

ARTÍCULO DE REVISIÓN

**La microbiota intestinal en el desarrollo del sistema inmune del recién nacido**

**Intestinal microbiota in the development of the neonate's immune system**

**Dra. Deyanira La Rosa Hernández, Dr. Enrique José Gómez Cabeza,  
Dra. Niurka Sánchez Castañeda**

Instituto de Gastroenterología. La Habana, Cuba.

---

**RESUMEN**

La microbiota intestinal comprende al conjunto de microorganismos comensales que cohabitan en simbiosis con el individuo. Su programación intraútero y colonización ulterior son factores determinantes en la maduración del sistema inmune. Para enriquecer nuestros conocimientos sobre el efecto de la microbiota intestinal en la maduración del sistema inmune en el niño, se realizó una revisión bibliográfica tras consultar las bases de datos *Google*, *Medline* y el Localizador de Información de Salud de Infomed, con la utilización de descriptores como microbiota intestinal, sistema inmune, *gut microbiota*.

**Palabras clave:** microbiota intestinal, sistema inmune, maduración inmunológica.

---

**ABSTRACT**

Intestinal microbiota covers the set of commensal microorganisms that live together with the individual. The intrauterine programming and further colonization are determining factors in maturation of the immune system. With the purpose of expanding our knowledge on the effect of the intestinal microbiota in the child's immune system maturation, a literature review was made supported on *Google*,

Medline databases and the Infomed health information searcher and using intestinal microbiota, immune system, gut microbiota as subject headings.

**Keywords:** intestinal microbiota, immune system, immune maturation.

---

## INTRODUCCIÓN

El término microbiota ha sustituido la definición de antaño de flora microbiológica, hoy día equivocada y desactualizada.<sup>1</sup> Se entiende por microbiota al conjunto de microorganismos que cohabitan en diferentes regiones anatómicas de individuos sanos, en un nicho ecológico determinado.<sup>1-3</sup> Su composición es diversa y especializada, dependiente de la región o tracto donde se localice.<sup>1-3</sup> Estos microorganismos conviven en contacto directo con el hombre, y mantienen una relación simbiótica con beneficios bidireccionales.<sup>1-7</sup>

Un factor crítico que define la composición y distribución de las colonias, está asociado con los requerimientos nutricionales, que obtienen del microambiente en el cual se asientan.<sup>4-7</sup> El proceso de colonización de los microorganismos comensales es dinámico, con una participación activa en el desarrollo del sistema inmune.<sup>5-7</sup>

Al nacimiento, el neonato cuenta con un sistema inmunitario inmaduro, que precisa de los estímulos inmunogénicos de la microbiota en desarrollo para su maduración.<sup>6-8</sup> El papel de la microbiota humana en el proceso salud-enfermedad se ha redefinido durante los recientes años, y su rol fisiológico se ha enriquecido.<sup>8-13</sup>

Hoy día son numerosos los temas de investigación que relacionan la microbiota intestinal en la génesis de diversos padecimientos,<sup>12-14</sup> por lo que las terapias nutricionales aplicadas en enfermedades atópicas e inflamatorias, se han sustentado en la satisfacción de los requerimientos nutricionales y en la selección de inmunoreguladores e inductores de desarrollo microbiológico.<sup>12-14</sup>

## DESARROLLO

### La microbiota intestinal y el sistema inmune

De manera particular, las comunidades microbianas que componen el tracto gastrointestinal han sido denominadas como microbiota intestinal o comensal, la mayor parte reside en el intestino grueso, y superan las cifras de  $10^{12}$ - $10^{14}$  entidades.<sup>1</sup> Estos microorganismos mantienen una relación simbiótica con el huésped, en la cual la microbiota contribuye a múltiples procesos fisiológicos del individuo, y obtiene de este el entorno y los nutrientes que precisa para su supervivencia.<sup>2,3</sup> La microbiota intestinal juega un papel activo en la digestión y fermentación de carbohidratos, en la producción de vitaminas, en el desarrollo y maduración del sistema inmunitario mucosal gastrointestinal (GALT) y en la defensa frente a patógenos intestinales.<sup>1-4</sup>

