



# Nutricion de la embarazada, primer pilar de la nutricion para la vida

Correspondencia: Instituto de Medicina Tropical - Facultad de Medicina - Universidad Central de Venezuela.

Consignado el 10 de Enero del 2021 a la Revista Vitae Academia Biomédica Digital.

## RESUMEN

Seguir patrones de alimentación saludables es importante para las mujeres embarazadas y lactantes por varias razones. Es necesario aumentar la ingesta de calorías y nutrientes para apoyar el crecimiento y desarrollo del bebé y mantener la salud de la madre. Tener acceso a un patrón saludable antes y durante el embarazo mejorará del embarazo. Además, seguir de alimentación saludable antes y durante el embarazo, así como durante la lactancia, tiene el de influir en la salud de la madre y en las sucesivas etapas de la vida. El embarazo y la lactancia son etapas especiales en la vida de una mujer y juega un papel vital antes, durante y después de estas etapas para mantener la salud de la madre y su hijo. Se debe la posibilidad de lograr y mantener un peso saludable antes del embarazo, aumentar de peso durante el embarazo como se recomienda y volver a un peso saludable después del período . Los que ocurren en las primeras etapas de la vida juegan un papel importante en el desarrollo de enfermedades crónicas. Se reconoce que la dieta y el estilo de vida durante el embarazo son determinantes cruciales para la microbiota de la descendencia, a través de una transferencia vertical desde el entorno materno disbiótico. Además, intestinal se maximiza en los primeros dos años de vida mediante y de la alimentación del recién nacido.

**PALABRAS CLAVE:** Microbiota, Disbiosis, Teoria del Desarrollo de Salud y Enfermedad, Enfermedades no Transmisibles, Primeros mil días, Epigenetica, Microbioma, Antibiótico, Probiótico, Prebiótico, Disruptores compuestos endocrinos, Micronutrientes, Oligosacáridos de

## SUMMARY

Following healthy eating patterns is important for pregnant and lactating women for a number of reasons. Increasing calories and nutrient intake is necessary to support the growth and development of the baby and maintain the health of the mother. Having access to a healthy dietary pattern before and during pregnancy will improve pregnancy outcomes. In addition, following a healthy diet plan before and during pregnancy as well as while breastfeeding has the potential to influence the health of mother and child in successive stages of life. Pregnancy and breastfeeding are special stages in a woman's life and nutrition plays a vital role before, during and after these stages in maintaining the health of the mother and her child. Consideration should be given to achieving and maintaining a healthy weight before pregnancy, gaining weight during pregnancy as recommended, and returning to a healthy weight after the postpartum period. Events that occur in the early stages of life play an important role in the development of chronic diseases. It is recognized that diet and lifestyle during pregnancy are crucial determinants for modulating the microbiota of the offspring, through a vertical transfer from the dysbiotic maternal environment. In addition, intestinal colonization is maximized in the first two years of life through the type and timing of feeding of the newborn.

**KEY WORDS:** Microbiota, Dysbiosis, Development of Health and Disease, Non-communicable diseases, First thousand days, Epigenetics, Microbiome, Antibiotic, Probiotic, Prebiotic, Compound endocrine disruptors, Micronutrients, Human milk oligosaccharides, Nutritional fo

## NUTRICION DE LA EMBARAZADA, PRIMER PILAR DE LA NUTRICION PARA LA VIDA

### INTRODUCCIÓN

Seguir patrones alimentarios saludables es importante para las mujeres embarazadas y lactantes por diversas razones. Incrementar las calorías y la ingesta de nutrientes es necesaria para apoyar el crecimiento y desarrollo del bebé y mantener la salud de la madre. Tener acceso a un patrón dietético saludable antes y durante el embarazo mejorará los resultados del embarazo. Además, seguir un plan dietético saludable antes y durante embarazo así como durante la lactancia tiene el potencial de influir en la salud de la madre y del niño en etapas sucesivas de la vida.

Patrones alimentarios

Calorías

Nutrientes

Peso (A/D/D)

Estilo vida

Colonización Intestinal

Teoría de orígenes desarrollo

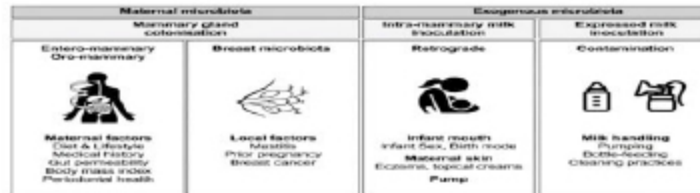
Epigenética

Microbioma

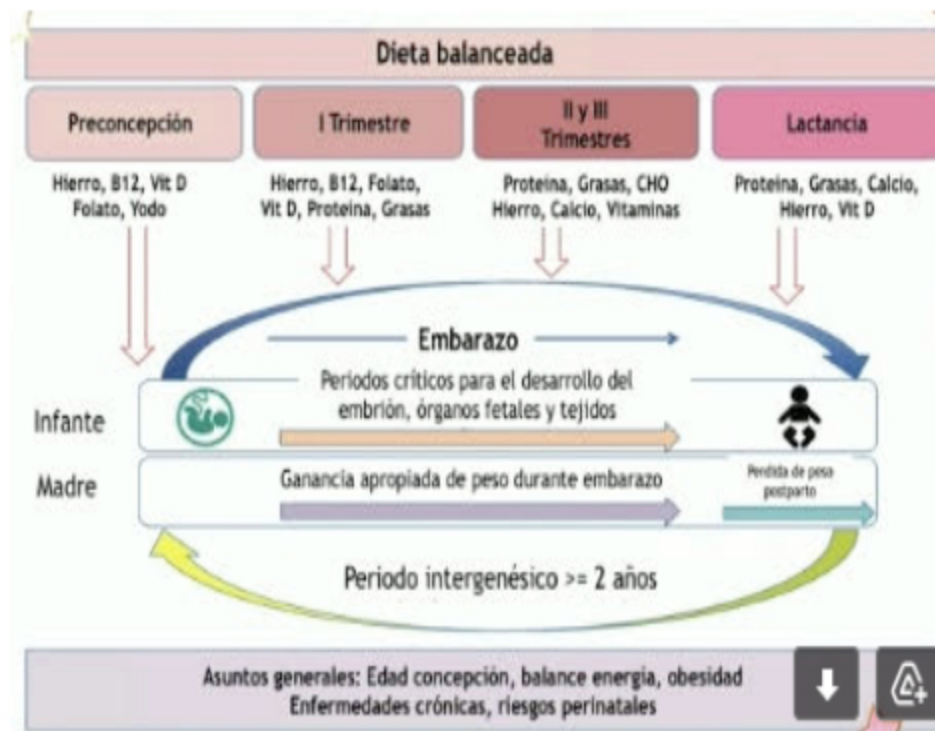
Microbiota



### ORIGINS OF MILK MICROBIOTA



El embarazo y lactancia son etapas especiales en la vida de una mujer y la nutrición juega un papel vital antes, durante y después de estas etapas para mantener la salud de la madre y su hijo. Se le debe dar especial consideración al hecho de alcanzar y mantener el peso saludable antes del embarazo, ganar el peso durante el embarazo de acuerdo a lo recomendado, y regresar al peso saludable después del periodo postparto.

