



Microbiota intestinal en recién nacidos prematuros con restricción del crecimiento intrauterino

Gut microbiota in preterm newborns with intrauterine growth restriction

Lizbeth Miranda-García,* Francisco Josué Fernández-Becerra,‡ Paulina Briseño-Sahagun*

* Facultad de Medicina Mexicali, Universidad Autónoma de Baja California. Mexicali, Baja California;

‡ Escuela de Ciencias de la Salud, Universidad Autónoma de Baja California. Ensenada, Baja California.

RESUMEN

La colonización de la microbiota intestinal del recién nacido (RN) es un proceso complejo influenciado por múltiples factores, incluida la edad gestacional, el tipo de parto, el tipo de alimentación y las intervenciones médicas. Los RN prematuros (RNP) con restricción del crecimiento intrauterino (RCIU) presentan una colonización tardía por bacterias comensales y una mayor prevalencia de bacterias patógenas. Intervenciones nutricionales pueden contribuir para restaurar el equilibrio microbiano y promover una salud intestinal óptima de RNP con RCIU.

Palabras clave: microbiota intestinal, prematuros, restricción de crecimiento intrauterino.

ABSTRACT

The colonization of the gut microbiota in newborns is a complex process influenced by multiple factors, including gestational age, mode of delivery, feeding patterns, and medical interventions. Preterm newborns (PTNB) with intrauterine growth restriction (IUGR) experience delayed colonization by commensal bacteria and an increased prevalence of pathogenic bacteria. Nutritional interventions may offer a potential approach to restore microbial balance and promote optimal gut health in PTNB with IUGR.

Keywords: gut microbiota, preterm, intrauterine growth restriction.

Abreviaturas:

RCIU = restricción del crecimiento intrauterino.

RN = recién nacido.

RNP = recién nacido prematuro.

SDG = semanas de gestación.

INTRODUCCIÓN

La microbiota intestinal, compuesta por microorganismos naturales del tracto gastrointestinal, facilita la digestión, fortalece el sistema inmunológico y regula el metabolismo. La colonización de la microbiota in-

testinal del recién nacido (RN) es un proceso complejo influenciado por múltiples factores, incluida la edad gestacional, el modo de parto, la estrategia de alimentación y las intervenciones médicas.¹ Las alteraciones en la microbiota intestinal se han relacionado con alteraciones en la absorción de nutrientes, así como con el crecimiento y el desarrollo neurológico.² En el contexto de la restricción del crecimiento intrauterino (RCIU), el nacimiento prematuro añade un nivel de complejidad. Los recién nacidos prematuros (RNP) con restricción del crecimiento intrauterino enfrentan elevadas tasas de morbilidad y mortalidad, así como implicaciones

Correspondencia: Paulina Briseño-Sahagun, E-mail: paulina.briseo@uabc.edu.mx

Citar como: Miranda-García L, Fernández-Becerra FJ, Briseño-Sahagun P. Microbiota intestinal en recién nacidos prematuros con restricción del crecimiento intrauterino. Rev Mex Pediatr. 2024; 91(2): 72-76. <https://dx.doi.org/10.35366/119130>

para la salud a largo plazo, incluyendo alteraciones del neurodesarrollo y trastornos cardiometabólicos, los cuales se han relacionado con la microbiota intestinal.³

MICROBIOMA Y MICROBIOTA

El microbioma es el conjunto formado por los microorganismos, sus genes y sus metabolitos en un nicho ecológico dado.⁴ El microbioma gastrointestinal es clave para la absorción de nutrientes, el metabolismo y el almacenamiento de energía. Además, se ha estudiado su influencia en el desarrollo, la resistencia a infecciones, el sistema inmune y la predisposición a enfermedades inflamatorias y metabólicas.⁵ La alteración del microbioma debido a diversos factores ocurre desde las primeras fases de la vida.⁶