Al nacimiento, el recién nacido cuenta con un sistema inmunitario completo, pero relativamente inmaduro, reflejo de la inmadurez de los mediadores y efectores de la respuesta inmunitaria.<sup>14-17</sup> En este proceso de maduración los microorganismos comensales juegan un papel clave,<sup>17-21</sup> constituyen uno de los primeros estímulos inmunógenos que el neonato enfrenta,<sup>14-17,22-27</sup> y su reconocimiento corre a cargo de receptores presentes en las células del sistema inmunitario inespecífico, fundamentalmente: células dendríticas (CD) y macrófagos, que reconocen patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs) expresados por las bacterias, virus y hongos que componen la microbiota.<sup>18-21,28-35</sup> Los *toll like receptor* (TLR) constituyen los receptores encargados de este reconocimiento, tras el cual se activan una serie de señales bioquímicas en el interior de las CD y los macrófagos que conducen a la tolerancia inmunitaria, es decir, a la ausencia de respuesta inmune frente a microorganismos comensales.<sup>33-35</sup> La magnitud y calidad de esta respuesta depende del tipo de microorganismo, concentración y microambiente.<sup>27-31,33-35</sup>

En este proceso se involucra, además, la acción de citocinas, que actúan como mediadores de la respuesta inmune. Estas son proteínas secretadas por las células del sistema inmunitario. Las citocinas preferencialmente involucradas en este proceso de regulación son: el factor de crecimiento transformante beta (TGF- $\beta$ ) y la interleucina 10 (IL-10). La tolerancia inmunitaria es esencial frente a inmunógenos dietéticos y microorganismos comensales.<sup>12,13,32-35</sup> Garantiza la ausencia de respuesta inmune ante la amplia gama de inmunógenos dietéticos y microorganismos comensales a los que se expone el individuo. Profundizar en los mecanismos moleculares que participan en el reconocimiento e inducción de las respuestas inmunológicas frente a la microbiota intestinal, es una premisa en la búsqueda de opciones terapéuticas, por lo que deben incrementarse los esfuerzos investigativos en este campo.

La mayoría de las bacterias del intestino pueden expresar los mismos PAMPs que las bacterias patógenas.<sup>36-40</sup> El reconocimiento mediado por los TLR puede inducir tolerancia o inflamación, en dependencia del microambiente.<sup>32-35,41-43</sup> Los TLR expresados hacia la región baso lateral de las células epiteliales intestinales inducen respuestas proinflamatorias y limitan el reconocimiento de los PAMPs para aquellos microorganismos, generalmente patógenos, que hayan sido capaces de atravesar la barrera epitelial.<sup>3,35,41-43</sup> La activación de CD y macrófagos también repercute sobre la respuesta humoral.<sup>44</sup>

Estudios realizados en Japón y Estados Unidos han demostrado que como resultado de la cooperación celular entre los linajes de linfocitos B y T, específicamente los linfocitos T cooperadores, o *T Helper* 17 (TH 17) y los linfocitos B, se promueve la diferenciación de los linfocitos B hacia células plasmáticas secretoras de inmunoglobulina A (IgA).<sup>45-47</sup> De esta manera, la microbiota intestinal establece nexos entre la respuesta innata y adaptativa.<sup>48-52</sup> La producción de IgA decrece marcadamente en roedores sin microbiota,<sup>46</sup> los mecanismos de regulación de este proceso no están totalmente esclarecidos, y las evidencias apuntan hacia la inducción por los microorganismos comensales de factores de transcripción para el cambio de clase hacia IgA.<sup>46</sup> Se precisan estudios que evalúen la reversibilidad de este fenómeno, tras la restitución de la microbiota intestinal.

### **Programación intraútero**

Hasta hace pocos años se consideraba que, inmediatamente después del nacimiento, se iniciaba la colonización del aparato gastrointestinal, a partir de la cavidad oral y dependiente de la exposición al medio extrauterino,<sup>1,2</sup> pero estudios recientes han demostrado que el desarrollo de la microbiota intestinal del recién nacido se programa desde la vida intraútero.<sup>2</sup> La teoría de que durante la etapa fetal el intestino se

encuentra estéril y que las exposiciones a los microorganismos maternos ocurren tras el nacimiento, ha sido modificada a la luz de noveles investigaciones, que demuestran que los primeros contactos con la microbiota intestinal materna los tiene el feto a través de la placenta y el líquido amniótico.<sup>3</sup> Luego, continúa la colonización masiva del intestino fetal durante el nacimiento, por contacto con bacterias maternas de la región perianal.<sup>4,5</sup>