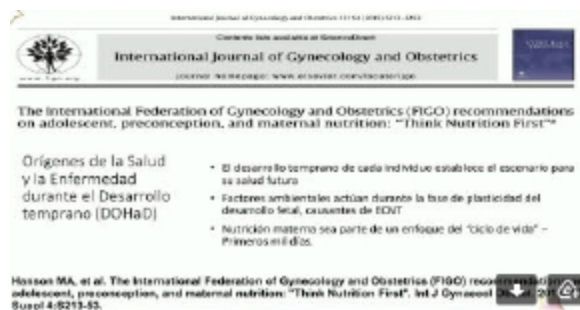


Los eventos que ocurren en las primeras etapas de la vida juegan un papel importante en el desarrollo de enfermedades crónicas. Se reconoce que la dieta y el estilo de vida durante el embarazo son determinantes cruciales para modular la microbiota de la descendencia, a través de una transferencia vertical del ambiente materno disbiótico. Además, la colonización intestinal se maximiza en los dos primeros años de vida a través del tipo y el momento de alimentación del recién nacido.

### Influencia intergeneracional determinada por programación nutricional temprana



La evidencia de la teoría de los orígenes del desarrollo de la salud y las enfermedades (en inglés, DOHaD) ha señalado los mecanismos biológicos que respaldan la naturaleza intergeneracional de las enfermedades no transmisibles (ENT), que son un problema de salud pública cada vez mayor en muchos países. Además, la evidencia científica confirma que los eventos que ocurren en las primeras etapas de la vida juegan un papel crítico en el fomento del desarrollo de enfermedades crónicas (por ejemplo, sobrepeso y obesidad, alergias, enfermedades cardiovasculares y metabólicas, deterioro neurocognitivo y cánceres), a lo largo de la vida; lo que indica la alta relevancia del impacto del "entorno materno" en la vida del futuro hijo. Esta ventana crucial va desde la concepción hasta los dos años de vida, y se la conoce como '**los primeros mil días**'.



El estado nutricional durante el embarazo es uno de los determinantes cruciales para modular las características del "entorno materno" en el que se origina y se desarrolla el feto. Por lo tanto, una nutrición adecuada justo antes de la concepción, durante el embarazo, la infancia y la primera infancia es esencial para asegurar el crecimiento, la salud y el desarrollo de los niños en todo su potencial. Se han confirmado vínculos **epigenéticos** en ratones entre la dieta prenatal y el aumento de la incidencia de obesidad, diabetes tipo 2 y otras afecciones metabólicas

asociadas en su descendencia. Sin embargo, los mecanismos específicos de regulación **epigenética** aún no están claros.

Recientemente, un número creciente de estudios en animales y humanos han propuesto la hipótesis de que la **microbiota intestinal** puede considerarse un mediador importante de interacciones vitales **microbioma-huésped** en condiciones de salud o enfermedad. Además, se ha demostrado que la microbiota transmite características de una generación a la siguiente a través del contacto materno; de hecho, la observación reciente de la presencia de microbios en la placenta, el meconio y el líquido amniótico ha sugerido una interacción significativa entre los microbios ambientales y el tracto gastrointestinal en desarrollo del feto incluso antes del parto. Por lo tanto, la alteración de la composición de la microbiota, que conduce a una mayor susceptibilidad a las enfermedades a largo plazo, puede comenzar temprano en la vida. El examen del microbioma intestinal neonatal inmediatamente después del parto reveló que variaba en virtud de la dieta gestacional materna, lo que sugiere que es probable que la colonización del intestino del bebé ocurra antes del parto. Durante los primeros meses después del nacimiento, se sabe que la flora bacteriana en el intestino se ve afectada por muchos factores, incluido el modo de administración de alimentos, el uso de antibióticos o probióticos, la ubicación geográfica, el tipo y el momento de la alimentación.

El ensamblaje de las comunidades microbianas dentro del tracto gastrointestinal en la vida temprana juega un papel crítico en el desarrollo de las vías inmune, endocrina, metabólica y otras del desarrollo del huésped. Muchos insultos durante este periodo, como inseguridad alimentaria o infecciones pueden alterar esta sucesión microbiana. Varios estudios (Robertson, R. et al, 2a) han usado un modelo de desarrollo que demuestran el papel de la sucesión temprana de la microbiota en el crecimiento y desarrollo y proponen que un microbioma "malnutrido" es intergeneracional, por ende perpetúan las fallas en el crecimiento inadecuado de generaciones futuras.

Además, se sabe que la exposición materna durante el embarazo a varias sustancias químicas ambientales induce perturbaciones en la composición del microbioma gastrointestinal. Entre estas sustancias, se encuentran los disruptores endocrinos (EDC, en inglés), como los ftalatos, el bisfenol y el hidroxipireno, que se pueden encontrar en revestimientos textiles resistentes al agua y al aceite, utensilios de cocina antiadherentes, revestimientos para recipientes de alimentos, abrillantadores para suelos, espumas contra incendios y productos industriales. Los tensioactivos son una clase de contaminantes obesogénicos sospechosos que persisten en el medio ambiente y en los seres humanos. También se han detectado EDC en muestras de sangre del cordón umbilical, lo que sugiere que la exposición comienza prenatalmente y que las exposiciones a EDC en la vida temprana pueden perturbar los sistemas neuroendocrinos involucrados en el crecimiento, el metabolismo energético, el apetito, la adipogénesis y la homeostasis glucosa-insulina promoviendo el desarrollo de la obesidad infantil. Después de este primer período, la composición microbiana intestinal continúa evolucionando hasta la edad de 2-3 años. Estos primeros años representan "una ventana de oportunidad" para la modulación microbiana, influenciada por el período de alimentación complementaria, la transición gradual de la alimentación infantil a base de leche al destete y los alimentos sólidos, que suele ocurrir entre los 6 y los 24 meses.

