

Relación entre microbiota intestinal, epigenética y exposoma en la salud materno infantil

Relation between intestinal microbiota, epigenetics and exposome in mother-child health

Vivian Rosario Mena Miranda^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-5366-8018>

Bárbara de la Paz Fernández Delgado¹ <https://orcid.org/0000-0002-0748-447X>

¹Hospital Pediátrico Docente de Centro Habana. Cuba.

*Autor para la correspondencia. Correo electrónico: vmena@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: El exposoma, la epigenética y la microbiota de un individuo son categorías que se interrelacionan y pueden contribuir a una mejor comprensión del proceso salud enfermedad.

Objetivo: Exponer la relación entre las categorías mencionadas con enfoque biopsicosocial.

Métodos: Búsqueda bibliográfica en Medline, Pubmed, Scielo, LILACS y Cochrane en los últimos cinco años en idioma inglés y español, sobre la relación entre nutrición y aparición de enfermedades, el eje intestino cerebro, la correspondencia entre epigenética y el exposoma y la microbiota intestinal y su relación con algunas afecciones.

Resultados: La alimentación adecuada de la madre, en calidad y cantidad, es un seguro de salud para la vida futura del hombre. El eje intestino cerebro puede afectarse por factores de riesgo, de ahí la importancia de regular su funcionamiento para la prevención de enfermedades como la depresión, síndrome de ansiedad, sobrepeso, y otras. El 10 % del riesgo de padecer enfermedades crónicas puede deberse a factores genéticos pero se desconoce que muchas exposiciones humanas al ambiente, podrían iniciar procesos de enfermedad en el futuro. El exposoma es una herramienta útil para evaluar factores de riesgo de enfermedades generadas por el medio ambiente: exposición a productos químicos y

contaminantes; el estilo de vida, el nivel socioeconómico y el entorno social de un individuo.

Consideraciones finales: La ruptura del equilibrio entre la microbiota intestinal, la epigenética y el exposoma está relacionada con la etiopatogenia de diversas enfermedades, con las características individuales del ser humano y su relación con el medio ambiente.

Palabras clave: microbiota intestinal; epigenética; enteropatía ambiental.

ABSTRACT

Introduction: Exposome, epigenetics and microbiota of an individual are categories that are interrelated and can contribute to a better understanding of the health-sickness process.

Objective: To deepen the comprehensive analysis of the mentioned categories with a biopsychosocial approach.

Methods: A bibliographic search in Medline, Pubmed, Scielo, LILACS and Cochrane databases was made in the last five years in English and Spanish, on the relation between nutrition and diseases onset, the intestine-brain axis, the correspondence between epigenetics and the exposome, and intestinal microbiota and its relation with some conditions.

Results: The proper feeding of the mother in quality and quantity is a health insurance for the future life of a person. The intestine -brain axis can be affected by risk factors, hence the importance of regulating its functioning for the prevention of diseases such as depression, anxiety syndrome, overweight, and others. 10% of the risk of chronic diseases may be due to genetic factors but it is unknown that many human exposures to the environment could initiate disease processes in the future. The exposome is a useful tool to evaluate risk factors for diseases generated by the environment: exposure to chemicals and contaminants, lifestyle, socioeconomic status and social environment of an individual.

Final considerations: The rupture of the equilibrium between intestinal microbiota, epigenetics and exposome is related to the etiopathogenesis of various diseases, with the individual characteristics of human beings and their relationship with the environment.

Keywords: intestinal microbiota; epigenetics; environmental enteropathy.

Recibido: 24/12/2018

Aprobado: 15/01/2019

INTRODUCCIÓN

En la actualidad la interpretación de la correlación entre el exposoma, la microbiota intestinal y la epigenética de un individuo pueden contribuir a una mejor comprensión de la etiopatogenia de algunas enfermedades.^(1,2)

Los primeros 1000 días de la vida (desde el momento de la concepción hasta los dos años de edad) se considera un período de especial importancia porque es la ventana crítica en el desarrollo del niño relacionada con los cambios trascendentales para su salud y ofrece una oportunidad única para que obtenga beneficios nutricionales e inmunológicos que necesitará el resto de la vida.^(3,4,5)

En esta etapa se forman la mayor parte de los órganos, los tejidos, los hábitos alimentarios así como su potencial físico e intelectual además de desarrollarse la inteligencia.⁽⁶⁾ por lo que se realiza esta revisión con el objetivo de profundizar en el análisis integral de las enfermedades con enfoque biopsicosocial.