La presencia de bacterias procedentes de la microbiota intestinal y cutánea de origen materno en tejidos placentarios demuestra la transferencia microbiológica materno-fetal.<sup>6</sup> Inicialmente estos resultados fueron evaluados en placentas procedentes de partos pretérminos, lo cual se asoció como factor de riesgo a la prematuridad; sin embargo, los estudios realizados en recién nacidos a término sanos,<sup>7</sup> han demostrado un comportamiento similar, aun para diferentes vías de parto, ya sea por cesárea o por vía vaginal, sin asociación a proceso séptico o inflamatorio.<sup>7</sup> Estos hallazgos han flexibilizado la interpretación inicial dada a la presencia de DNA bacteriano de la microbiota materna en el líquido amniótico, placenta y meconio, como indicadores de disregulación mucosal y ruptura de barreras naturales.<sup>7</sup>

Hoy día es aceptado por la comunidad científica internacional que durante la gestación la exposición intraútero a microorganismos maternos no patógenos ocurre, y es dependiente del estado nutricional, metabólico e inmunológico de la madre.<sup>2,8,9</sup> La promoción de investigaciones de casos y controles para caracterizar los factores de riesgo materno que influyen en el desarrollo de la microbiota intestinal del recién nacido, son de gran interés en el campo investigativo actual.<sup>1-7</sup>

### **Colonización**

Tras el nacimiento, se inicia la colonización intestinal del neonato, en la que priman los microorganismos anaerobios facultativos, como: enterobacterias y lactobacilos, seguidos por otros anaerobios no facultativos, como *bifidobacterium*, bacteroides y *clostridium*.<sup>10</sup>

El intestino delgado es rico en enzimas monosacaridasas y disacaridasas, particularmente esenciales en el desarrollo de serotipos específicos, como proteobacteria y lactobacilos, mientras que en el intestino grueso predominan mucinas y fibras dietéticas no digeribles. Como consecuencia, los bacteroides y *clostridium*s son las bacterias más abundantes de esta región. La disponibilidad de nutrientes modifica la colonización microbiológica y determina su tropismo ulterior.<sup>4</sup>

La colonización intestinal es un proceso dinámico influido por factores como la edad gestacional del recién nacido, el tipo de parto, la alimentación del neonato y el uso de antibioticoterapia en la madre o en el niño.<sup>14</sup> Un parto por vía vaginal favorece la adquisición de microorganismos maternos de la región perianal (se han aislado bacterias a nivel de la nasofaringe del neonato, que están presentes en la vagina de la madre);<sup>14,15</sup> en cambio, cuando el nacimiento se produce a través de cesárea, la exposición a estos microorganismos maternos es mínima.

La microbiota intestinal del neonato va estar influida, en mayor medida, por los microorganismos presentes en el personal que participa en la intervención quirúrgica, y que está a cargo de los cuidados iniciales del niño;<sup>15,16</sup> no obstante, con el amamantamiento y las caricias, la madre transfiriere componentes microbióticos propios al recién nacido, que complementan la programación intraútero.<sup>4,15,16</sup>

El impacto de la lactancia materna en la corrección de la microbiota intestinal de recién nacidos por cesárea no ha sido evaluado. Esto potenciaría la recomendación de

la lactancia materna como inmunomodulador de la microbiota intestinal del recién nacido, ya que la composición inicial de esta microbiota es modificada por la alimentación que recibe el neonato.<sup>17,18</sup> Estudios comparativos de microbiota intestinal entre niños alimentados con lactancia materna y con fórmulas artificiales, establecen que la leche humana es un potente inductor de maduración inmunológica, ya que provee probióticos de origen materno, capaces de modular la colonización bacteriana neonatal con efecto protector sobre las enfermedades gastrointestinales infecciosas.<sup>2,19,53,54</sup>

La microbiota intestinal de recién nacidos alimentados solo con lactancia materna tiene un predominio de bifidobacterias, mientras que los niños que reciben lactancia artificial tienen una microbiota más compleja y diversa, con miembros de las familias Enterobacteriaceae y Enterococcus.<sup>2,19,38</sup> Se especula que esta colonización diferencial tiene efecto protector frente al microambiente inflamatorio inducido por los inmunógenos transferidos mediante la lactancia artificial; no obstante, se precisa de estudios epidemiológicos que evalúen las consecuencias que tiene la instauración de esta microbiota en el desarrollo ulterior de enfermedades inflamatorias.