Las deficiencias de micronutrientes son comunes entre las mujeres en edad reproductiva en las zonas rurales de Asia meridional, incluido Bangladesh. Se ha demostrado que la suplementación



prenatal de micronutrientes múltiples (MM), que generalmente comienza hacia el final del primer trimestre, reduce el bajo peso al nacer en muchas culturas. En el norte de Bangladesh, donde se lleva a cabo el estudio actual, se ha demostrado que la suplementación con MM versus hierro y ácido fólico extiende la edad gestacional, reduciendo así los riesgos de parto prematuro en un 15% y bajo peso al nacer en un 12%, y reduce el riesgo de muerte fetal en 11 % (West KP et al. JAMA 2014), y reduce el riesgo de deficiencias de micronutrientes (Schulze KJ et al J Nutr 2019).

## **EMBARAZO DÍAS 0-270**

Durante el embarazo, el crecimiento y el desarrollo fetal están profundamente influenciados por el entorno intrauterino y las interacciones en la interfaz fetal-materna. Aproximadamente el 20% del retraso en el crecimiento se origina en el útero, debido a un parto prematuro, un tamaño pequeño para la edad gestacional (PEG) o ambos [6]. Los déficits de crecimiento en el útero se han asociado con la inflamación e infección materna y placentaria, lo que sugiere un papel prenatal de los microbios en el crecimiento fetal [7]. El análisis biogeográfico de la microbiota materna en diferentes lugares del cuerpo sugiere que la composición de la microbiota de las mujeres embarazadas es distinta de la de las mujeres no embarazadas y cambia durante el embarazo [8,9]. Por lo tanto, la microbiota prenatal puede desempeñar un papel importante en el entorno intrauterino que influye tanto en la duración del embarazo como en la trayectoria del crecimiento fetal.

La microbiota vaginal juega un papel clave en la colonización del bebé al nacer durante el parto vaginal normal. Sin embargo, la evidencia emergente también sugiere que los microbios en el tracto vaginal pueden interactuar con el feto en desarrollo, lo que afecta el crecimiento prenatal y la duración del embarazo. Las infecciones vaginales, más comúnmente vaginosis bacteriana, representan una ruta importante de transmisión para que los patógenos invadan el ambiente en el útero y estimulen la cascada inflamatoria asociada con PEG y parto prematuro [7]. Sin embargo, los patrones característicos de la microbiota vaginal en general, más que los patógenos individuales, también se han asociado recientemente con un crecimiento fetal reducido. En las cohortes urbanizadas de países de ingresos altos, la microbiota vaginal durante el embarazo suele estar dominada por una de las cuatro especies de *Lactobacillus* [7-9]. Sin embargo, parecen existir diferencias geográficas en la microbiota vaginal de las mujeres embarazadas. Un estudio reciente de 1107 mujeres en zonas rurales de Malawi informó que una microbiota vaginal diversa con deficiencia de *Lactobacillus* era más común en este entorno [10]. Además, esta microbiota vaginal deficiente en *Lactobacillus* podría dividirse en cuatro subtipos distintos, uno de los cuales se caracterizó por una gran abundancia de *Prevotella* spp., *Gemella* spp. Y *Corynebacterium* spp. Este subtipo específico se asoció con una reducción significativa del puntaje Z (LAZ) de la longitud para la edad del recién nacido, que puede haber sido parcialmente impulsado por una duración más corta del embarazo. Por tanto, la microbiota vaginal materna puede desempeñar un papel importante en la programación prenatal que influye en el crecimiento.

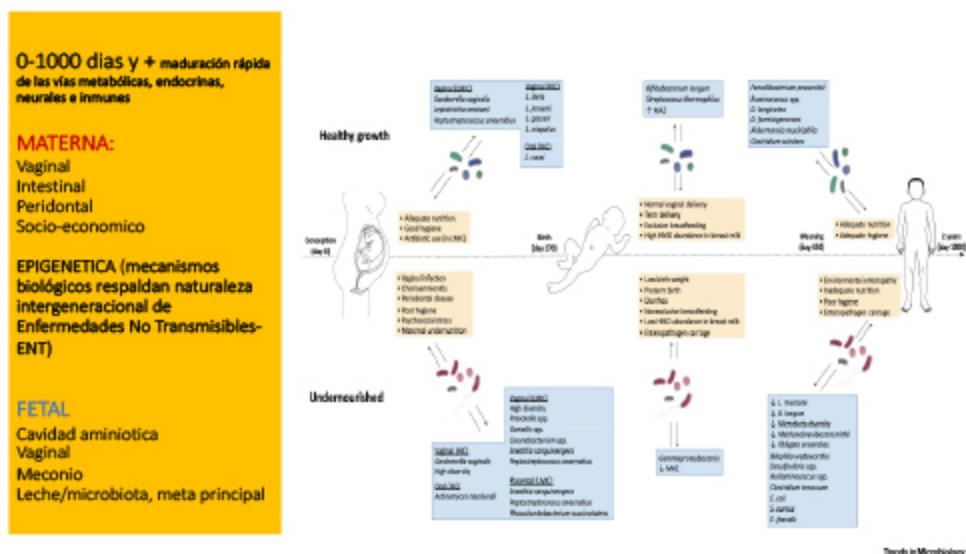
La atención posnatal es la atención individualizada que se brinda para satisfacer las necesidades de una madre y su bebé después del parto. Aunque el período posnatal no es complicado para la mayoría de las mujeres y los bebés, la atención durante este período debe abordar cualquier variación de la recuperación esperada después del nacimiento. Para la mayoría de las mujeres,

los bebés y las familias, el período posnatal termina de 6 a 8 semanas después del nacimiento. Sin embargo, para algunas mujeres y bebés, el período posnatal debe extenderse para satisfacer sus necesidades. Esto es particularmente importante cuando una mujer o un bebé ha desarrollado complicaciones y sigue siendo vulnerable a resultados adversos. Por ejemplo, esto podría incluir mujeres que tienen redes de apoyo deficientes, que han desarrollado una infección posnatal u otro problema de salud que continúa afectando su vida diaria, o mujeres que están en riesgo de problemas de salud mental o problemas de apego infantil.