Hasta el momento se considera que hasta antes del nacimiento, el intestino de un RN es estéril, por lo que la microbiota comienza a formarse mediante la interacción de múltiples factores perinatales.⁷ La mayor parte de la colonización bacteriana ocurre durante el nacimiento, por lo que los principales factores que pueden modificar la microbiota se han asociado con la vía de nacimiento, el tipo de alimentación, ya sea leche materna o fórmula, así como la exposición nosocomial o la ingesta de antibióticos.⁷ Además, entre los factores ambientales que potencialmente modifican la microbiota intestinal se cree que están las características de la familia y la ubicación geográfica.⁸

DESARROLLO DE LA MICROBIOTA INTESTINAL EN LOS PRIMEROS MESES DE LA VIDA

La microbiota intestinal infantil presenta inicialmente una baja diversidad, que aumenta progresivamente conforme avanza la edad.⁸ Existe un equilibrio dinámico entre la microbiota, la fisiología intestinal y la dieta, influyendo directamente en su adquisición, desarrollo, sucesión y eventual estabilidad. Durante los primeros años de vida, el microbioma alcanza una configuración similar a la de un adulto.⁹ Aunque continúa el debate sobre la exposición microbiana en el útero, la principal colonización bacteriana se produce durante el nacimiento.¹⁰ El parto por vía vaginal expone a los RN al contenido vaginal y entérico materno, promoviendo la colonización de comunidades microbianas específicas, mientras el nacimiento por cesárea condiciona un retraso en la colonización de *Bacteroides* y *Bifidobacterium spp.*¹¹ Los perfiles microbianos asociados con el tipo de parto pueden persistir durante años.¹²

La exposición microbiana materna durante el embarazo y los cambios prenatales en la microbiota materna pueden afectar el microbioma infantil. El uso de antibióticos durante el embarazo se ha asociado con una diversidad alterada.¹³ También ciertos eventos derivados de la nutrición materna, pueden tener implicaciones. Por ejemplo, la dieta materna rica en grasas durante el embarazo se ha relacionado con una microbiota alterada.¹⁴ Asimismo, la exposición prolongada a antibióticos puede retrasar la maduración de la microbiota y reducir su diversidad, con efectos que pueden persistir durante años.¹⁵

La nutrición afecta significativamente la composición de la microbiota. La lactancia materna, conocida por sus beneficios nutricionales e inmunológicos, da forma al microbioma del lactante a través de los componentes únicos de la leche materna y los oligosacáridos que cumplen una función de prebióticos.¹³ Los lactantes amamantados tienen composiciones de microbiota distintas en comparación con los lactantes alimentados con fórmula, además, la introducción de alimentos sólidos a partir de los 4-6 meses de edad desencadena la maduración de la microbiota, lo que provoca un cambio en su composición y función.⁸ La transición completa de una dieta exclusivamente láctea a una dieta de alimentos sólidos es fundamental para la evolución de la microbiota que pasa de ser una comunidad simple enriquecida en bifidobacterias, a un sistema polimicrobiano mucho más complejo.¹⁶

En el caso de los RNP, la actividad disminuida de las enzimas digestivas, la inmadurez de las funciones de la motilidad, una limitada capacidad de absorción, aumento de la demanda de proteínas y el retraso de la introducción de alimentos sólidos altera el proceso de maduración de la microbiota.¹⁷⁻¹⁹

LA MICROBIOTA EN LOS RECIÉN NACIDOS PREMATUROS

Los RNP son una población fisiológicamente vulnerable que atraviesa un periodo único para el establecimiento del microbioma intestinal. Estos niños frecuentemente se encuentran afectados por patologías gastrointestinales, como disminución del peristaltismo, alteración de la integridad celular intestinal y compromiso de la función de barrera intestinal.²⁰ Se ha identificado que la microbiota intestinal es más abundante y diversa en los RN de término en comparación a los RNP a las seis semanas de vida.¹³

En los niños de gestación a término hay abundancia de *Bifidobacterium*, *Bacteroides* y *Lachnospiraceae*,

mientras que en el RNP prevalecen los bacilos y gammaproteobacterias, y bacterias oportunistas potencialmente patógenas como *Enterococcus*, *Enterobacter* y *Staphylococcus*; este último es el más abundante.⁸ La colonización de bacterias comunes en el prematuro, por predominio de anaerobios facultativos, se ha relacionado principalmente por la exposición a antibióticos.^{21,22} Las diferencias entre RN de término y RNP suelen estar ausentes a los dos años de edad, sin embargo, hay evidencia donde la convergencia microbiana ocurre hasta los cinco años.²³