### Patógenos y comensales

Los microorganismos patógenos y comensales requieren nichos ecológicos similares para la colonización y proliferación intestinal. Entre ambos se establecen relaciones de competencia por los micronutrientes,<sup>11</sup> de tal manera, que la abundancia de nutrientes es determinante en el establecimiento de la microbiota intestinal. Bajo condiciones de escasez sobrevive el mejor adaptado. Desafortunadamente los microorganismos patógenos cuentan con mecanismos adaptativos de probada eficiencia, que le permiten burlar las barreras naturales establecidas por la microbiota.<sup>48-52</sup>

Patógenos y comensales compiten por oxígeno, hidratos de carbono, aminoácidos y ácidos grasos.<sup>48</sup> Los microorganismos comensales tienen la capacidad de modificar las condiciones del microambiente a través de cambios en el pH, lo cual limita la sobrevivencia de los patógenos en este medio. También producen toxinas, como proteinasas y bacteriocinas, generadoras de lisis microbiológica de especies similares.<sup>48-52</sup> Investigaciones microbiológicas han demostrado que la *E. coli* produce bacteriocinas dirigidas a inhibir el crecimiento de la *E. coli* entero hemorrágica, y constituye un importante mecanismo de defensa.<sup>48-51</sup>

La microbiota comensal también puede modificar la virulencia de los microorganismos patógenos. Mediante la competencia con el oxígeno y la síntesis de citocinas, como interleucinas (IL) IL-23 e IL-22, inductoras de activación y diferenciación de patrón celular de linfocitos TH 17, estudios recientes demostraron que las citocinas secretadas por los linfocitos TH 17 pueden tener acción dual: pro y antiinflamatoria;<sup>12,13,41</sup> es decir, en un microambiente inflamatorio inducido por la presencia de microorganismos patógenos, las células TH 17 potencian la actividad inflamatoria de macrófagos y polimorfonucleares, mientras que, en presencia de un predominio de microorganismos comensales, se genera tolerancia inmunitaria.<sup>12,13</sup> Esta acción antagónica expresada por las citocinas secretadas por los linfocitos TH 17, demuestra la complejidad del proceso, y el papel rector del microambiente en el desarrollo de la respuesta inmune de mucosas.

No obstante, los microorganismos patógenos han desarrollado estrategias para vencer a sus competidores, porque ellos pueden utilizar nutrientes que no son metabolizados por bacterias comensales para adquirir una ventaja en su crecimiento.<sup>48-51</sup> Otra estrategia utilizada por los patógenos es la inducción de inflamación por sus factores

de virulencia. Por ejemplo, la infección por *S. typhimurium* produce intermediarios reactivos del oxígeno que facilitan la conversión de tiosulfato endógeno en tetracionato, y promueven, selectivamente, el crecimiento de *S. typhimurium*.<sup>48</sup> Además, ciertos patógenos entéricos gramnegativos, como el *Serratia marcescens*, pueden destruir a sus competidores comensales directamente.<sup>49-51</sup>

El perfeccionamiento de las estrategias evasivas de los patógenos es un tema de investigación recurrente, que fortalece los conocimientos acerca de la invasión microbiana en sujetos inmunocompetentes, y abre el camino en la búsqueda de terapias inmunorreguladoras.

### **Lactancia materna y microbiota**

La lactancia materna constituye un importante factor en la modificación ulterior de la composición de la microbiota neonatal.<sup>23</sup> La leche humana provee al lactante de factores inmunológicos, como inmunoglobulinas, citocinas, probióticos y prebióticos, que modulan la colonización de los microorganismos.<sup>24,25</sup> La exposición del neonato a nuevos microorganismos por la leche materna representa aproximadamente 10<sup>9</sup> microorganismos por litro.<sup>20</sup> Comúnmente se encuentran estafilococos, corynebacterias, lactobacilos, micrococos y bifidobacterias.<sup>21</sup> Estas bacterias se localizan en el pezón y en los conductos lácteos por donde pasa la leche.<sup>22</sup>

Las concentraciones de la citocina TGF- $\beta$  contenidas en la leche materna son elevadas.<sup>26-28</sup> Esta biomolécula tiene función inmunoreguladora, induce tolerancia inmunitaria hacia los microorganismos comensales de origen materno, y atenúa la respuesta inflamatoria frente a la microbiota intestinal en desarrollo.<sup>29-31</sup> Se ha demostrado que la suplementación probiótica en la madre durante la lactancia incrementa las concentraciones de TGF- $\beta$  y mejora la maduración intestinal del recién nacido.<sup>32</sup>