## INFANCIA: DÍAS 270 A 450

Durante e inmediatamente después del nacimiento, el recién nacido está expuesto a comunidades microbianas complejas en el entorno externo. Tanto la composición como la función de la microbiota infantil temprana se definen principalmente por el modo de nacimiento, la microbiota materna, la exposición a antibióticos y las prácticas de alimentación en la vida temprana. Dado que la lactancia materna influye profundamente en el crecimiento del lactante y la sucesión microbiana en las primeras etapas de la vida, la interacción leche-microbiota puede actuar como un objetivo principal de intervención a través del cual se podría abordar el retraso en el crecimiento.

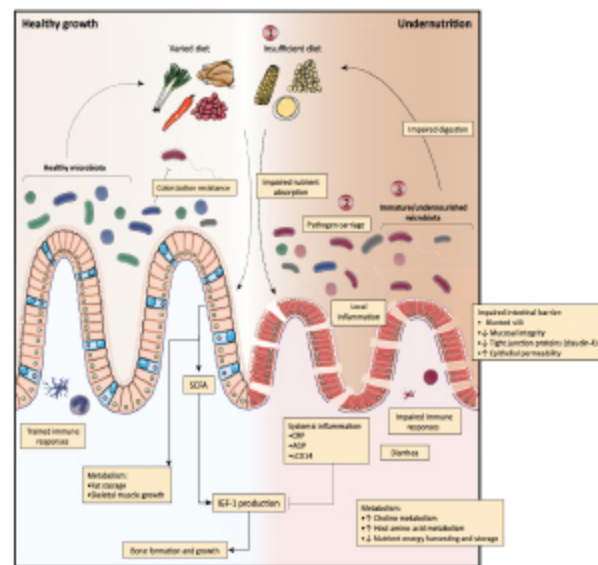
Los **primeros 1000 días**, el período desde la concepción hasta los 2 años de edad, representan una ventana crítica del crecimiento y desarrollo de la primera infancia. Este período prenatal y posnatal temprano se define por la maduración rápida de las vías metabólicas, endocrinas, neurales e inmunes, que influyen fuertemente y apoyan el crecimiento y desarrollo infantil. Estas vías se desarrollan en conjunto y son altamente interdependientes, con un programa complejo de ensamblaje que depende de señales internas y externas. Cuando estas vías de desarrollo se ven desafiadas por agresiones ambientales adversas, como infecciones o una alimentación subóptima, la trayectoria del crecimiento infantil puede verse perturbada, que puede manifestarse como sobrenutrición (sobrepeso u obesidad) o como desnutrición - retraso del crecimiento o desnutrición crónica.



Una perspectiva emergente de la biología del desarrollo humano incluye los billones de microbios (microbiota) y sus genes (microbioma) que residen dentro del cuerpo humano, y que se ensamblan y estabilizan durante los primeros 2 años de vida [5].

La evidencia emergente sugiere que la colonización de microbios en el cuerpo humano durante la vida temprana juega un papel crítico en el establecimiento y maduración de vías de desarrollo [6] y que la interrupción de esta sucesión microbiana óptima puede contribuir a déficits intergeneracionales y de por vida en el crecimiento y desarrollo.

**Intergeneracionalidad de microbioma**  
 Microbioma maduro está dominado por especies capaces de degradar glicanos, mucina y carbohidratos complejos, producción de ácidos grasos de cadena corta.  
**Herencia intergeneracional**  
**Reversibles en una generación**  
**Reproducibles introduciéndolas a dieta**  
**Terapias dirigidas a microbiota**  
**Microbiota maternal altera crecimiento**



## Maduración de la microbiota intestinal sana

La microbiota del recién nacido sano se asemeja mucho a la microbiota de las heces, la vagina o la piel de la madre, según el modo de parto. Los primeros colonizadores de la microbiota intestinal del lactante son típicamente anaerobios facultativos, seguidos de la acumulación de anaerobios obligados, incluidos *Bifidobacterium*, *Bacteroides* y *Clostridium* durante los siguientes 6 meses [14-16]. La diversidad de la microbiota sigue siendo reducida en la primera infancia y está dominada por especies implicadas en el metabolismo de los oligosacáridos de la leche humana (HMO) en los lactantes amamantados. Se ha estimado que el 25-30% de la microbiota bacteriana infantil se origina en la leche materna [17]. La sucesión de la microbiota de la vida temprana desempeña un papel importante en el crecimiento y la maduración de los sistemas endocrino, inmunológico de las mucosas y nervioso central [18-19]. Los ratones libres de gérmenes presentan una reducción significativa de peso y longitud antes del destete en comparación con los animales criados de forma convencional [20]. Esto puede deberse a varios factores, incluida la capacidad reducida para obtener energía de la dieta; sin embargo, también se ha teorizado que las interacciones inducidas por la microbiota con el factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1), que permanecen sin caracterizar, también pueden desempeñar un papel en el crecimiento temprano de la vida.

## Leche materna y maduración temprana de la microbiota intestinal

La sucesión microbiana en los recién nacidos prematuros parece ser rescatada por la lactancia materna [21], lo que sugiere un papel esencial de la leche materna en el ensamblaje normal de la microbiota infantil. Además, el crecimiento también es significativamente mayor en los lactantes amamantados en comparación con los lactantes prematuros alimentados con fórmula



después del alta hospitalaria [22]. Por lo tanto, se pueden mejorar las vías de crecimiento y desarrollo. La leche materna alberga una microbiota diversa, que varía según el peso materno y el modo de parto, y entre las poblaciones, pero se caracteriza más comúnmente por Proteobacteria (principalmente Pseudomonas), Staphylococcus y Streptococcus, y tiene una composición distinta al microbioma cutáneo, oral e intestinal [23, 24].