Existen dos hipótesis que fundamentan los cambios que ocurren en la microbiota intestinal durante el primer año. Según Korpela, et al. y La Rosa, et al, el microbioma intestinal del RNP depende de la edad postconcepcional;^{5,22} mientras, Heida et al, sugieren que está determinada por la ganancia de peso.²¹

En ese contexto, la insuficiencia placentaria puede ocasionar nacimientos por vía cesárea, además de condicionar peso bajo al nacer por restricción del crecimiento.²⁴ Investigaciones recientes han sugerido que la microbiota intestinal de la madre puede desempeñar un papel funda-

mental en la patogénesis de ciertas afecciones perinatales, como infecciones que predisponen a trabajo de parto prematuro, particularmente en los RNP con RCIU.²⁵

El mecanismo subyacente por el cual el peso influye en el proceso de maduración se desconoce. Se cree que la RCIU y el bajo peso influyen en la maduración de las células de Paneth o la producción de moco, que podría causar diferencias en la maduración del microbioma.²¹

La leche materna estimula la maduración del tracto gastrointestinal, la microbiota intestinal y el sistema inmunológico, lo que, junto con sus componentes dietéticos, promueve el crecimiento postnatal y el desarrollo de órganos.¹⁴ Si bien el nacimiento prematuro influye en la composición de la leche materna y afecta los procesos de maduración, aún se desconoce hasta qué punto la microbiota intestinal prematura participa en la digestión de la leche materna.¹⁷

RCIU Y MICROBIOTA

La RCIU se define como la reducción en el crecimiento fetal a causa de eventos fisiopatológicos. Se diagnostica