Estudios en roedores han evidenciado la influencia de los regímenes alimentarios ricos en fibra vegetal sobre la composición de la microbiota murina.<sup>32</sup> Los resultados han sido similares a los encontrados en estudios comparativos realizados en infantes expuestos a diferentes regímenes alimentarios, que demuestran que las dietas ricas en fibra vegetal favorecen la presencia de bacterias pertenecientes a la familia de las Bacteroidetes, e incrementan las concentraciones de TGF- $\beta$ .<sup>33</sup> Estos hallazgos enriquecen las teorías acerca de las ventajas de la alimentación y estilo de vida oriental, y han sido utilizadas como explicación a la baja incidencia de enfermedades inflamatorias intestinales en poblaciones practicantes de estos hábitos alimentarios.<sup>33,55</sup> Estos estudios tienen como limitación que no logran explicar la baja incidencia de estas enfermedades en regiones de Sudamérica, donde no priman estos estilos de vida. La influencia de la dieta en la composición de la microbiota debe enfocarse desde un punto de vista multifactorial, ya que los regímenes dietéticos actúan como factores moduladores del microbioma humano.

### **La microbiota intestinal y las enfermedades atópicas**

La predisposición a enfermedades atópicas, como asma y alergia alimentaria, es baja en poblaciones consumidoras de alimentos fermentados con incremento en las concentraciones de *lactobacillus*.<sup>33,34</sup> Estudios realizados en roedores indican que la microbiota regula el balance entre las respuestas de diferentes estirpes de linfocitos *T Helper*: TH 1, TH 17 y TH 2. La reconstitución de la microbiota comensal de murinos libres de microorganismos, incrementa las concentraciones de linfocitos TH 1 y TH 17,

y además reduce las concentraciones de linfocitos TH 2. Este desbalance promueve las respuestas inflamatorias a microorganismos comensales.

La expansión de basófilos y el incremento en los niveles séricos de inmunoglobulina E (IgE), son hallazgos constatados luego del tratamiento antimicrobiano.<sup>56</sup> Estos resultados apoyan la hipótesis de la higiene, que surgió de la observación de una incidencia reducida de enfermedades alérgicas en individuos expuestos a las bacterias durante la infancia.<sup>57</sup> El uso de antimicrobianos reduce las concentraciones de las colonias comensales, y modifica el microambiente donde se desarrollan.<sup>56,57</sup> El efecto de los antimicrobianos sobre la población microbiológica y la inducción de respuestas inmunes TH 2, son factores predisponentes para el desarrollo de enfermedades alérgicas en la infancia.<sup>56,57</sup> Relacionar las diferentes familias de antimicrobianos y su influencia sobre las poblaciones comensales de manera particularizada, debe ser explorado en investigaciones fármaco-epidemiológicas futuras.

A pesar de la complejidad de la microbiota intestinal, hay un equilibrio delicado en las poblaciones bacterianas tal, que cualquier ruptura lleva a disminuir la resistencia a la colonización patógena. Obviamente, los factores genéticos y medioambientales son importantes en el establecimiento de la microbiota intestinal; sin embargo, las contribuciones relativas de estos 2 grupos de factores, y el mecanismo por el cual actúan, son áreas de investigación activa.

Se ha demostrado que alteraciones en el proceso de colonización microbiológica predispone y aumenta el riesgo de padecer diversas enfermedades, como: alergia, obesidad o diabetes.<sup>33,34</sup> La relación entre dieta, microbiota, enfermedades inflamatorias y atópicas, es explicable a partir del papel de la microbiota en el desarrollo de las respuestas inmunitarias innatas y adaptativas.<sup>35</sup>

Explorar las bondades terapéuticas del uso de la microbiota ha permitido el diseño de intervenciones, como el trasplante de microbiota fecal (FMT), muy eficaz en el tratamiento de la infección por *Clostridium difficile*.<sup>56</sup> Potenciar la utilización terapéutica de la microbiota se expande como un nuevo camino para el tratamiento de enfermedades inflamatorias y atópicas en la actualidad.

## CONSIDERACIONES FINALES

El papel de la microbiota humana se ha redefinido durante los recientes años, y su rol fisiológico se ha enriquecido. La colonización microbiana intestinal es esencial para la maduración del sistema inmunológico, y para la regulación fisiológica de la mucosa intestinal en el neonato. El sistema inmune del recién nacido precisa de un adecuado desarrollo de la microbiota comensal para su maduración. Un sistema inmune íntegro y equilibrado garantiza un desarrollo infantil saludable.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hooper LV, Macpherson AJ. Immune adaptations that maintain homeostasis with the intestinal microbiota. *Nat Rev Immunol*. 2010 Mar;10(3):159-69.
2. Thum C, Cookson AL, Otter DE, McNabb WC, Hodgkinson AJ, Dyer J, et al. Can nutritional modulation of maternal intestinal microbiota influence the development of the infant gastrointestinal tract? *J Nutr*. 2012 Nov;142(11):1921-8.