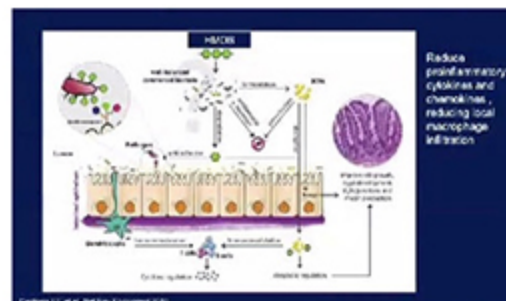
No se ha investigado la relación entre la microbiota de la leche materna y el crecimiento infantil; sin embargo, estudios recientes apoyan el papel esencial de los HMO en la definición de fenotipos de crecimiento en la vida temprana. Los factores genéticos influyen en la producción de HMO, por lo que los portadores de un gen activo de la fucosiltransferasa 2 (FUT2), conocidos como secretores, producen más HMO, tanto estructuras fucosiladas como sialiladas [25]. Por tanto, el estado de secretores maternos influye en la composición de la microbiota del lactante, por lo que Bifidobacterium es más abundante en los lactantes de secretores maternos [26,27]. El estado de secretor materno per se no se ha asociado con el crecimiento infantil [28]; sin embargo, los HMO individuales se han asociado con el crecimiento infantil y la antropometría tanto en entornos de ingresos altos como bajos [29,30]. En una cohorte de madres e hijos de Gambia, la 30-sialilactosa se asoció positivamente mientras que la sialilacto-N-neotetraosa se asoció negativamente con la puntuación Z del peso para la edad (WAZ). Además, la difucosillacto-N-hexaosa a, lacto-N-fucopentaosa I y III se asociaron positivamente con LAZ.

Diversidad de microbiota es reducida en primera infancia y dominada por especies implicadas en metabolismo de **oligosacáridos de leche humana (HMO)** en lactantes amamantados.

Se estima que 25-30% de microbiota bacteriana infantil se **origina en leche materna**

**Microbiota** de vida temprana desempeña un papel importante **en crecimiento y maduración de sistemas endocrino, inmunológico de mucosas y nervioso central**

**Impacto de la lactancia materna en ensamblaje de microbiota infantil**



### HMOs- more than prebiotics- closing the gap

• HMOs support immune function in the developing child



Charbonneau y col. analizó los mecanismos por los cuales los HMO interactúan con la microbiota infantil para regular el crecimiento [21]. Las madres de bebés con retraso en el crecimiento en Malawi mostraron una abundancia significativamente menor de HMO en la leche materna a los 6 meses, en particular HMO sialiladas, incluida la sialilacto-N-tetraosa b, que eran las que discriminaban más el crecimiento. Los fenotipos de desnutrición se recapitularon en animales colonizando ratones y lechones libres de gérmenes con un consorcio de organismos cultivados a partir de las heces de un niño con retraso del crecimiento severo y alimentando a los animales con una "dieta malauí" subóptima. Sin embargo, complementar a los animales con oligosacáridos de leche bovina que eran estructuralmente similares a los HMO promovió el aumento de peso, la masa magra y el volumen óseo en los animales. Los efectos del crecimiento no se observaron en animales libres de gérmenes, lo que sugiere un efecto dependiente de la

microbiota. Por lo tanto, las HMO desempeñan un papel único en la formación de la microbiota infantil en la vida temprana y en la mediación del crecimiento

## **INFANCIA DÍAS 450-1000: (6 MESES A 2 AÑOS)**

Después de la lactancia materna, la introducción de alimentos sólidos inicia un rápido aumento en la diversidad estructural y funcional de la microbiota infantil, creando un estado maduro, parecido al de un adulto. Este microbioma maduro está dominado por especies capaces de degradar glicanos, mucina y carbohidratos complejos, así como la producción de ácidos grasos de cadena corta. Al mismo tiempo, el período comprendido entre la introducción de alimentos complementarios (6 meses de edad) y los 2 años de edad representa un período crucial para el crecimiento infantil, en particular el crecimiento lineal [31]. Sin embargo, en países de renta baja, la inseguridad alimentaria y la exposición ambiental en condiciones de agua, saneamiento e higiene deficientes representan un riesgo de exposición a patógenos y desnutrición en este período, lo que puede perturbar las vías de crecimiento y microbios intestinales entrelazadas.

### **Metabolism microbiano y del huésped**

Tanto la SAM como el retraso del crecimiento se asocian con fenotipos metabólicos del huésped alterados, en particular el metabolismo energético, el metabolismo de los nutrientes y el recambio de aminoácidos [59]. Sin embargo, poca evidencia mecanicista ha demostrado si y cómo la microbiota disbiótica observada en la desnutrición contribuye a estos procesos metabólicos alterados. En ratones experimentales, las dietas deficientes en zinc y proteínas indujeron cambios importantes en la microbiota intestinal después del destete, acompañados de un metabolismo energético alterado y un procesamiento de la colina dietética regulado positivamente [60]. Además, la microbiota y los metabolitos derivados de microbios no se recuperan durante la recuperación del crecimiento después de un período de desnutrición, lo que sugiere que la desnutrición puede alterar persistentemente el metabolismo microbiano intestinal [61]. El retraso del crecimiento en los niños brasileños se asoció con una mayor abundancia de fenilacetilglutamina (PAG), 4-cresil sulfato (4-CS) y 3-indoxil sulfato (3-IS) urinarios, que son metabolitos microbianos de los aminoácidos fenilalanina, tirosina y triptófano, respectivamente [62]. Las reducciones de los aminoácidos esenciales también están asociadas con el microbioma en la emaciación [63]. Por tanto, la desnutrición parece estar asociada con una mayor actividad proteolítica de la microbiota del huésped y estar mediada por ella. Se requieren más investigaciones para delinear los cambios inducidos por el huésped frente a los inducidos por microbios en el metabolismo del huésped observados en la desnutrición. Million et al. también observó que SAM se asoció con el agotamiento de anaerobios obligados y la especie de arqueas metanogénicas *Methanobrevibacter smithii*, que parecía consistente en cinco cohortes de África y Asia [33,40,41,42]. Los autores plantearon la hipótesis de que esta disbiosis disminuye la capacidad antioxidante fecal y, por lo tanto, altera la recolección de energía de nutrientes microbianos, lo que agrava la desnutrición.