MÉTODOS

Búsqueda bibliográfica en Medline, Pubmed, Scielo, LILACS y Cochrane en los últimos cinco años en idioma inglés y español, sobre la relación entre nutrición y aparición de enfermedades, el eje intestino cerebro, la correspondencia entre epigenética y el exposoma y la microbiota intestinal y su relación con algunas afecciones.

Las definiciones de los términos fundamentales en el contexto de este trabajo aparecen a continuación:

Microbiota intestinal: es el conjunto de bacterias que conviven en el intestino del huésped en estado normal sin causar enfermedad y a la que se le ha atribuido efectos beneficiosos para la salud.

Epigenética: considerada como la nueva genética, trata de explicar las interacciones genéticas y ambientales.

Exposoma: herramienta de identificación, caracterización y cuantificación de las exposiciones simultáneas exógenas y endógenas a contaminantes, de manera que se

tipifiquen los factores de riesgo que predisponen a las personas a sufrir determinadas enfermedades de acuerdo con las características de su entorno ambiental como respuesta a la etiopatogenia de enfermedades en niños y en adultos

RESULTADOS

Nutrición y su relación con la aparición de enfermedades

La alimentación adecuada de la madre en los “mil días críticos” es un seguro de salud para la vida futura del hombre. Los daños que se generen durante ese tiempo tienen consecuencias irreversibles, por lo que su prevención es fundamental.^(7,8)

Los cambios en la calidad o en la cantidad de los nutrientes que consumen la mujer embarazada y el niño pueden influir de forma permanente sobre sus órganos en desarrollo.^(9,10) Esos efectos se conocen como “programación” y constituyen un factor importante en la aparición de enfermedades no transmisibles, fundamentalmente en la edad adulta. Estas enfermedades están potencialmente relacionadas con la enfermedad cardiovascular, el síndrome metabólico, la intolerancia a los hidratos de carbono y el asma entre otras afecciones.^(11,12)

Las carencias nutricionales durante el embarazo que ocasionan un crecimiento intrauterino retardado, se asocian a un riesgo aumentado de diabetes tipo 2 y de enfermedad coronaria en la descendencia.⁽¹³⁾

Recientemente se plantea que los prematuros, al igual que los nacidos con un bajo peso, tienen un riesgo aumentado a padecer de enfermedad cardiometabólica en la edad adulta.⁽¹⁴⁾

La aparición de enfermedades no transmisibles también está marcada por el tipo y duración de la lactancia materna y por la alimentación complementaria. La explicación más aceptada es que los factores nutricionales junto a otros no nutricionales modifican la expresividad de determinados genes, así como la respuesta de órganos y tejidos, los que pueden remodelar su estructura y funciones.⁽¹⁵⁾

La programación fetal y posnatal temprana son determinantes a través de mecanismos epigenéticos que alteran la actividad génica sin cambiar la secuencia del ADN. Estos conducen a modificaciones con transmisión transgeneracional⁽¹⁶⁾ y al mismo tiempo abren una ventana de oportunidades donde al modificar las recomendaciones de alimentación de la mujer embarazada y del niño pequeño, se puede modular la expresión de algunas enfermedades.⁽¹⁷⁾

La exposición a factores ambientales no saludables durante la vida desde el momento de la concepción se ha asociado con trastornos del neurodesarrollo y la neurodegeneración. Otros factores que contribuyen a la remodelación del epigenoma asociados con los déficits neuroconductuales a corto y largo plazo son el tabaquismo, el alcohol, el estrés y la exposición a pesticidas durante el embarazo.⁽¹⁸⁾

Eje intestino cerebro y su relación en el proceso salud /enfermedad

Existe una red neuroendocrina que permite la comunicación bidireccional entre el sistema nervioso central y el sistema nervioso entérico que recibe el nombre de eje cerebro intestino. Esta comunicación se produce a través de mecanismos inmunológicos, neuroendocrinos, neurales y metabólicos, aún en investigación.⁽¹⁹⁾

En la actualidad, cada vez existen más conocimientos sobre la comunicación entre el intestino (incluida la boca) y el cerebro, sino también sobre el cóctel de factores de riesgo que pueden perjudicar este eje.