3. Rautava S, Luoto R, Salminen S, Isolauri E. Microbial contact during pregnancy, intestinal colonization and human disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2012 Oct;9(10):565-76.
4. Collado MC, Isolauri E, Laitinen K, Salminen S. Effect of mother's weight to infant's microbiota acquisition, composition, and activity during early infancy: a prospective follow-up study initiated in early pregnancy. *Am J Clin Nutr*. 2010 Nov;92(5):1023-30.
5. DiGiulio DB. Diversity of microbes in amniotic fluid. *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine*. 2012 Feb;17(1):2-11.
6. Rouge C, Goldenberg O, Ferraris L, Berger B, Rochat F, Legrand A, et al. Investigation of the intestinal microbiota in preterm infants using different methods. *Anaerobe*. 2010 Aug;16(4):362-70.
7. Mai V, Young CM, Ukhanova M, Wang X, Sun Y, Casella G, et al. Fecal microbiota in premature infants prior to necrotizing enterocolitis. *PloSone*. 2011;6(6):e20647.
8. Satokari R, Gronroos T, Laitinen K, Salminen S, Isolauri E. *Bifidobacterium* and *Lactobacillus* DNA in the human placenta. *Letters in Applied Microbiology*. 2009 Jan;48(1):8-12.
9. Gronlund MM, Grzeskowiak L, Isolauri E, Salminen S. Influence of mother's intestinal microbiota on gut colonization in the infant. *Gut Microbes*. 2011 Jul-Aug;2(4):227-33.
10. Roger LC, McCartney AL. Longitudinal investigation of the faecal microbiota of healthy full term infants using fluorescence *in situ* hybridization and denaturing gradient gel electrophoresis. *Microbiology*. 2010 Nov;156(Pt 11):3317-28.
11. Fukuda S, Toh H, Hase K, Oshima K, Nakanishi Y, Yoshimura K, et al. Bifidobacteria can protect from enteropathogenic infection through production of acetate. *Nature*. 2011 Jan 27;469(7331):543-7.
12. Sarra M, Pallone F, Macdonald TT, Monteleone G. IL-23/IL-17 axis in IBD. *Inflammatory Bowel Diseases*. 2010 Oct;16(10):1808-13.
13. Qu N, Xu M, Mizoguchi I, Furusawa J, Kaneko K, Watanabe K, et al. Pivotal roles of T-helper 17-related cytokines, IL-17, IL-22, and IL-23, in inflammatory diseases. *Clinical & Developmental Immunology*. 2013; ID 968549.
14. Wu GD, Chen J, Hoffmann C, Bittinger K, Chen YY, Keilbaugh SA, et al. Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes. *Science*. 2011 Oct;7334(6052):105-8.
15. Gajer P, Brotman RM, Bai G, Sakamoto J, Schutte UM, Zhong X, et al. Temporal dynamics of the human vaginal microbiota. *Science Translational Medicine*. 2012 May 2;4(132):132-52.
16. Chang JY, Shin SM, Chun J, Lee JH, Seo JK. Pyrosequencing-based molecular monitoring of the intestinal bacterial colonization in preterm infants. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2011 Nov;53(5):512-9.