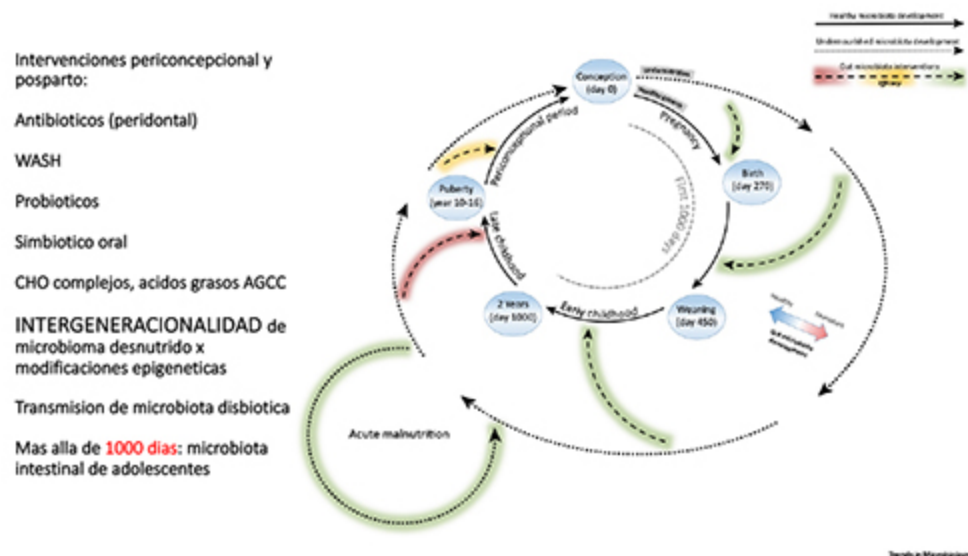
### **Madurez de la microbiota**

Subramanian y col. analizó cuidadosamente este proceso de maduración y su papel en el crecimiento a través del desarrollo del MAZ en una cohorte de bebés de Bangladesh.

*Faecalibacterium prausnitzii*, especies de *Ruminococcus* y especies de *Dorea* (*Dorea longicatna* y *Dorea formicigenerans*) se encontraban entre las especies más discriminatorias por edad entre los 6 y los 24 meses de edad en lactantes sanos [32]. Los niños con desnutrición aguda severa (SAM) (WHZ

## MÁS ALLÁ DE 1000 DÍAS

También pueden existir ventanas de oportunidad para mejorar el crecimiento más allá de los primeros 1000 días. El ensamblaje y la maduración de la microbiota intestinal se ha producido en gran medida a la edad de 2 o 3 años, por lo que las estrategias para atacar la microbiota intestinal después de este período pueden tener un impacto menor. Sin embargo, el período periconcepcional en mujeres adolescentes, que comienza 14 semanas antes de la concepción [72], puede representar una ventana de oportunidad adicional para optimizar la nutrición y la microbiota intestinal [73], que puede tener beneficios significativos para las conductas de salud y nutrición [74], lo que sugiere también un potencial para las terapias dirigidas a la microbiota. Por lo tanto, una visión ampliada de la vida temprana que incluya este período previo a la concepción puede ayudar a optimizar las terapias nutricionales y dirigidas a la microbiota para prevenir el ciclo intergeneracional de desnutrición.



## CONCLUSIONES

La microbiota intestinal juega un papel influyente en la inflamación y la enteropatía, que pueden estar relacionadas con el retraso del crecimiento.

Los primeros 1000 días brindan una ventana de oportunidad para modular la microbiota a través de intervenciones como la dieta, el estado de salud materno, su estatus socio-económico, su localización, sus propios antecedentes, su entorno, el control prenatal, el uso de ciertos fármacos, uso de drogas, y otras sustancias, vía del parto, lugar del parto, prácticas de alimentación infantil temprana, y otras.

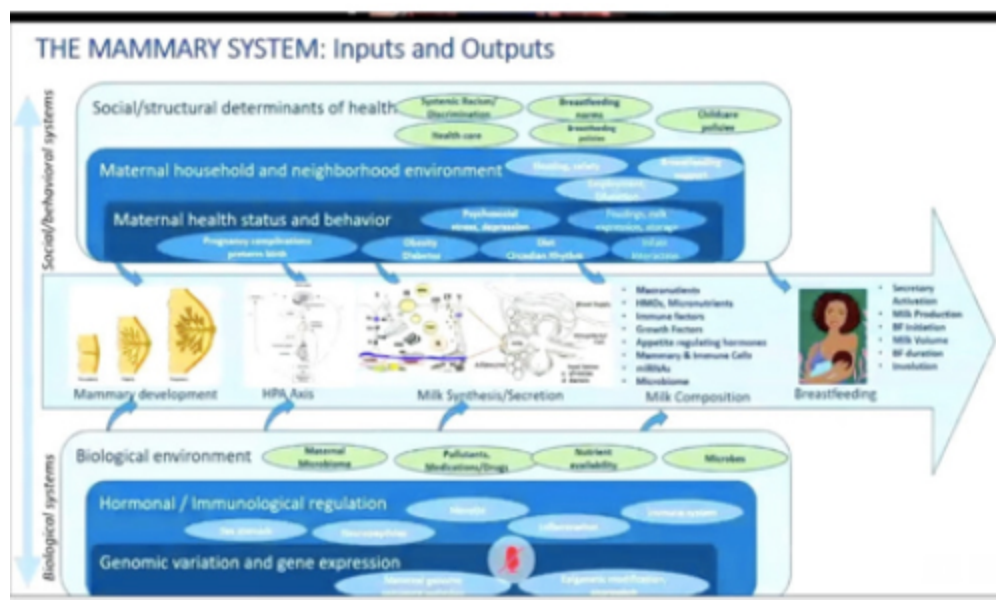
A medida que las tecnologías de secuenciación de ADN continúan experimentando rápidos avances, el conocimiento que se ha adquirido sobre la co-evolución de los seres humanos con nuestros simbioses microbianos ha aumentado enormemente.

Podría decirse que el enfoque más urgente de este conocimiento emergente es la salud infantil mundial.

A pesar de que las tasas de mortalidad de menores de 5 años se han reducido a la mitad desde 1990, la desnutrición sigue siendo la base del 45% de todas las muertes infantiles, y actualmente existen pocas intervenciones preventivas eficaces.

Una cuarta parte de los niños menores de 5 años en todo el mundo sufren retraso en el crecimiento y, debido al crecimiento de la población, está aumentando el número absoluto de niños con retraso en el crecimiento en el África subsahariana, así como en otras regiones.

Deberá incluirse en los programas nacionales una visión ampliada de la vida temprana que incluya el período previo a la concepción (14 semanas) ya que puede ayudar a optimizar las terapias nutricionales y dirigidas a la microbiota para prevenir el ciclo intergeneracional de desnutrición.