Un aspecto fundamental del mal funcionamiento del eje cerebro-intestinal es el la inflamación sistémica relacionada con una neuroinflamación, por lo que se necesitan urgentemente intervenciones que sean seguras, influyan en los diferentes mecanismos de acción, produzcan cambios que puedan consolidarse y ayuden a regular el funcionamiento de este eje en la prevención de enfermedades como la depresión, colon espástico, síndrome de ansiedad, sobrepeso, anorexia nerviosa, síndrome metabólico, diabetes tipo II, autismo, Párkinson e incluso esclerosis lateral amiotrófica (ELA).^(20,21,22)

Relación entre la epigenética y el exposoma

A pesar de que la evidencia actual sugiere que los factores genéticos tan solo contribuyen con alrededor de 10 % del riesgo de las enfermedades crónicas, hasta la fecha se desconoce la mayor parte de las exposiciones ambientales humanas que podrían iniciar procesos de enfermedad en el futuro.⁽²³⁾

El exposoma surge como una nueva estrategia o herramienta para evaluar los factores de riesgo de enfermedades generadas por el medio ambiente, el cual comprende no solo la exposición a productos químicos y contaminantes, sino también el estilo de vida, el nivel socioeconómico y el entorno social de un individuo

El exposoma contiene tres dominios superpuestos de factores no genéticos que contribuyen al riesgo de enfermedad: externo general, externo específico e interno

Los factores que comprende el dominio externo general incluyen el entorno más amplio, como el nivel socioeconómico, el capital social, el nivel de educación, la ubicación de residencia, el medio rural o urbano y los factores climáticos.

Los factores que contiene el dominio externo específico incluyen los estilos de vida, las ocupaciones y la exposición a contaminantes.

El dominio interno incluye factores biológicos como: metabolismo, hormonas circulantes, microbiota intestinal, estrés oxidativo e inflamación. El ambiente interno no refleja, exclusivamente, los efectos biológicos de la exposición externa, sino también sus respuestas a estos efectos.

Se cree que la exposición del lactante a sustancias químicas provenientes de la sangre y la leche humana puede afectar la tolerancia inmunitaria, la colonización intestinal (microbioma), el desarrollo del intestino delgado, la disponibilidad de nutrientes y la absorción durante los periodos prenatal y posnatal. Sin embargo, la combinación de factores ambientales y el efecto de estos en la salud sigue siendo un enigma.^(23,24,25,26)

Microbiota intestinal y algunas afecciones

La microbiota intestinal es la comunidad de microorganismos vivos residentes en el tubo digestivo.⁽²⁷⁾ La comensal, residente o autóctona, determina una resistencia crucial a la colonización por los microorganismos exógenos, que resulta relevante en la prevención de la invasión de la mucosa del intestino por los gérmenes patógenos. El equilibrio entre las especies bacterianas proporciona estabilidad bajo condiciones normales. La resistencia a la colonización se aplica a las bacterias oportunistas presentes, aun cuando su crecimiento sea restringido.⁽²⁸⁾

El ensamblaje de la microbiota intestinal comienza antes y durante el proceso del parto y evoluciona con la alimentación durante la infancia. El microbioma de un recién nacido no puede ser comprendido completamente en función del individuo aislado, sino en profunda relación con el microbioma de su madre. La variación en la composición de la microbiota intestinal humana es atribuida frecuentemente a tasas crecientes de partos por cesárea, el uso de antibióticos y alimentación en base a fórmulas lácteas.^(29,30)

Recientes investigaciones demuestran que los primeros contactos con la microbiota intestinal materna los tiene el feto a través de la placenta y el líquido amniótico.⁽³¹⁾

En relación con las funciones de la microbiota intestinal, se han identificado la metabólica, la trófica y de protección inmunológica.

Función metabólica

La mayor función es el proceso de fermentación de los sustratos no digeribles de la alimentación y el moco endógeno. La característica de diversidad génica de las comunidades microbianas que conforman la microbiota, determina un variado número de enzimas que varían según las propias condiciones del huésped. En el ámbito de esta actividad metabólica, se establece energía metabólica y productos nutritivos para el crecimiento de los microorganismos bacterianos y su diferenciación.