17. Koenig JE, Spor A, Scalfone N, Fricker AD, Stombaugh J, Knight R, et al. Succession of microbial consortia in the developing infant gut microbiome. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2011 Mar 15;108(Suppl 1):4578-85.
18. Arumugam M, Raes J, Pelletier E, Le Paslier D, Yamada T, Mende DR, et al. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature*. 2011 May 12;473(7346):174-80.
19. Onderdonk AB, Delaney ML, DuBois AM, Allred EN, Leviton A, Extremely Low Gestational Age Newborns Study I. Detection of bacteria in placenta obtained from extremely low gestational age neonates. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2008 Jan;198(1):1-7.
20. Roduit C, Wohlgensinger J, Frei R, Bitter S, Bieli C, Loeliger S, et al. Prenatal animal contact and gene expression of innate immunity receptors at birth are associated with atopic dermatitis. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2011 Jan;127(1):179-85.
21. Ajslev TA, Andersen CS, Gamborg M, Sorensen TI, Jess T. Childhood overweight after establishment of the gut microbiota: the role of delivery mode, pre-pregnancy weight and early administration of antibiotics. *International Journal of Obesity*. 2011 Apr;35(4):522-9.
22. Rautava S, Walker WA. Academy of Breastfeeding medicine founder's lecture 2008: Breastfeeding-an extrauterine link between mother and child. *Breastfeeding Medicine*. 2009 Mar;4(1):3-10.
23. Johansson MA, Sjogren YM, Persson JO, Nilsson C, Sverremark-Ekstrom E. Early colonization with a group of Lactobacilli decreases the risk for allergy at five years of age despite allergic heredity. *PloSone*. 2011;6(8):e23031.
24. Harmsen HJ, Wildeboer-Veloo AC, Raangs GC, Wagendorp AA, Klijn N, Bindels JG, et al. Analysis of intestinal flora development in Breast Feeding and Formula-Feeding infants by using molecular identification and detection methods. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2000 Jan;30(1):61-7.
25. Kalliomaki M, Collado MC, Salminen S, Isolauri E. Early differences in fecal microbiota composition in children may predict overweight. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2008 Mar;87(3):534-8.
26. Rautava S, Nanthakumar NN, Dubert-Ferrandon A, Lu L, Rautava J, Walker WA. Breastmilk-transforming growth factor-beta(2) specifically attenuates IL-1 beta-induced inflammatory responses in the immature human intestine via an SMAD6 and ERK-dependent mechanism. *Neonatology*. 2011;99(3):192-201.
27. Roger LC, Costabile A, Holland DT, Hoyles L, McCartney AL. Examination of faecal Bifidobacterium populations in breast- and formula-feeding infants during the first 18 months of life. *Microbiology*. 2010 Nov;156(Pt 11):3329-41.

28. Dominguez-Bello MG, Costello EK, Contreras M, Magris M, Hidalgo G, Fierer N, et al. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2010 Jun 29;107(26):11971-5.
29. Mold JE, Michaelsson J, Burt TD, Muench MO, Beckerman KP, Busch MP, et al. Maternal alloantigens promote the development of tolerogenic fetal regulatory T cells in utero. *Science*. 2008 Dec 5;322(5907):1562-5.
30. Round JL, Lee SM, Li J, Tran G, Jabri B, Chatila TA, et al. The Toll-like receptor 2 pathway establishes colonization by a commensal of the human microbiota. *Science*. 2011 May 20;332(6032):974-7.
31. Olszak T, An D, Zeissig S, Vera MP, Richter J, Franke A, et al. Microbial exposure during early life has persistent effects on natural killer T cell function. *Science*. 2012 Apr 27;336(6080):489-93.
32. Abraham C, Medzhitov R. Interactions between the host in neonate immune system and microbes in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2011 May;140(6):1729-37.
33. Collado MC, Cernada M, Bauerl C, Vento M, Perez-Martinez G. Microbial ecology and host-microbiota interactions during early life stages. *Gut Microbes*. 2012 Jul-Aug;3(4):352-65.
34. Guinane CM, Cotter PD. Role of the gut microbiota in health and chronic gastrointestinal disease: understanding a hidden metabolic organ. *Therapeutic Advances in Gastroenterology*. 2013 Jul;6(4):295-308.
35. Maslowski KM, Mackay CR. Diet, gut microbiota and immune responses. *Nature Immunology*. 2011 Jan;12(1):5-9.
36. Veldhoen M, Brucklacher-Waldert V. Dietary influences on intestinal immunity. *Nature Reviews Immunology*. 2012 Oct;12(10):696-708.
37. Devkota S, Chang EB. Nutrition, microbiomes, and intestinal inflammation. *Current Opinion in Gastroenterology*. 2013 Nov;29(6):603-7.
38. Ruiz Álvarez V, Puig Peña Y, Rodríguez Acosta M. Microbiota intestinal, sistema inmune y obesidad. *Rev Cubana Invest Biom*. 2010;29:364-97.
39. Stecher B, Hardt WD. Mechanisms controlling pathogen colonization of the gut. *Current Opinion in Microbiology*. 2011 Feb;14(1):82-91.
40. Littman DR, Pamer EG. Role of the commensal microbiota in normal and pathogenic host immune responses. *Cell Host & Microbe*. 2011 Oct 20;10(4):311-23.
41. Littman DR, Rudensky AY. TH 17 and regulatory T cells in mediating and restraining inflammation. *Cell*. 2010 Mar 19;140(6):845-58.