## REFERENCIAS

- 1. Micronutrient Supplementation Before and During 1st Pregnancy to Improve Birth Outcomes (JiVitA-5). ClinicalTrials.gov identifier: NCT03921177.
- 2. Postnatal care (QS37). National Institute for Health and Care Excellence (NICE). 2a. The Human Microbiome and Child Growth – First 1000 Days and Beyond. Trends in Microbiology, 2019-02-01, Volumen 27, Número 2, Páginas 131-147.
- 3. Prenatal and Postnatal Determinants in Shaping Offspring's Microbiota in the First Year of Life: A Study Protocol. ClinicalTrials.gov identifier: NCT04122612
- 4. Charbonneau, M.R. et al. (2016) A microbial perspective of human developmental biology. Nature 535, 48-55
- 5. Tamburini, S. et al. (2016) The microbiome in early life: implications for health outcomes. Nat. Med. 22, 713-722
- 6. Christian, P. et al. (2013) Risk of childhood undernutrition related to small-for gestational age and preterm birth in low- and mid- dle-income countries. Int. J. Epidemiol. 42, 1340-

- 7. Prince, A.L. et al. (2016) The placental membrane microbiome is altered among subjects with spontaneous preterm birth with and without chorioamnionitis. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 214, 627. e1–627.e16
- 8. Bisanz, J.E. et al. (2015) Microbiota at multiple body sites during pregnancy in a rural Tanzanian population and effects of Mor- inga-supplemented probiotic yogurt. *Appl. Environ. Microbiol.* 81, 4965–4975
- 9. Koren, O. et al. (2012) Host remodeling of the gut microbiome and metabolic changes during pregnancy. *Cell* 150, 470–480
- 10. Callahan, B.J. et al. (2017) Replication and refinement of a vaginal microbial signature of preterm birth in two racially distinct cohorts of US women. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 114, 9966–9971
- 11. DiGiulio, D.B. et al. (2015) Temporal and spatial variation of the human microbiota during pregnancy. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 112, 11060–11065
- 12. Chu, D.M. et al. (2017) Maturation of the infant microbiome community structure and function across multiple body sites and in relation to mode of delivery. *Nat. Med.* 23, 314–326
- 13. Doyle, R. et al. (2018) Lactobacillus-deficient vaginal microbiota dominate postpartum women in rural Malawi. *Appl. Environ.*
- 14. Yassour, M. et al. (2016) Natural history of the infant gut micro- biome and impact of antibiotic treatment on bacterial strain diversity and stability. *Sci. Transl. Med.* 8, 343ra81
- 15. Bäckhed, F. et al. (2015) Dynamics and stabilization of the human gut micro biome during the first year of life. *Cell Host Microbe* 17, 690–703
- 16. Koenig, J.E. et al. (2011) Succession of microbial consortia in the developing infant gut microbiome. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 108 Suppl 1, 4578–4585
- 17. Pannaraj, P.S. et al. (2017) Association between breast milk bacterial communities and establishment and development of the infant gut microbiome. *JAMA Pediatr.* 171, 647–654
- 18. Braniste, V. et al. (2014) The gut microbiota influences blood– brain barrier permeability in mice. *Sci. Transl. Med.* 6, 263ra158
- 19. Yan, J. et al. (2016) Gut microbiota induce IGF-1 and promote bone formation and growth. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 113, E7554–E7563
- 20. Macpherson, A.J. et al. (2017) How nutrition and the maternal microbiota shape the neonatal immune system. *Nat. Rev. Immunol.* 17, 508–517
- 21. Korpela, K. et al. (2018) Intestinal microbiota development and gestational age in preterm neonates. *Sci. Rep.* 8, 2453
- 22. Rozé, J.C. et al. (2012) The apparent breastfeeding paradox in very preterm infants: relationship between breast feeding, early weight gain and neurodevelopment based on results from two cohorts, EPIPAGE and LIFT. *BMJ Open* 2, e000834
- 23. Cabrera-Rubio, R. et al. (2012) The human milk microbiome changes over lactation and is shaped by maternal weight and mode of delivery. *Am. J. Clin. Nutr.* 96, 544–551
- 24. Li, S.W. et al. (2017) Bacterial composition and diversity in breast milk samples from mothers living in Taiwan and Mainland China. *Front. Microbiol.* 8, 965
- 25. Charbonneau, M.R. et al. (2016) Sialylated milk oligosacchar- ides promote microbiota dependent growth in models of infant undernutrition. *Cell* 164, 859–871
- 26. Lewis, Z.T. et al. (2015) Maternal fucosyltransferase 2 status affects the gut bifidobacterial communities of breastfed infants. *Microbiome* 3, 13



- 27. Smith-Brown, P. et al. (2016) Mothers secretor status affects development of childrens microbiota composition and function: a pilot study. PLoS One 11, e0161211
- 28. Sprenger, N. et al. (2017) Longitudinal change of selected human milk oligosaccharides and association to infants' growth, an observatory, single center, longitudinal cohort study. PLoS One 12, e0171814
- 29. Alderete, T.L. et al. (2015) Associations between human milk oligosaccharides and infant body composition in the first 6 mo of life. Am. J. Clin. Nutr. 102, 1381–1388
- 30. Davis, J.C. et al. (2017) Growth and morbidity of Gambian infants are influenced by maternal milk oligosaccharides and infant gut microbiota. Sci. Rep. 7, 40466
- 31. Smith, M.I. et al. (2013) Gut microbiomes of Malawian twin pairs discordant for kwashiorkor. Science 339, 548–554
- 32. Subramanian, S. et al. (2014) Persistent gut microbiota immaturity in malnourished Bangladeshi children. Nature 510, 417–421
- 33. Prendergast, A.J. and Humphrey, J.H. (2014) The stunting syndrome in developing countries. Paediatr. Int. Child Health 34, 250–265
- 34. Dinh, D.M. et al. (2016) Longitudinal analysis of the intestinal microbiota in persistently stunted young children in South India. PLoS One 11, e0155405
- 35. Gough, E.K. et al. (2015) Linear growth faltering in infants is associated with *Acidaminococcus* sp. and community-level changes in the gut microbiota. Microbiome 3, 24
- 36. Vonaesch, P. et al. (2018) Stunted childhood growth is associated with decompartmentalization of the gastrointestinal tract and overgrowth of oropharyngeal taxa. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 115, E8489–E8498
- 37. Preidis, G.A. et al. (2016) Microbial-derived metabolites reflect an altered intestinal microbiota during catch-up growth in under-nourished neonatal mice. J. Nutr. 146, 940–948
- 38. Mayneris-Perxachs, J. et al. (2016) Urinary N-methylnicotinamide and  $\beta$ -aminoisobutyric acid predict catch-up growth in undernourished Brazilian children. Sci. Rep. 6, 19780
- 39. Kumar, M. et al. (2018) Gut microbiota dysbiosis is associated with malnutrition and reduced plasma amino acid levels: lessons from genome-scale metabolic modeling. Metab. Eng. 49, 128–142
- 40. Smith, M.I. et al. (2013) Gut microbiomes of Malawian twin pairs discordant for kwashiorkor. Science 339, 548–554
- 41. Million, M. et al. (2016) Increased gut redox and depletion of anaerobic and methanogenic prokaryotes in severe acute malnutrition. Sci. Rep. 6, 26051
- 42. Ghosh, T.S. et al. (2014) Gut microbiomes of Indian children of varying nutritional status. PLoS One 9, e95547
- 43. Prendergast, A.J. et al. (2014) Stunting is characterized by chronic inflammation in Zimbabwean infants. PLoS One 9, e86928
- 44. Schwarzer, M. et al. (2016) *Lactobacillus plantarum* strain maintains growth of infant mice during chronic undernutrition. Science 351, 854–857
- 45. Storelli, G. et al. (2011) *Lactobacillus plantarum* promotes *Drosophila* systemic growth by modulating hormonal signals through TOR-dependent nutrient sensing. Cell Metab. 14, 403–414

