Kim J, Kim H. Microbiome of the Skin and Gut in Atopic Dermatitis (AD): Understanding the Pathophysiology and Finding Novel Management Strategies. *J Clin Med*. 2019 Apr 2;8(4):444.
25. Peroni DG, Nuzzi G, Trambusti I, Di Cicco ME, Comberiat P. Microbiome Composition and Its Impact on the Development of Allergic Diseases. *Front Immunol*. 2020 Apr 23;11.
26. Khadka VD, Key FM, Romo-González C, Martínez-Gayosso A, Campos-Cabrera BL, Gerónimo-Gallegos A, et al. The Skin Microbiome of Patients With Atopic Dermatitis Normalizes Gradually During Treatment. *Front Cell Infect Microbiol*. 2021 Sep 24;11.
27. Jiménez Ortega AI, Martínez García RM, Velasco Rodríguez-Belvis M, Martínez Zazo A, Salas González M^a D, Cuadrado-Soto E. Nutrition and microbiota in pediatric population. Health implications. *Nutr Hosp*. 2020;
28. ISAPP - international scientific association for probiotics and prebiotics. (2018, octubre 31). [Isappscience.org](https://isappscience.org); International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics. <https://isappscience.org>.
29. Pascal M, Perez-Gordo M, Caballero T, Escribese MM, Lopez Longo MN, Luengo O, et al. Microbiome and Allergic Diseases. *Front Immunol*. 2018 Jul 17;9.
30. Di Simone N, Santamaria Ortiz A, Specchia M, Tersigni C, Villa P, Gasbarrini A, et al. Recent Insights on the Maternal Microbiota: Impact on Pregnancy Outcomes. *Front Immunol*. 2020 Oct 23;11.
31. Nyangahu DD, Jaspán HB. Influence of maternal microbiota during pregnancy on infant immunity. *Clin Exp Immunol*. 2019 Sep 2;198(1):47–56.
32. Jašarević E, Bale TL. Prenatal and postnatal contributions of the maternal microbiome on offspring programming. *Front Neuroendocrinol*. 2019 Oct;55:100797.
33. Nyangahu DD, Lennard KS, Brown BP, Darby MG, Wendoh JM, Havyarimana E, et al. Disruption of maternal gut microbiota during gestation alters offspring microbiota and immunity. *Microbiome*. 2018 Dec 7;6(1):124.
34. Tian M, Li Q, Zheng T, Yang S, Chen F, Guan W, et al. Maternal microbe-specific modulation of the offspring microbiome and development during pregnancy and lactation. *Gut Microbes*. 2023 Dec 31;15(1).

35. Linehan K, Dempsey EM, Ryan CA, Ross RP, Stanton C. First encounters of the microbial kind: perinatal factors direct infant gut microbiome establishment. *Microbiome Research Reports*. 2022;
36. Miko E, Csaszar A, Bodis J, Kovacs K. The Maternal–Fetal Gut Microbiota Axis: Physiological Changes, Dietary Influence, and Modulation Possibilities. *Life*. 2022 Mar 15;12(3):424.
37. Bagherzadeh R, Gharibi T, Safavi B, Mohammadi SZ, Karami F, Keshavarz S. Pregnancy; an opportunity to return to a healthy lifestyle: a qualitative study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2021 Dec 5;21(1):751.
38. Maher SE, O’Brien EC, Moore RL, Byrne DF, Geraghty AA, Saldova R, et al. The association between the maternal diet and the maternal and infant gut microbiome: a systematic review. *British Journal of Nutrition*. 2023 May 14;129(9):1491–9.
39. Trikamjee T, Comberati P, D’Auria E, Peroni D, Zuccotti GV. Nutritional Factors in the Prevention of Atopic Dermatitis in Children. *Front Pediatr*. 2021 Jan 12;8.
40. Sinha T, Brushett S, Prins J, Zhernakova A. The maternal gut microbiome during pregnancy and its role in maternal and infant health. *Curr Opin Microbiol*. 2023 Aug;74:102309.
41. Vuillermin PJ, Macia L, Nanan R, Tang ML, Collier F, Brix S. The maternal microbiome during pregnancy and allergic disease in the offspring. *Semin Immunopathol*. 2017 Nov 16;39(6):669–75.
42. Zaidi AZ, Moore SE, Okala SG. Impact of Maternal Nutritional Supplementation during Pregnancy and Lactation on the Infant Gut or Breastmilk Microbiota: A Systematic Review. *Nutrients*. 2021 Mar 30;13(4):1137.
43. Fang Z, Li L, Zhang H, Zhao J, Lu W, Chen W. Gut Microbiota, Probiotics, and Their Interactions in Prevention and Treatment of Atopic Dermatitis: A Review. *Front Immunol*. 2021 Jul 14;12.
44. Liu Y, Du X, Zhai S, Tang X, Liu C, Li W. Gut microbiota and atopic dermatitis in children: a scoping review. *BMC Pediatr*. 2022 Dec 2;22(1):323.
45. Jeong S. Factors influencing development of the infant microbiota: from prenatal period to early infancy. *Clin Exp Pediatr*. 2022 Sep 15;65(9):438–47.