42. Chung H, Pamp SJ, Hill JA, Surana NK, Edelman SM, Troy EB, et al. Gut immune maturation depends on colonization with a host-specific microbiota. *Cell*. 2012 Jun 22;149(7):1578-93.
43. Round JL, Lee SM, Li J, Tran G, Jabri B, Chatila TA, et al. The Toll-like receptor 2 path way establishes colonization by a commensal of the human microbiota. *Science*. 2011 May 20;332(6032):974-7.
44. Fagarasan S, Kawamoto S, Kanagawa O, Suzuki K. Adaptive immune regulation in the gut: T cell-dependent and T cell-independent IgA synthesis. *Annual Review of Immunology*. 2010;28:243-73.
45. Macpherson AJ, Geuking MB, McCoy KD. Homeland security: IgA immunity at the frontiers of the body. *Trends in Immunology*. 2012 Apr;33(4):160-7.
46. Suzuki K, Maruya M, Kawamoto S, Sitnik K, Kitamura H, Agace WW, et al. The sensing of environmental stimuli by follicular dendritic cells promotes immunoglobulin A generation in the gut. *Immunity*. 2010 Jul 23;33(1):71-83.
47. Fritz JH, Rojas OL, Simard N, McCarthy DD, Hapfelmeier S, Rubino S, et al. Acquisition of a multifunctional IgA+ plasma cell phenotype in the gut. *Nature*. 2012 Jan 12;481(7380):199-203.
48. Kamada N, Kim YG, Sham HP, Vallance BA, Puente JL, Martens EC, et al. Regulated virulence controls the ability of a pathogen to compete with the gut microbiota. *Science*. 2012 Jun 8;336(6086):1325-9.
49. Gueguen E, Cascales E. Promoters wapping unveils the role of the *Citrobacterrodentium* CTS1 type VI secretion system in inter bacterial competition. *Applied and Environmental Microbiology*. 2013 Jan;79(1):32-8.
50. Franchi L, Kamada N, Nakamura Y, Burberry A, Kuffa P, Suzuki S, et al. NLR4-driven production of IL-1 beta discriminates between pathogenic and commensal bacteria and promotes host intestinal defense. *Nature Immunology*. 2012 May;13(5):449-56.
51. Abt MC, Osborne LC, Monticelli LA, Doering TA, Alenghat T, Sonnenberg GF, et al. Commensal bacteria calibrate the activation threshold of innate antiviral immunity. *Immunity*. 2012 Jul 27;37(1):158-70.
52. Bloom SM, Bijanki VN, Nava GM, Sun L, Malvin NP, Donermeyer DL, et al. Commensal *Bacteroides* species induce colitis in host-genotype-specific fashion in a mouse model of inflammatory bowel disease. *Cell Host & Microbe*. 2011 May 19;9(5):390-403.
53. La Rosa Hernández D, Gómez Cabezas EJ. Impacto de la lactancia materna en la vacunación infantil. *Rev Cubana Pediatr*. 2013;85:76-88.
54. La Rosa Hernández D, García Bacallao E, Vega-Sánchez H, Lazo-del Vallín S, Elvires Gutiérrez Á, Escobar Capote MDP, et al. Estado inmunológico en niños con diarrea crónica inespecífica. *Revista Habanera de Ciencias Médicas*. 2013;12:354-63.

55. López-Serrano P, Pérez-Calle JL, Pérez-Fernández MT, Fernández-Font JM, Boixeda de Miguel D, Fernández-Rodríguez CM. Environmental risk factors in inflammatory bowel diseases. Investigating the hygiene hypothesis: a Spanish case-control study. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 2010;45(12):1464-71.
56. Khoruts A, Dicksved J, Jansson JK, Sadowsky MJ. Changes in the composition of the human fecal microbiome after bacteriotherapy for recurrent *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *Journal of Clinical Gastroenterology*. 2010 May-Jun;44(5):354-60.
57. Zakzuk J, Acevedo N, Cifuentes L, Bornacelly A, Sanchez J, Ahumada V, et al. Early life IgE responses in children living in the tropics: a prospective analysis. *Pediatric Allergy and Immunology: Official Publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology*. 2013 Dec;24(8):788-97.

Recibido: 12 de febrero de 2014.

Aprobado: 28 de mayo de 2014.

*Deyanira La Rosa Hernández*. Instituto de Gastroenterología. Calle 25 No. 503, entre H e I, Vedado, municipio Plaza. La Habana, Cuba. Correo electrónico: [deyani@infomed.sld.cu](mailto:deyani@infomed.sld.cu)