Función trófica

El principal papel de los ácidos grasos de cadena corta (AGCC) en la fisiología del colon es su actividad trófica sobre la mucosa intestinal. Los AGCC (butírico, propiónico y acético), estimulan las células epiteliales y su diferenciación en el intestino delgado y grueso.

Función de protección

La microbiota intestinal participa por mecanismos propios en el desarrollo y funciones fisiológicas del sistema inmune de la mucosa del intestino, permite establecer respuestas con la microbiota comensal y contra los gérmenes patógenos.^(32,33)

El uso de antibióticos puede romper el balance ecológico y de un estado previo de eubiosis provocar disbiosis, con la presencia de sobrecrecimiento de especies de especial patogenicidad, como acontece con el toxigénico *Clostridium difficile*, que puede producir desde diarrea leve hasta colitis pseudomembranosa.⁽³⁴⁾

También incrementan la susceptibilidad a la infecciones y predisponen a las producidas por microorganismos oportunistas de la microbiota, condicionan resistencia bacteriana así como la ruptura del balance entre los linfocitos T reguladores/ T *helper*, por lo que consecuentemente perpetúa el estado de inflamación, la aparición de atopias, enfermedades autoinmunes, enterocolitis, enfermedad inflamatoria intestinal, resistencia a la insulina, obesidad y síndrome metabólico.⁽³⁵⁾

La reducción del consumo de antibióticos, el uso correcto de prebióticos y, probióticos, el aumento de la variedad dietética y el novedoso trasplante fecal son intervenciones recomendadas para restablecer la microbiota y así, ejercer una influencia positiva en su funcionamiento.⁽³⁶⁾

Enteropatía ambiental

La enteropatía ambiental se define como una afección subclínica producto de una alteración estructural y funcional del intestino delgado. Los cambios morfológicos son producidos a

través de proceso inmunológico mediado por linfocitos T donde se rompe el equilibrio entre las citocinas proinflamatorias y las antiinflamatorias.⁽³⁷⁾

Esta alteración se caracteriza por acortamiento de las vellosidades intestinales y atrofia de las criptas, por lo que se produce una disfunción intestinal como resultado de una afectación epitelial con pérdida de enzimas y disminución de la superficie funcional del intestino que causa mala digestión y mala absorción. El incremento de la permeabilidad intestinal se asocia a la translocación bacteriana, lo que trae como consecuencia un estado de inflamación crónica al que se le asocia alteración en la resistencia intestinal con la consecuente disminución de la inmunidad con aumento de la susceptibilidad a las infecciones, pérdida de apetito, mantenimiento de la inflamación y malnutrición.^(38,39)

La enteropatía ambiental es más común en niños que viven en situaciones de escasos recursos con malas condiciones sanitarias (exposición al agua y alimentos contaminados). Rara vez produce síntomas agudos y se considera un trastorno subclínico caracterizado por anemia, desnutrición, deterioro del desarrollo cerebral, retraso en el crecimiento y alteración de la respuesta a las vacunas orales; en adultos, se desarrollan síntomas leves de malabsorción, como cambios en la consistencia de las heces, pérdida de peso y aumento en la frecuencia de las deposiciones.⁽³⁷⁾

CONSIDERACIONES FINALES

La ruptura del equilibrio entre la microbiota intestinal, la epigenética y el exposoma está relacionado con la etiopatogenia de diversas enfermedades, las características individuales del ser humano y su relación con el medio ambiente.

Los primeros mil días de vida se consideran de vital importancia en la programación del individuo. Su modulación a través de estrategias de intervención nutricional en la embarazada y recién nacido así como la modificación de factores individuales y sociales previene un grupo de enfermedades, aunque es necesario profundizar en la investigación multivariable de estos factores para esclarecer interrogantes que quedan por responder.