46. Enomoto T, Sowa M, Nishimori K, Shimazu S, Yoshida A, Yamada K, et al. Effects of Bifidobacterial Supplementation to Pregnant Women and Infants in the Prevention of Allergy Development in Infants and on Fecal Microbiota. *Allergology International*. 2014;63(4):575–85.
47. Rø ADB, Simpson MR, Rø TB, Storrø O, Johnsen R, Videm V, et al. Reduced Th22 cell proportion and prevention of atopic dermatitis in infants following maternal probiotic supplementation. *Clinical & Experimental Allergy*. 2017 Aug 21;47(8):1014–21.
48. Kopp MV, Hennemuth I, Heinzmann A, Urbanek R. Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Probiotics for Primary Prevention: No Clinical Effects of *Lactobacillus* GG Supplementation. *Pediatrics*. 2008 Apr 1;121(4):e850–6.
49. Dotterud CK, Storrø O, Johnsen R, Øien T. Probiotics in pregnant women to prevent allergic disease: a randomized, double-blind trial. *British Journal of Dermatology*. 2010 Sep;163(3):616–23.
50. Plummer EL, Chebar Lozinsky A, Tobin JM, Uebergang JB, Axelrad C, Garland SM, et al. Postnatal probiotics and allergic disease in very preterm infants: Sub-study to the *ProPrams* randomized trial. *Allergy*. 2020 Jan 8;75(1):127–36.
51. Wickens K, Black P, Stanley T V., Mitchell E, Barthow C, Fitzharris P, et al. A protective effect of *Lactobacillus rhamnosus* HN 001 against eczema in the first 2 years of life persists to age 4 years. *Clinical & Experimental Allergy*. 2012 Jul 15;42(7):1071–9.
52. van der Aa LB, Lutter R, Heymans HSA, Smids BS, Dekker T, van Aalderen WMC, et al. No detectable beneficial systemic immunomodulatory effects of a specific synbiotic mixture in infants with atopic dermatitis. *Clinical & Experimental Allergy*. 2012 Apr 18;42(4):531–9.
53. Wu YJ, Wu WF, Hung CW, Ku MS, Liao PF, Sun HL, et al. Evaluation of efficacy and safety of *Lactobacillus rhamnosus* in children aged 4–48 months with atopic dermatitis: An 8-week, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*. 2017 Oct;50(5):684–92.

54. Gerasimov S V., Vasjuta V V., Myhovych OO, Bondarchuk LI. Probiotic Supplement Reduces Atopic Dermatitis in Preschool Children. *Am J Clin Dermatol*. 2010 Oct;11(5):351–61.
55. Han Y, Kim B, Ban J, Lee J, Kim BJ, Choi BS, et al. A randomized trial of *Lactobacillus plantarum* CJLP 133 for the treatment of atopic dermatitis. *Pediatric Allergy and Immunology*. 2012 Nov 11;23(7):667–73.
56. Wang I -J., Wang J -Y. Children with atopic dermatitis show clinical improvement after *Lactobacillus* exposure. *Clinical & Experimental Allergy*. 2015 Apr 19;45(4):779–87.
57. Ahn SH, Yoon W, Lee SY, Shin HS, Lim MY, Nam YD, et al. Effects of *Lactobacillus pentosus* in Children with Allergen-Sensitized Atopic Dermatitis. *J Korean Med Sci*. 2020;35(18).
58. Navarro-López V, Ramírez-Boscá A, Ramón-Vidal D, Ruzafa-Costas B, Genovés-Martínez S, Chenoll-Cuadros E, et al. Effect of Oral Administration of a Mixture of Probiotic Strains on SCORAD Index and Use of Topical Steroids in Young Patients With Moderate Atopic Dermatitis. *JAMA Dermatol*. 2018 Jan 1;154(1):37.
59. Matsumoto M, Ebata T, Hirooka J, Hosoya R, Inoue N, Itami S, et al. Antipruritic effects of the probiotic strain LKM512 in adults with atopic dermatitis. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 2014 Aug;113(2):209-216.e7.
60. MOROI M, UCHI S, NAKAMURA K, SATO S, SHIMIZU N, FUJII M, et al. Beneficial effect of a diet containing heat-killed *Lactobacillus paracasei* K71 on adult type atopic dermatitis. *J Dermatol*. 2011 Feb;38(2):131–9.