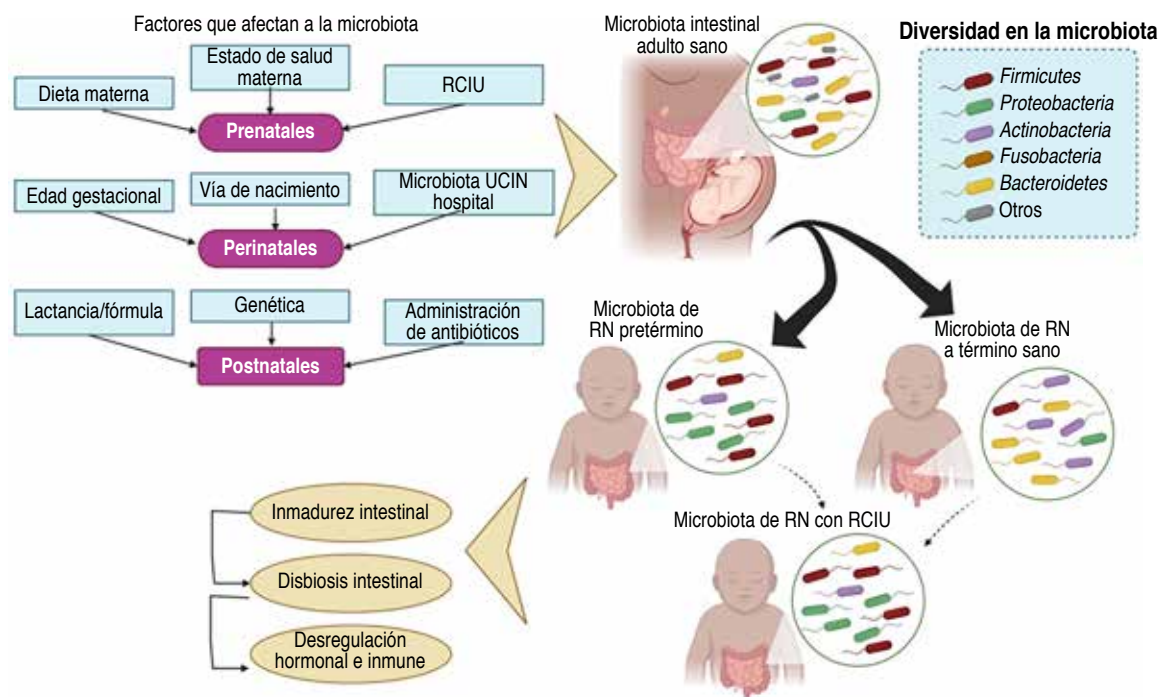


Figura 1: Factores importantes que afectan la composición y diversidad de la microbiota intestinal en el recién nacido (RN) pretérmino. La variedad de la microbiota está determinada por múltiples factores pre, peri y postnatales. En la microbiota del adulto sano, predominan *Bacteroidetes* y *Firmicutes*¹⁸ en 90% la cual es diferente a la del RN pretérmino y pretérmino con restricción de crecimiento intrauterino (RCIU), ya que tiene una menor diversidad. Los cuatro principales componentes de la microbiota son *Firmicutes*, *Proteobacteria*, *Actinobacteria* y *Bacteroidetes*.¹⁹

cuando el peso del producto está por debajo del percentil 10 para su edad gestacional.³

Los RNP presentan una colonización tardía por bacterias comensales y mayor prevalencia de patógenos. Mientras que la microbiota intestinal de los RNP con RCIU muestra características distintas. Dado que el RCIU en humanos tiene diversas causas, se han desarrollado varios modelos animales para estudiar los efectos de la restricción del crecimiento en el desarrollo de órganos y la aparición de enfermedades en la adultez.²⁶

Los estudios²⁷⁻³¹ revelan diferencias en la distribución de filos, donde los RNP con RCIU muestran mayores proporciones de proteobacteria y una menor abundancia relativa de *Firmicutes*. La proporción *Firmicutes/Bacteroidetes*, un indicador de la salud intestinal, es significativamente menor en los RN con RCIU (Figura 1).¹³

Si bien la asociación entre la microbiota alterada en RNP con RCIU es evidente, el desarrollo de intervenciones clínicas efectivas sigue siendo un desafío. Sería pertinente buscar estrategias para modular la microbiota en los RN afectados. Los probióticos, prebióticos y otras intervenciones nutricionales pueden ser una posibilidad para restaurar el equilibrio microbiano. Sin embargo, se requiere conocer en mayor medida los mecanismos específicos que modifican la microbiota, así como el impacto a largo plazo de estas intervenciones en la salud de las personas. Cerrar estas brechas es esencial para traducir los hallazgos de la investigación en estrategias clínicas prácticas y efectivas.

CONCLUSIÓN

Las alteraciones en la microbiota se han vinculado a trastornos metabólicos y del desarrollo, subrayando su importancia en la salud a lo largo de la vida.

El establecimiento de la microbiota intestinal en la vida temprana, particularmente durante el nacimiento y las primeras etapas de la infancia, influye particularmente en la absorción de nutrientes y en la aparición de algunas enfermedades. La diversidad y composición de la microbiota son moldeadas por el tipo de parto, la dieta, la exposición a antibióticos y otros factores ambientales.

La microbiota de los RNP, con RCIU, tiene diferencias a la de los RNP sin esta condición.

REFERENCIAS

1. Milani C, Duranti S, Bottacini F, Casey E, Turroni F, Mahony J et al. The first microbial colonizers of the human gut: composition, activities,