La promoción de estilos saludables de vida y el control del medio ambiente mejoran la calidad de vida del hombre.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Stingone JA, Buck Louis GM, Nakayama SF, Vermeulen RC, Kwok RK, Cui Y, et al. Toward greater implementation of the exposome research paradigm within environmental epidemiology. *Ann Rev Public Health*. 2017;38:315-27. Access: 2018/08/03. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28125387>
2. Bidisha P, Barnes S, Demark-Wahnefried W, Morrow C, Salvador C, Skibola C, Tollefsbol TO. Influences of diet and the gut microbiome on epigenetic modulation in cancer and other diseases. *Clin Epigenet*. 2015;7:112. doi: 10.1186/s13148-015-0144-7.
3. González Hernández N, López Robles GA, Prado López LM. Importancia de la nutrición: primeros 1,000 días de vida. *Acta Pediátr Hondureña*. 2016;7(1). Acceso: 29/07/2018. 2016 Disponible en: <http://www.bvs.hn/APH/pdf/APHVol7/pdf/APHVol7-1-2016-13.pdf>
4. Pantoja Ludueña M. Los primeros 1000 días de la vida [editorial]. *Rev Soc Bol Pediatr*. 2015;54(2):60. Acceso: 30/07/2018. Disponible en: http://www.scielo.org.bo/pdf/rbp/v54n2/v54n2_a01.pdf
5. Berman ParksII, Ortiz Ramírez OE, Pineda Bahena LG, Richheimer Wohlmuth R. Los primeros mil días de vida. Una mirada rápida. *An Med (Mex)*. 2016;61(4):313-8. Acceso: 03/08/2018. Disponible en: <http://www.medigraphic.org.mx>
6. Raiten DJ, Raghavan R, Porter A, Obbagy JE, Spahn JM [executive summary]. Evaluating the evidence base to support the inclusion of infants and children from birth to 24 month of age in the Dietary Guidelines for Americans: “the B-24 Project”. *Am J Clin Nutr*. 2014;99(3):663S-91S. doi: 10.3945/ajcn.113.072140. Epub 2014 Feb 5
7. Moreno Villares JM. Los mil primeros días de vida y la prevención de la enfermedad en el adulto. *Nutr Hosp*. 2016;33(Supl. 4):8-1. Acceso: 06/08/2018. Disponible en: <http://www.redalyc.org/pdf/3092/309246965003>
8. Maldonado Lozano J. La importancia de la nutrición en los primeros 1.000 días de la vida. *Acta Pediatr Esp*. 2018;76(3-4):e33-e40. Acceso: 03/08/2018. Disponible en: <http://www.actapediatrica.com/index.php/secciones/nutricion-infantil/1462-la-importancia-de-la-nutricion-en-los-primeros-1-000-dias-de-la-vida#.W2M3CMJxm1t>
9. Forsum E. Gestational Weight Gain and Body Composition in Pregnant and Postpartum Women. In: Karakochuk CD, Whitfield KC, Green TJ, Kraemer K, editors. *The biology of the first 1,000 days*. London: Taylor & Francis Group, LLC CRC Press; 2018. p. 255. Access: 2018/08/08. Available at: <https://sightandlife.org/wp-content/.../2018/03/>