- 46. Harper, K.M. et al. (2018) Environmental enteric dysfunction pathways and child stunting: a systematic review. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 12, e0006205
- 47. Guerrant, R.L. et al. (2013) The impoverished gut – a triple burden of diarrhoea, stunting and chronic disease. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 10, 220–229
- 48. Ordiz, M.I. et al. (2017) Environmental enteric dysfunction and the fecal microbiota in Malawian children. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 96, 473–476
- 49. Velly, H. et al. (2017) Mechanisms of cross-talk between the diet, the intestinal microbiome, and the undernourished host. *Gut Microbes* 8, 98–112
- 50. Preidis, G.A. et al. (2015) Composition and function of the undernourished neonatal mouse intestinal microbiome. *J. Nutr. Biochem.* 26, 1050–1057
- 51. Hashimoto, T. et al. (2012) ACE2 links amino acid malnutrition to microbial ecology and intestinal inflammation. *Nature* 487, 477–481
- 52. Brown, E.M. et al. (2015) Diet and specific microbial exposure trigger features of environmental enteropathy in a novel murine model. *Nat. Commun.* 6, 7806
- 53. Bourke, C.D. et al. (2016) Immune dysfunction as a cause and consequence of malnutrition. *Trends Immunol.* 37, 386–398
- 54. Kau, A.L. et al. (2015) Functional characterization of IgA-targeted bacterial taxa from undernourished Malawian children that produce diet-dependent enteropathy. *Sci. Transl. Med.* 7, 276ra24
- 55. Tun, H.M. et al. (2018) Roles of birth mode and infant gut microbiota in intergenerational transmission of overweight and obesity from mother to offspring. *JAMA Pediatr.* 172, 368–377
- 56. Schulfer, A.F. et al. (2018) Intergenerational transfer of antibiotic-perturbed microbiota enhances colitis in susceptible mice. *Nat. Microbiol.* 3, 234–242
- 57. Sonnenburg, E.D. et al. (2016) Diet-induced extinctions in the gut microbiota compound over generations. *Nature* 529, 212–215
- 58. Ihezor-Ejiofor, Z. et al. (2017) Treating periodontal disease for preventing adverse birth outcomes in pregnant women. *Cochrane Database Syst. Rev.* 6, CD005297
- 59. Padhi, B.K. et al. (2015) Risk of adverse pregnancy outcomes among women practicing poor sanitation in rural India: a population-based prospective cohort study. *PLoS Med.* 12, e1001851
- 60. Vidal, A.C. et al. (2013) Associations between antibiotic exposure during pregnancy, birth weight and aberrant methylation at imprinted genes among offspring. *Int. J. Obes. (Lond.)* 37, 907–913
- 61. Luntamo, M. et al. (2010) Effect of repeated treatment of pregnant women with sulfadoxine-pyrimethamine and azithromycin on preterm delivery in Malawi: a randomized controlled trial. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 83, 1212–1220
- 62. Hallamaa, L. et al. (2018) Child health outcomes after presumptive infection treatment in pregnant women: a randomized trial. *Pediatrics* Published online February 22, 2018. <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2017-2459>
- 63. Nordqvist, M. et al. (2018) Timing of probiotic milk consumption during pregnancy and effects on the incidence of preeclampsia and preterm delivery: a prospective observational cohort study in Norway. *BMJ Open* 8, e018021
- 64. Jarde, A. et al. (2018) Pregnancy outcomes in women taking probiotics or prebiotics: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth* 18, 14

- 65. Gough, E.K. et al. (2014) The impact of antibiotics on growth in children in low and middle income countries: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 348, g2267
- 66. Härtel, C. et al. (2017) *Lactobacillus acidophilus*/*Bifidobacterium infantis* probiotics are associated with increased growth of VLBWI among those exposed to antibiotics. *Sci. Rep.* 7, 5633
- 67. Costeloe, K. et al. (2016) *Bifidobacterium breve* BBG-001 in very preterm infants: randomised controlled phase 3 trial. *Lancet* 387, 649–660
- 68. Onubi, O.J. et al. (2015) Effects of probiotics on child growth: a systematic review. *J. Health Popul. Nutr.* 34, 8
- 69. Panigrahi, P. et al. (2017) A randomized synbiotic trial to prevent sepsis among infants in rural India. *Nature* 548, 407–412
- 70. Famouri, F. et al. (2014) Effects of synbiotics on treatment of children with failure to thrive a triple blind placebo-controlled trial. *J. Res. Med. Sci.* 19, 1046–1050
- 71. Stephenson, K.B. et al. (2017) Complementary feeding with cowpea reduces growth faltering in rural Malawian infants: a blind, randomized controlled clinical trial. *Am. J. Clin. Nutr.* 106, 1500–1507
- 72. Steegers-Theunissen, R.P. et al. (2013) The periconceptional period, reproduction and long-term health of offspring: the importance of one-carbon metabolism. *Hum. Reprod. Update* 19, 640–655
- 73. Stephenson, J. et al. (2018) Before the beginning: nutrition and lifestyle in the preconception period and its importance for future health. *Lancet* 391, 1830–1841
- 74. Barker, M. et al. (2018) Intervention strategies to improve nutrition and health behaviours before conception. *Lancet* 391, 1853–1864
- 75. Breastmilk Ecology: Genesis of Infant Nutrition (BEGIN), Meeting Series, National Institutes of Health -NIH, Working Groups, January 2021, Washington DC. USA