- and health implications of the infant gut microbiota. *Microbiol Mol Biol Rev.* 2017; 81(4): e00036-17. doi: 10.1128/mmb.00036-17.
2. Bustos-Fernández LM, Hanna-Jairala I. Eje cerebro intestino microbiota. Importancia en la práctica clínica. *Rev Gastroenterol Peru.* 2022; 42(2): 106-116. doi: 10.47892/rpg.2022.422.1438.
3. Chang HY, Chiang Chiau JS, Chang JH, Hsu CH, Lin CY, Ko MH et al. Characteristics of gut microbiota in small for gestational age infants with very low birth weight. *Nutrients.* 2022; 14(23): 5158. doi: 10.3390/nu14235158.
4. Groer MW, Luciano AA, Dishaw LJ, Ashmeade TL, Miller E, Gilbert JA. Development of the preterm infant gut microbiome: a research priority. *Microbiome.* 2014; 2(1): 38. doi: 10.1186/2049-2618-2-38.
5. La Rosa PS, Warner BB, Zhou Y, Weinstock GM, Sodergren E, Hall-Moore CM et al. Patterned progression of bacterial populations in the premature infant gut. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2014; 111(34): 12522-12527. doi: 10.1073/pnas.1409497111.
6. Mesa MD, Loureiro B, Iglesia I, Fernandez Gonzalez S, Llubra Olivé E, García Algar O et al. The Evolving microbiome from pregnancy to early infancy: a comprehensive review. *Nutrients.* 2020; 12(1): 133. doi: 10.3390/nu12010133.
7. Sarkar A, Yoo JY, Valeria Ozorio Dutra S, Morgan KH, Groer M. The association between early-life gut microbiota and long-term health and diseases. *J Clin Med.* 2021; 10(3): 459. doi: 10.3390/jcm10030459.
8. Yao Y, Cai X, Ye Y, Wang F, Chen F, Zheng C. The role of microbiota in infant health: from early life to adulthood. *Front Immunol.* 2021; 12: 708472. doi: 10.3389/fimmu.2021.708472.
9. Coelho GDP, Ayres LFA, Barreto DS, Henriques BD, Prado M, Passos CMD. Acquisition of microbiota according to the type of birth: an integrative review. *Rev Lat Am Enfermagem.* 2021; 29: e3446. doi: 10.1590/1518.8345.4466.3446.
10. Selma-Royo M, Tarrazo M, García-Mantrana I, Gomez-Gallego C, Salminen S, Collado MC. Shaping microbiota during the first 1000 days of life. *Adv Exp Med Biol.* 2019; 1125: 3-24. doi: 10.1007/5584_2018_312.
11. Camacho JH, Rusinky Pinilla L, Salazar Peña D, Sanabria Dueñas S, Rojas Carvajal D, Burbano Castillo N et al. Microbiota intestinal en pediatría. *Rept Med Cir.* 2020; 30(2): 109-117. doi: 10.31260/ReptMedCir.01217372.1100.
12. Yee AL, Das P, Salas Garcia MC, Buschmann MM, Gilbert JA. Microbiome establishment and maturation: early life environmental factors. The developing microbiome. Academic Press; 2020. pp. 21-41.
13. Staude B, Oehmke F, Lauer T, Behnke J, Gopel W, Schlöter M et al. The microbiome and preterm birth: a change in paradigm with profound implications for pathophysiologic concepts and novel therapeutic strategies. *Biomed Res Int.* 2018; 2018: 7218187. doi: 10.1155/2018/7218187.
14. Valentine GC, Hair AB, Martin CR. Microbiome and pediatric obesity, malnutrition, and nutrition. The developing microbiome. Academic Press; 2020. pp. 157-181.
15. Bender JM, Li F, Purswani H, Capretz T, Cerini C, Zabih S et al. Early exposure to antibiotics in the neonatal intensive care unit alters the taxonomic and functional infant gut microbiome. *J Matern-Fetal Neonatal Med.* 2021; 34(20): 3335-3343. doi: 10.1080/14767058.2019.1684466.
16. Vacca M, Raspini B, Calabrese FM, Porri D, De Giuseppe R, Chieppa M et al. The establishment of the gut microbiota in 1-year-aged infants: from birth to family food. *Eur J Nutr.* 2022; 61(5): 2517-2530. doi: 10.1007/s00394-022-02822-1.
17. Henderickx JGE, Zwiitink RD, van Lingen RA, Knol J, Belzer C. The preterm gut microbiota: an inconspicuous challenge in nutritional neonatal care. *Front Cell Infect Microbiol.* 2019; 9: 85. doi: 10.3389/fcimb.2019.00085.