10. Fernández Molina L, Soriano del Castillo JM, Blesa Jarque J. La nutrición en el periodo preconcepcional y los resultados del embarazo: revisión bibliográfica y propuesta de intervención del Dietista-Nutricionista. *Rev Esp Nutr Hum Diet.* 2016;20 (1):48-60. Acceso: 09/08/2018. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2174-51452016000100007&lng=es
11. Gernand AD, Schulze KJ, Stewart CP, West KP Jr, Christian P. Micronutrient deficiencies in pregnancy worldwide: Health effects and prevention. *Nat Rev Endocrinol.* 2016;12(5):274–899. Access: 2018/08/09. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27032981>
12. Casanello P, Krause BJ, Castro-Rodriguez JA, Uauy R. Programación fetal de enfermedades crónicas: conceptos actuales y epigenética. *Rev Chilena Ped.* 2015;86:135-7. doi: 10.1016/j.rchipe.2015.06.008. Acceso: 09/08/2018. Disponible en: <http://www.elsevier.es/esrevista-revista-chilena-pediatria-219-articulo-p%20>
13. Langley-Evans SC. Nutrition in early life and the programming of adult disease: a review. *J Human Diet.* 2014;28(Supl.1):S1-S14. Access: 2018/08/10. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24479490>
14. Bayman E, Drake AJ, Piyasena C. Prematurity and programming of cardiovascular disease risk: a future challenge for public health? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2014;99(6):F510-4. doi: 10.1136/archdischild-2014-306742. Access: 2018/08/10. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2513595515>. Fernández A. La nutrición y el origen temprano de enfermedades crónicas no transmisibles Acceso: 17/08/2018. Disponible en: https://www.sap.org.Ar/docs/congresos/2016/ActualizacionConsenso/2_Fernandez.pdf
16. López-Blanco M, Machado L, López A, Herrera Cuenca M. Los orígenes del desarrollo de la salud y de la enfermedad en Venezuela. *Archs Venezolanas Puericul Pediatr.* 2014;77(3):137-43. Acceso: 17/08/2018. Disponible en: <http://www.scielo.org.ve/pdf/avpp/v77n3/art07.pdf>
17. Casanello P, Krause BJ, Castro-Rodriguez JA, Uauy R. Programación fetal de enfermedades crónicas: conceptos actuales y epigenética [editorial]. *Rev Chilena Pediatr.* 2015;86(3):135-220. Acceso: 17/08/2018. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-revista-chilena-pediatria-219-articulo-programacion-fetal-enfermedades-cronicas-conceptos-S0370410615000698>
18. Laboratorio de complementos nutricionales. Epigenética y neurodegeneración: el papel de la temprana nutrición. Barcelona: Ministerio de Sanidad y Política Social; 2018. Acceso: 18/08/2018. Disponible en: <http://www.laboratoriolcn.com/newsletter>

19. Carabotti M, Scirocco A, Maselli MA, Severi C. El eje del intestino-cerebro: interacciones entre microbiota entérica, sistema nervioso central y entérico. *Ann Gastroenterol.* 2015;28(2):203-9. Acceso: 19/08/2018. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25830558>
20. Borre YE, Moloney RD, Clarke G, Dinan TG, Cryan JF. The impact of microbiota on brain and behavior: mechanisms therapeutic potential. *Adv Exp Med Biol.* 2014;817:373-403. doi: 10.1007/978-1-4939-0897-4_17. Access: 2018/08/20. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24997043>
21. Gómez Chavarín, Morales Gómez M del R. Comunicación bidireccional de la microbiota intestinal en el desarrollo del sistema nervioso central y en la enfermedad de Parkinson. *Arch Neurocién (Mex).* 2017;22(2):53-71. Acceso: 28/08/2018. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/arcneu/ane-2017/ane172f.pdf>
22. Pineda JC. El Microbioma y las enfermedades neurodegenerativas del Sistema Nervioso Central. *Rev Biomédica.* 2017;(28):1. Acceso: 13/2/2018. Disponible en: <http://www.revistabiomedica.mx/index.php/revbiomed/article/view/555>
23. Cuadros-Mendoza CA, Ignorosa-Arellano KR, Zárate-Mondragón FE, Toro-Monjaraz E, Cervantes-Bustamante R, Montijo-Barrios E. et al. La influencia del exposoma en los primeros 1,000 días de vida y la salud gastrointestinal. *Acta Pediatr Mex.* 2018;39(3):265-77. Acceso: 30/08/2018. Disponible en: https://www.researchgate.net/profile/Flora_Mondragon/publication/325374071
24. Kim KN, Hong YC. The Exposome and the Future of Epidemiology: A Vision and Prospect. *Environ Health Toxicol.* 2017;32:e2017009. Access: 2018/08/20. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28494538>
25. Dennis KK, Auerbach SS, Balshaw DM, Cui Y, Fallin MD, Smith MT, et al. The importance of the biological impact of exposure to the concept of the exposome. *Environ Health Perspect.* 2016;124(10):1504-10. Access: 2018/08/30. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articlesPMC5047763/>
26. DeBord DG, Carreón T, Lentz TJ, Middendorf PJ, Hoover MD, Schulte PA. Use of the “exposome” in the practice of epidemiology: a primer on omic technologies. *Am J Epidemiol.* 2016;184(4):302-14. Access: 2018/08/30. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27519539>