18. Rinninella E, Raoul P, Cintoni M, Franceschi F, Miggiaro GAD, Gasbarrini A et al. What is the healthy gut microbiota composition? A changing ecosystem across age, environment, diet, and diseases. *Microorganisms*. 2019; 7(1): 14. doi: 10.3390/microorganisms7010014.
19. Lee JK, Hern Tan LT, Ramadas A, Ab Mutalib NS, Lee LH. Exploring the role of gut bacteria in health and disease in preterm neonates. *Int J Environ Res Public Health*. 2020; 17(19): 6963. doi: 10.3390/ijerph17196963.
20. Desorcy-Scherer K, Bendixen MM, Parker LA. Determinants of the very low-birth-weight infant's intestinal microbiome: a systematic review. *J Perinat Neonatal Nurs*. 2020; 34(3): 257-275. doi: 10.1097/JPN.0000000000000506.
21. Heida FH, Kooi EMW, Wagner J, Nguyen TY, Hulscher JBF, van Zoonen AGJF et al. Weight shapes the intestinal microbiome in preterm infants: results of a prospective observational study. *BMC Microbiol*. 2021; 21(1): 219. doi: 10.1186/s12866-021-02279-y.
22. Korpela K, Blakstad EW, Moltu SJ, Strommen K, Nakstad B, Ronnestad AE et al. Intestinal microbiota development and gestational age in preterm neonates. *Sci Rep*. 2018; 8(1): 2453. doi: 10.1038/s41598-018-20827-x.
23. Sim K, Powell E, Cornwell E, Simon Kroll J, Shaw AG. Development of the gut microbiota during early life in premature and term infants. *Gut Pathog*. 2023; 15(1): 3. doi: 10.1186/s13099-022-00529-6.
24. Tadros JS, Llerena A, Sarkar A, Johnson R, Miller EM, Gray HL et al. Postnatal growth and gut microbiota development influenced early childhood growth in preterm infants. *Front Pediatr*. 2022; 10: 850629. doi: 10.3389/fped.2022.850629.
25. Yang J, Hou L, Wang J, Xiao L, Zhang J, Yin N et al. Unfavourable intrauterine environment contributes to abnormal gut microbiome and metabolome in twins. *Gut*. 2022; 71(12): 2451-2462. doi: 10.1136/gutjnl-2021-326482.
26. Armengaud JB, Zyzorczyk C, Siddeek B, Peyter AC, Simeoni U. Intrauterine growth restriction: clinical consequences on health and disease at adulthood. *Reprod Toxicol*. 2021; 99: 168-176. doi: 10.1016/j.reprotox.2020.10.005.
27. Huang S, Li N, Liu C, Li T, Wang W, Jiang L et al. Characteristics of the gut microbiota colonization, inflammatory profile, and plasma metabolome in intrauterine growth restricted piglets during the first 12 hours after birth. *J Microbiol*. 2019; 57(9): 748-758. doi: 10.1007/s12275-019-8690-x.
28. Santos TG, Fernandes SD, de Oliveira Araújo SB, Felicioni F, de Mérici Domingues E Paula T, Caldeira-Brant AL et al. Intrauterine growth restriction and its impact on intestinal morphophysiology throughout postnatal development in pigs. *Sci Rep*. 2022; 12(1): 11810. doi: 10.1038/s41598-022-14683-z.
29. Tang W, Zhang W, Azad MAK, Ma C, Zhu Q, Kong X. Metabolome, microbiome, and gene expression alterations in the colon of newborn piglets with intrauterine growth restriction. *Front Microbiol*. 2022; 13: 989060. doi: 10.3389/fmicb.2022.989060.
30. Xiong L, You J, Zhang W, Zhu Q, Blachier F, Yin Y et al. Intrauterine growth restriction alters growth performance, plasma hormones, and small intestinal microbial communities in growing-finishing pigs. *J Anim Sci Biotechnol*. 2020; 11: 86. doi: 10.1186/s40104-020-00490-x.
31. Zhang W, Ma C, Xie P, Zhu Q, Wang X, Yin Y et al. Gut microbiota of newborn piglets with intrauterine growth restriction have lower diversity and different taxonomic abundances. *J Appl Microbiol*. 2019; 127(2): 354-369. doi: 10.1111/jam.14304.

Conflicto de intereses: los autores declaran que no tienen.