27. Icaza-Chávez ME Microbiota intestinal en la salud y la enfermedad. *Rev Gastroenterol Mex* 2013;78(4):20-260. Acceso: 30/08/2018. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.rgmx.2013.04.004>
28. Suarez. JE. Microbiota autóctona, probióticos y prebióticos. *Nutr Hosp.* 2015;31(Supl.1):3-9. Acceso: 30/08/2018. Disponible en: <http://www.aulamedica.es/nh/pdf/8701.pdf>
29. Serrano CA, León M, Harris PR. Desarrollo de la microbiota gastrointestinal en lactantes y su rol en salud y enfermedad. *Rev Chil Pediatr.* 2016;87(3):151-3. Acceso: 13/02/2018. Disponible en: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0370-41062016000300001&lng=es
30. Cho I, Blaser MJ. The human microbiome: at the interface of health and disease. *Nat Rev Genet.* 2012;13(4):260-70.
31. La Rosa Hernández D, Gómez Cabeza EJ, Sánchez Castañeda N. La microbiota intestinal en el desarrollo del sistema inmune del recién nacido. *Rev Cubana Pediatr.* 2014;86(4):502-13. Acceso: 19/06/2018. Disponible en: http://www.scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75312014000400011&lng=es%20
32. Alarcón P, González M, Castro É. Rol de la microbiota gastrointestinal en la regulación de la respuesta inmune. *Rev Méd. Chile.* 2016;144(7):910-6. Acceso: 31/08/2018. Disponible en: <https://www.scielo.conicyt.cl/scielo.php?>
33. Castañeda Guillot C. Microbiota intestinal y salud infantil. *Rev Cubana Pediatr.* 2017;90(1). Acceso: 31/08/2018. Disponible en: <http://www.revpediatria.sld.cu/index.php/ped/article/view/320>
34. Santiago P, Rafael J, Díaz JJ, Rodríguez L, Durán Z, Pinto D, Pérez D. Usos clínicos de probióticos en disbiosis y en diarrea aguda asociada a antibióticos y del viajero. *Arch Venezolanos Puericult Pediatr.* 2015;78(4):135-41. Acceso: 31/08/2018. Disponible en: <http://www.redalyc.org/pdf/0679/367945817008.pdf>
35. Francino MP. Antibiotics and the human gut microbiome dysbioses and accumulation resistances[review]. *Front Microbiol.* 2016;(12);6:1543. doi: 10.3389/fmicb.2015.01543. eCollection 2015.
36. Walker AW, Lawley TD. Therapeutic modulation of intestinal dysbiosis. *Pharmacol Res.* 2013;69:75-86.
37. Sakr Ashour FA. Impact of Different Exposures, Including Environmental Enteropathies, on Gut Flora and integrity. The biology of the first 1,000 days. In:

Karakochuk CD, Whitfield KC, Green TJ, Kraemer K, editors. The biology of the first 1,000 days. London: Taylor & Francis Group, LLC CRC Press; 2018. p. 303-15. Access: 2018/09/01. Available at:

<https://sightandlife.org/wp-content/uploads/2018/03/The-Biology-of-the-First-1000-Days-1.pdf>

38. Ngure FM, Reid BM, Humphrey JH, Mbuya MN, Peltó G, Stoltzfus RJ. Water sanitation, and hygiene (WASH), environmental enteropathy, nutrition, and early child development: Making the links. *Ann NY Acad Sci.* 2014;1308:118-28. Access: 2018/09/01. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Humphrey520JH%5BAuthor%5D&cauthor%20=true&cauthor%20%20uid=24571214>

39. Kosek M, Guerrant RL, Kang G, Yori PP, Gratz J, Gottlieb M. et al. Assessment of environmental enteropathy in the MAL-ED cohort study: Theoretical and analytic framework. *Clin Infect Dis.* 2014;59(Suppl 4):S239-47.

Conflicto de intereses

Los autores de este artículo declaran que no tienen ningún conflicto de intereses.

Declaración de responsabilidad autoral

Vivian R. Mena Miranda: Autor principal participó en la concepción de la idea, el análisis y procesamiento de la información, redacción del borrador y del artículo en su versión final para su publicación.

Bárbara de la Paz Fernández Delgado: participó en la búsqueda, análisis en conjunto de la información y en la redacción del borrador del artículo. Aprobó la versión final del artículo científico para publicar.